

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 C

*Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem
Sulfonylharnstoff*

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Stand: 26.03.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	7
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	8
4.2 Methodik	11
4.2.1 Fragestellung	11
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	11
4.2.3 Informationsbeschaffung	13
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	13
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	14
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	15
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	16
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	16
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	17
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	17
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	18
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	19
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	20
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	20
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	21
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	23
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	23
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	23
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	23
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	28
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	30
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	30
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	31
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	33
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	34
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	34
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	37
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	37
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	38
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	38

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	38
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	49
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	49
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	49
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	52
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	52
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	52
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	53
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	53
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	53
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	54
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	55
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	55
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	55
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	55
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	55
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	56
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	56
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	57
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	57
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	57
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	58
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.....	58
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	59
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	59
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	59
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	60
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	60
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	61
4.7	Referenzliste.....	61
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	63
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	72
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund	83
	Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien	99
	Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....	100
	Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....	101
	Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	9
Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss	12
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	25
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	28
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	30
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	31
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	33
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	35
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	36
Tabelle 4-15: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss in den indirekten Vergleich zwischen Sitagliptin + Sulfonylharnstoff und Humaninsulin + Sulfonylharnstoff.....	39
Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers für den indirekten Vergleich	41
Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	43
Tabelle 4-18: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern - „Sitagliptin + Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff“ für den indirekten Vergleich.....	47
Tabelle 4-19: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern - „Humaninsulin + Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff“ für den indirekten Vergleich.....	47
Tabelle 4-20: Studienpool für den indirekten Vergleich.....	48

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	49
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	50
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	50
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	51
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	51
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	53
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	53
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	54
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56
Tabelle 4-30: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	58
Tabelle 4-31: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens	59
Tabelle 4-32 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel ..	99
Tabelle 4-33 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-34 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	102
Tabelle 4-35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	105

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	37
Abbildung 4-3: Netzwerk der Evidenz für einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Sitagliptin + Sulfonylharnstoff und Humaninsulin + Sulfonylharnstoff.....	39
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien „Sitagliptin + Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff“ für den indirekten Vergleich	45
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien „Humaninsulin + Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff“ für den indirekten Vergleich	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Hämoglobin A1c
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
QD	Quaque Die (täglich)
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
T2D	Typ 2 Diabetes mellitus
WHO	World Health Organization

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2D), wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken. Die Bewertung soll im Vergleich zur Therapie mit einem Sulfonylharnstoff in Kombination mit Humaninsulin hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte *Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, sonstige unerwünschte Ereignisse*, sowie *gesundheitsbezogene Lebensqualität* erfolgen.

Die Bewertung soll auf der Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen werden.

Datenquellen

Alle Studien zu Sitagliptin im vorliegenden Anwendungsgebiet, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden bzw. für die MERCK & Co., Inc., und deren Konzerngesellschaften einschließlich MSD SHARP & DOHME GMBH regulatorischer Sponsor bzw. auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, wurden aufgelistet. Ferner wurden systematische bibliografische Literaturrecherchen nach relevanten Studien in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane, sowie Recherchen in den Studienregistern „clinicaltrials.gov“ und „International Clinical Trials Registry Platform Search Portal“ (ICTRP) durchgeführt. Die Selektion der für diese Nutzenbewertung relevanten Studien entsprechend der aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen.

Um die Möglichkeit des Nachweises eines Zusatznutzens mittels eines indirekten Vergleichs zu prüfen, wurden ergänzende systematische bibliographische Literaturrecherchen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane sowie Studienregisterrecherchen in den Studienregistern „clinicaltrials.gov“ und „International Clinical Trials Registry Platform Search Portal“ (ICTRP) durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Randomisierte, kontrollierte klinische Studien die alle nachfolgenden Kriterien erfüllen:

- Erwachsene Patienten (18 Jahre und älter) mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken. Von einer

unzureichenden Blutzuckereinstellung wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war.

- Die zu prüfende Intervention ist Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff. Als Vergleichsbehandlung gilt ein Sulfonylharnstoff in Kombination mit Humaninsulin.
- Für die Untersuchung werden die patientenrelevanten Zielgrößen *Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, sonstige unerwünschte Ereignisse*, sowie *gesundheitsbezogene Lebensqualität* berücksichtigt. Angaben zum HbA1c-Wert erfolgen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien.
- Behandlungsdauer \geq 24 Wochen.

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
E2	Prüfintervention: Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, Anwendung entsprechend Zulassung.
E3	Vergleichsintervention: Sulfonylharnstoff in Kombination mit Humaninsulin, Anwendung entsprechend Zulassung.
E4	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Zielgrößen: Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, sonstige unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität
E5	Randomisierte, kontrollierte klinische Parallel-Gruppen-Studien (Studienphasen, die an eine Parallel-Gruppen-Phase anschließen, werden ausgeschlossen).
E6	Behandlungsdauer \geq 24Wochen.
E7	Studie ist abgeschlossen und ausgewertet.
E8	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar
E9	Sprache: Deutsch oder Englisch

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

Die unter 4.2.3 beschriebene und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung konnte keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie bzw. keinen für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ausreichenden Studienpool identifizieren.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die unter 4.2.3 beschriebene und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung konnte keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie bzw. keinen für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ausreichenden Studienpool identifizieren. Es konnten daher keine Ergebnisse zum medizinischen Zusatznutzen von Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber Sulfonylharnstoff in Kombination mit Humaninsulin dargelegt werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die unter 4.2.3 beschriebene und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung konnte keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie bzw. keinen für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ausreichenden Studienpool identifizieren.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2D), wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zur Therapie mit einem Sulfonylharnstoff in Kombination mit Humaninsulin hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte *Gesamt mortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, sonstige unerwünschte Ereignisse, sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität.*

Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zur oben genannten Fragestellung vorgenommen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Eingeschlossen wurden randomisierte, kontrollierte klinische Studien die alle nachfolgenden Kriterien erfüllen:

- Erwachsene Patienten (18 Jahre und älter) mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken. Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war.
- Die zu prüfende Intervention ist Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff. Als Vergleichsbehandlung gilt ein Sulfonylharnstoff in Kombination mit Humaninsulin.
- Für die Untersuchung werden die patientenrelevanten Zielgrößen *Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, sonstige unerwünschte Ereignisse*, sowie *gesundheitsbezogene Lebensqualität* berücksichtigt. Angaben zum HbA1c-Wert erfolgen zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien.
- Behandlungsdauer ≥ 24 Wochen.

Tabelle 4-2: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
E2	Prüfintervention: Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, Anwendung entsprechend Zulassung.
E3	Vergleichsintervention: Sulfonylharnstoff in Kombination mit Humaninsulin, Anwendung entsprechend Zulassung.
E4	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Zielgrößen: Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien, Veränderung des

	Körpergewichts, sonstige unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität
E5	Randomisierte, kontrollierte klinische Parallel-Gruppen-Studien (Studienphasen, die an eine Parallel-Gruppen-Phase anschließen, werden ausgeschlossen).
E6	Behandlungsdauer \geq 24 Wochen.
E7	Studie ist abgeschlossen und ausgewertet.
E8	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar
E9	Sprache: Deutsch oder Englisch

Begründung der Wahl der Selektionskriterien:

Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der Zielpopulation, für die Sitagliptin zugelassen ist (Fachinformation Januvia[®] bzw. Xeluvia[®]). Die Kontrollgruppe entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde (G-BA: Niederschrift zum Beratungsgespräch, Beratungsanforderung Nr. 2012-B-028, 2012). Die Endpunkte stellen in der Indikation etablierte patientenrelevante Endpunkte dar (siehe Kapitel 4.2.5.2). Es werden primär randomisierte, aktivkontrollierte klinische Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt (EMA: Note of Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Diabetes Mellitus, 2012). Muss ein indirekter Vergleich durchgeführt werden, werden randomisierte klinische Studien mit einer Studiendauer von mindestens 16 Wochen berücksichtigt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“.

Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken. Die für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurden in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp 'Randomisierte, kontrollierte klinische Studie' wurde für EMBASE und MEDLINE ein Filter modifiziert nach Wong (DIMDI, FAQ-Center Datenbankrecherche) verwendet. Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken wurde hinsichtlich des Studientyps nicht

eingeschränkt. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert. Die Recherchen nach Sitagliptin Studien wurden am 25.02.2013 durchgeführt. Als Stichtag für die Suche wurde der 01.02.2013 festgelegt. Die primären Recherchen nach Sulfonylharnstoff Studien für den indirekten Vergleich wurden am 19.06.2012 durchgeführt. Danach erfolgten monatliche Nachrecherchen. Die letzte Nachrecherche erfolgte am 23.10.2012.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche erfolgte im Studienregister clinicaltrials.gov sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal ICTRP. Eine Suche im Studienregister clinicalstudyresults.org war nicht möglich, da das Portal nicht mehr verfügbar ist. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche erfasste sowohl abgeschlossene und abgebrochene als auch laufende Studien. Die Suche in clinicaltrials.gov wurde auf Studien der Phase II, III und IV beschränkt. Die Suche in ICTRP erfolgte für die „Condition“ Diabetes. Darüber hinaus erfolgten keine generellen Einschränkungen. Die jeweiligen Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B dokumentiert. Die Recherchen nach Sitagliptin Studien wurden am 01.02.2013 durchgeführt. Die Recherchen nach Sulfonylharnstoff Studien für den indirekten Vergleich wurden am 26.09.2012 durchgeführt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerteten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in 4.2.2 gelisteten Einschlusskriterien erfüllten und somit themenrelevant sind. Diese Bewertung erfolgte in zwei Schritten: (1) Sichtung des Titels und - sofern vorhanden - des Abstracts aller identifizierter Publikationen, (2) Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst, wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

Die aus den Recherchen in den Studienregistern identifizierten Studien wurden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst, wenn nötig wurde ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien wurden dem Studienpool zugeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebene und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie identifizieren konnte.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse**4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die

Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebene und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie identifizieren konnte.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebene und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie identifizieren konnte.

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

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

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebenen und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie identifizieren konnte.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebenen und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie identifizieren konnte.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebenen und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie identifizieren konnte.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D’Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

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

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

„Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

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

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

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

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebene und unter 4.3.2.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine ausreichende Datenbasis für die Durchführung eines indirekten Vergleichs zur Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 identifizieren konnte.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.

Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P035	ja	abgeschlossen	Phase A: 24 Wochen Phase B: 30 Wochen	<p>Phase A:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sitagliptin 100 mg QD + Glimepirid ≥ 4 mg/d (bis max. 8 mg/d) - Sitagliptin 100 mg QD + Glimepirid ≥ 4 mg/d (bis max. 8 mg/d) + Metformin ≥ 1500mg/d - Placebo + Glimepirid ≥ 4 mg/d (bis max. 8 mg/d) - Placebo + Glimepirid ≥ 4 mg/d (bis max. 8 mg/d) + Metformin ≥ 1500mg/d <p>Phase B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sitagliptin 100 mg QD + Glimepirid ≥ 4 mg/d (bis max. 8 mg/d) - Sitagliptin 100 mg QD + Glimepirid ≥ 4 mg/d (bis max. 8 mg/d) + Metformin ≥ 1500mg/d - Pioglitazon 30 mg + Glimepirid ≥ 4 mg/d (bis max. 8 mg/d) - Pioglitazon 30 mg + Glimepirid ≥ 4 mg/d (Auftitration bis max. 8 mg/d) + Metformin ≥ 1500mg/d
P253	nein	laufend	24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> - Sitagliptin 100 mg QD + Gliclazide (≥ 60 mg QD modified release oder ≥ 160 mg QD non-modified release) oder Glimepiride (≥ 3 mg

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				QD) - Sitagliptin 100 mg QD + Gliclazide (≥ 60 mg QD modified release oder ≥ 160 mg QD non-modified release) oder Glimepiride (≥ 3 mg QD) + Metformin ≥ 1500 mg/d - Placebo + Gliclazide (≥ 60 mg QD modified release oder ≥ 160 mg QD non- modified release) oder Glimepiride (≥ 3 mg QD) - Placebo + Gliclazide (≥ 60 mg QD modified release oder ≥ 160 mg QD non- modified release) oder Glimepiride (≥ 3 mg QD) + Metformin ≥ 1500 mg/d
P056	nein	abgeschlossen	Phase A: 12 Wochen Phase B: 40 Wochen	Phase A: - Sitagliptin 50 mg QD + Glimepirid - Placebo + Glimepirid Phase B: Sitagliptin 50 oder 100 mg QD + Glimepirid - Placebo + Glimepirid
ONO-5435-17	nein	laufend	Phase A: 12 Wochen Phase B: 40 Wochen	Phase A: - Sitagliptin 50 mg QD + Sulfonylharnstoff - Placebo + Sulfonylharnstoff Phase B: - Sitagliptin 50 oder 100 mg QD + Sulfonylharnstoff

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				- Placebo + Sulfonylharnstoff
P082	nein	laufend	Bis zu 5 Jahre	- Sitagliptin 50 mg QD oder 100 mg QD (in Abhängigkeit der Nierenfunktion) - Placebo Therapie zusätzlich zu einer unzureichenden antihyperglykämischen Therapie (inkl. Insulin)
Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war				
098-00	nein	abgeschlossen	12 Monate	- Sitagliptin 100 mg QD + Sulfonylharnstoff - Sitagliptin 100 mg QD + Metformin + Sulfonylharnstoff

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

Stand der Information: 01.02.2013.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
P035	E3: Studie wurde gegen Glimepirid bzw. Glimepirid + Metformin durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P253	E3: Studie wurde gegen Gliclazide/Glimepirid bzw. Gliclazide/Glimepirid + Metformin durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie E7: Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
P056	E2: Anwendung von Sitagliptin in nicht zugelassener Dosierung E3: Studie wurde gegen Glimepirid durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
ONO-5435-17	E2: Anwendung von Sitagliptin in nicht zugelassener Dosierung E3: Studie wurde gegen Sulfonylharnstoff durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie E7: Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
P082	E7: Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war	
098-00	E3: Studie wurde gegen Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Bei der Recherche am 25.02.2013 mit Stichtag 01.02.2013 wurden insgesamt 820 potentielle Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von 228 Duplikaten verblieben 592 Treffer. Von diesen wurden 538 als nicht themenrelevant klassifiziert. Von den verbleibenden 54 Treffern erfüllte keiner die Einschlusskriterien. Alle im Volltext gesichteten Treffer sind unter Angabe des Ausschlussgrundes im Anhang 4-C aufgelistet.

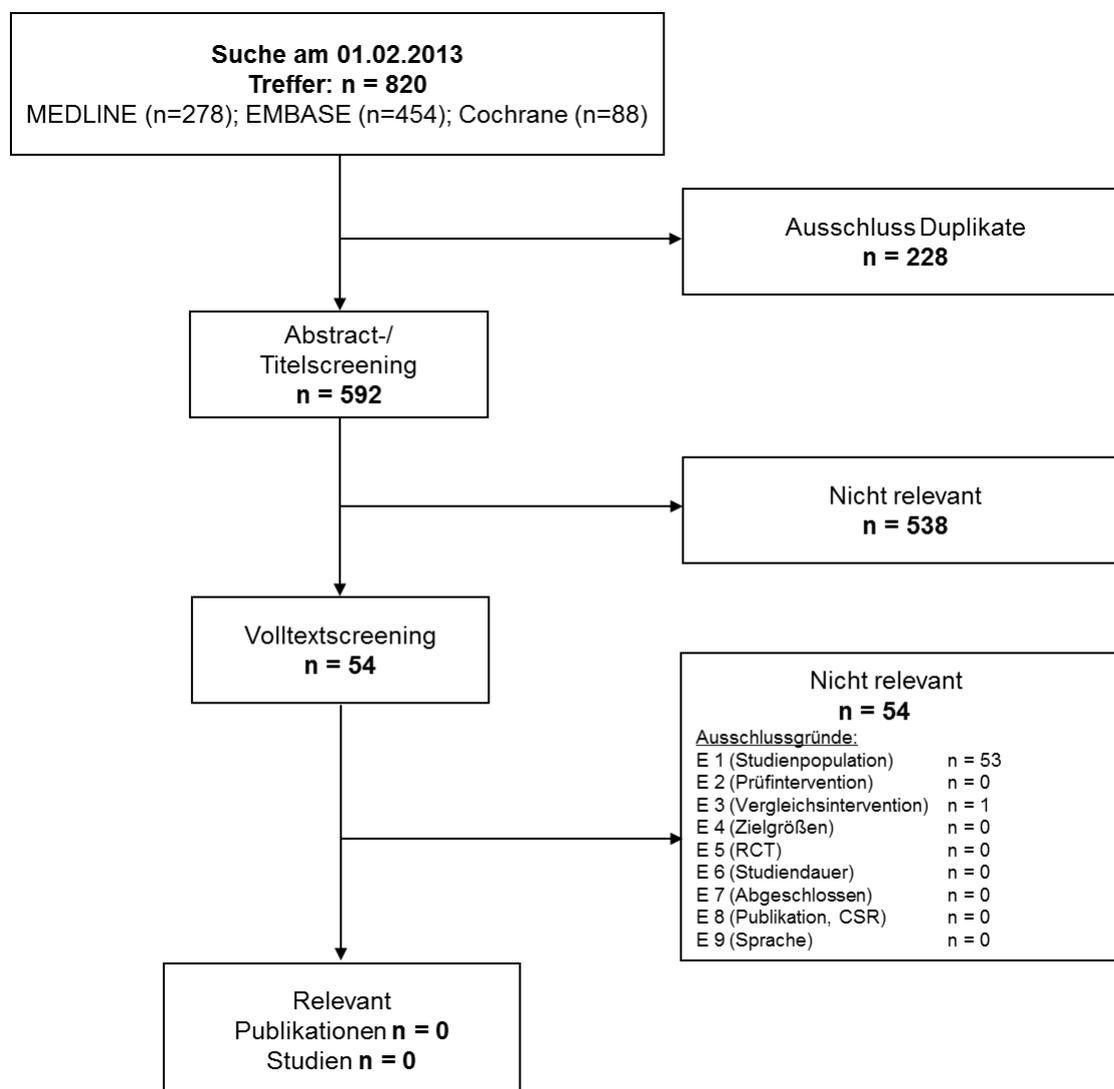


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

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

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.^b)

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

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w /m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebenen und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie identifizieren konnte.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebenen und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie identifizieren konnte.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebenen und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie identifizieren konnte.

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebenen und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie identifizieren konnte.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

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

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebenen und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie identifizieren konnte.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebenen und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie identifizieren konnte.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebenen und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie identifizieren konnte.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

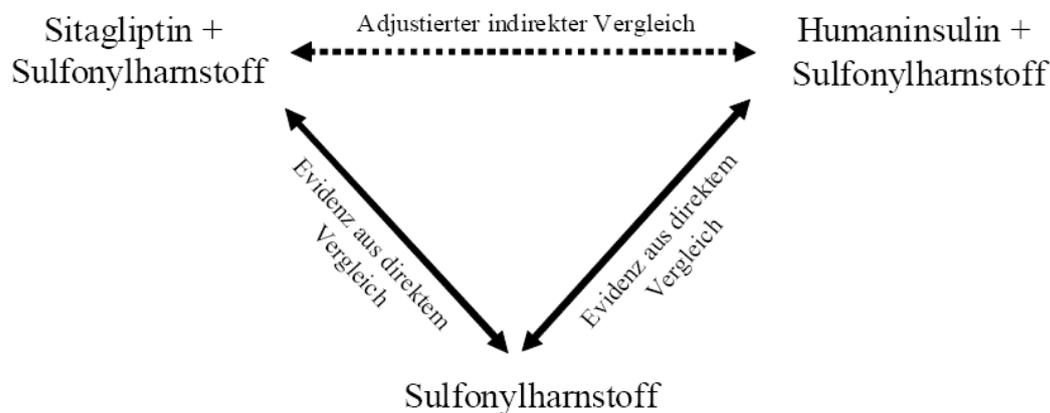
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

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

Entsprechend des Ergebnisses der Informationsbeschaffung nach Abschnitt 4.3.1.1 liegen nur Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie (Hermansen et al., 2007 – Stratum 1; P035) vor, bei der Sitagliptin in zugelassener Dosierung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht wurde. Vergleichstherapie dieser Studie war Sulfonylharnstoff. Diese Vergleichstherapie entspricht nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, daher konnte diese Studie nicht für einen direkten Beleg eines Zusatznutzens herangezogen werden. Stratum 2 dieser Studie könnte jedoch die Basis für einen Nutzenbeleg mittels folgendem adjustierten indirekten Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin in Kombination mit Sulfonylharnstoff darstellen:

Abbildung 4-3: Netzwerk der Evidenz für einen adjustierten indirekten Vergleich zwischen Sitagliptin + Sulfonylharnstoff und Humaninsulin + Sulfonylharnstoff



Um die Möglichkeit eines solchen indirekten Vergleichs zu prüfen, wurde eine bibliographische Literaturrecherche und Studienregisterrecherche durchgeführt. Ziel dieser Recherchen war, Studien zu finden, bei denen Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bzw. Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus untersucht wurde.

Tabelle 4-15: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss in den indirekten Vergleich zwischen Sitagliptin + Sulfonylharnstoff und Humaninsulin + Sulfonylharnstoff

Einschlusskriterien	
E1	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
E2	Prüfintervention: Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bzw. Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, Anwendung entsprechend Zulassung.
E3	Vergleichsintervention: Sulfonylharnstoff, Anwendung entsprechend Zulassung.
E4	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Zielgrößen: Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, unerwünschte Ereignisse, symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, gesundheitsbezogene Lebensqualität.
E5	Randomisierte, kontrollierte klinische Parallel-Gruppen-Studien (Studienphasen,

	die an eine Parallel-Gruppen-Phase anschließen, werden ausgeschlossen).
E6	Behandlungsdauer \geq 16 Wochen.
E7	Studie ist abgeschlossen und ausgewertet.
E8	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar
E9	Sprache: Deutsch oder Englisch

A) Studien des pharmazeutischen Unternehmers**1) Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff**

Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers für den indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P035	ja	abgeschlossen	Phase A: 24 Wochen Phase B: 30 Wochen	<p>Phase A:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sitagliptin 100 mg QD + Glimepirid ≥ 4 mg/d (bis max. 8 mg/d) - Sitagliptin 100 mg QD + Glimepirid ≥ 4 mg/d (bis max. 8 mg/d) + Metformin ≥ 1500mg/d - Placebo + Glimepirid ≥ 4 mg/d (bis max. 8 mg/d) - Placebo + Glimepirid ≥ 4 mg/d (bis max. 8 mg/d) + Metformin ≥ 1500mg/d <p>Phase B:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sitagliptin 100 mg QD + Glimepirid ≥ 4 mg/d (bis max. 8 mg/d) - Sitagliptin 100 mg QD + Glimepirid ≥ 4 mg/d (bis max. 8 mg/d) + Metformin ≥ 1500mg/d - Pioglitazon 30 mg + Glimepirid ≥ 4 mg/d (bis max. 8 mg/d) - Pioglitazon 30 mg + Glimepirid ≥ 4 mg/d (Auftitration bis max. 8 mg/d) + Metformin ≥ 1500mg/d
P253	nein	laufend	24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> - Sitagliptin 100 mg QD + Gliclazide (≥ 60 mg QD modified release oder ≥ 160 mg QD non-modified release) oder Glimepiride (≥ 3 mg

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				QD) - Sitagliptin 100 mg QD + Gliclazide (≥ 60 mg QD modified release oder ≥ 160 mg QD non-modified release) oder Glimepiride (≥ 3 mg QD) + Metformin ≥ 1500 mg/d - Placebo + Gliclazide (≥ 60 mg QD modified release oder ≥ 160 mg QD non- modified release) oder Glimepiride (≥ 3 mg QD) - Placebo + Gliclazide (≥ 60 mg QD modified release oder ≥ 160 mg QD non- modified release) oder Glimepiride (≥ 3 mg QD) + Metformin ≥ 1500 mg/d
P056	nein	abgeschlossen	Phase A: 12 Wochen Phase B: 40 Wochen	Phase A: - Sitagliptin 50 mg QD + Glimepirid - Placebo + Glimepirid Phase B: Sitagliptin 50 oder 100 mg QD + Glimepirid - Placebo + Glimepirid
ONO-5435-17	nein	laufend	Phase A: 12 Wochen Phase B: 40 Wochen	Phase A: - Sitagliptin 50 mg QD + Sulfonylharnstoff - Placebo + Sulfonylharnstoff Phase B: - Sitagliptin 50 oder 100 mg QD + Sulfonylharnstoff

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				- Placebo + Sulfonylharnstoff
P082	nein	laufend	Bis zu 5 Jahre	- Sitagliptin 50 mg QD oder 100 mg QD (in Abhängigkeit der Nierenfunktion) - Placebo Therapie zusätzlich zu einer unzureichenden antihyperglykämischen Therapie (inkl. Insulin)
Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war				
098-00	nein	abgeschlossen	12 Monate	- Sitagliptin 100 mg QD + Sulfonylharnstoff - Sitagliptin 100 mg QD + Metformin + Sulfonylharnstoff

Stand der Information: 01.02.2013.

Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
P253	E7: Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
P056	E2: Anwendung von Sitagliptin in nicht zugelassener Dosierung
ONO-5435-17	E2: Anwendung von Sitagliptin in nicht zugelassener Dosierung E7: Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
P082	E7: Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war	
098-00	E3: Studie wurde gegen Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff durchgeführt. Entspricht nicht der gesuchten Vergleichstherapie

2) Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff

Entfällt, da MSD nicht Hersteller von Humaninsulin oder Sulfonylharnstoff ist.

B) Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die systematischen bibliografischen Literaturrecherchen nach relevanten Studien erfolgten in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken. Die für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurden in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp 'Randomisierte, kontrollierte klinische Studie' wurde für MEDLINE und EMBASE ein Filter modifiziert nach Wong (DIMDI, FAQ-Center Datenbankrecherche) verwendet. Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert. Die Recherchen „Sitagliptin + Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff“ wurden am 25.02.2013 mit Stichtag 01.02.2013 durchgeführt. Die Recherchen „Humaninsulin + Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff“ wurden am 26.09.2012 durchgeführt.

Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien sind unter Nennung des Ausschlussgrundes im Anhang 4-C aufgelistet.

1) Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff

Bei der Recherche am 25.02.2013 mit Stichtag 01.02.2013 wurde eine relevante Publikation zu randomisierten kontrollierten Studien gefunden, bei denen Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken, untersucht wurde: Hermansen et al., 2007. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen sind unter Angabe des Ausschlussgrundes im Anhang 4-C aufgelistet.

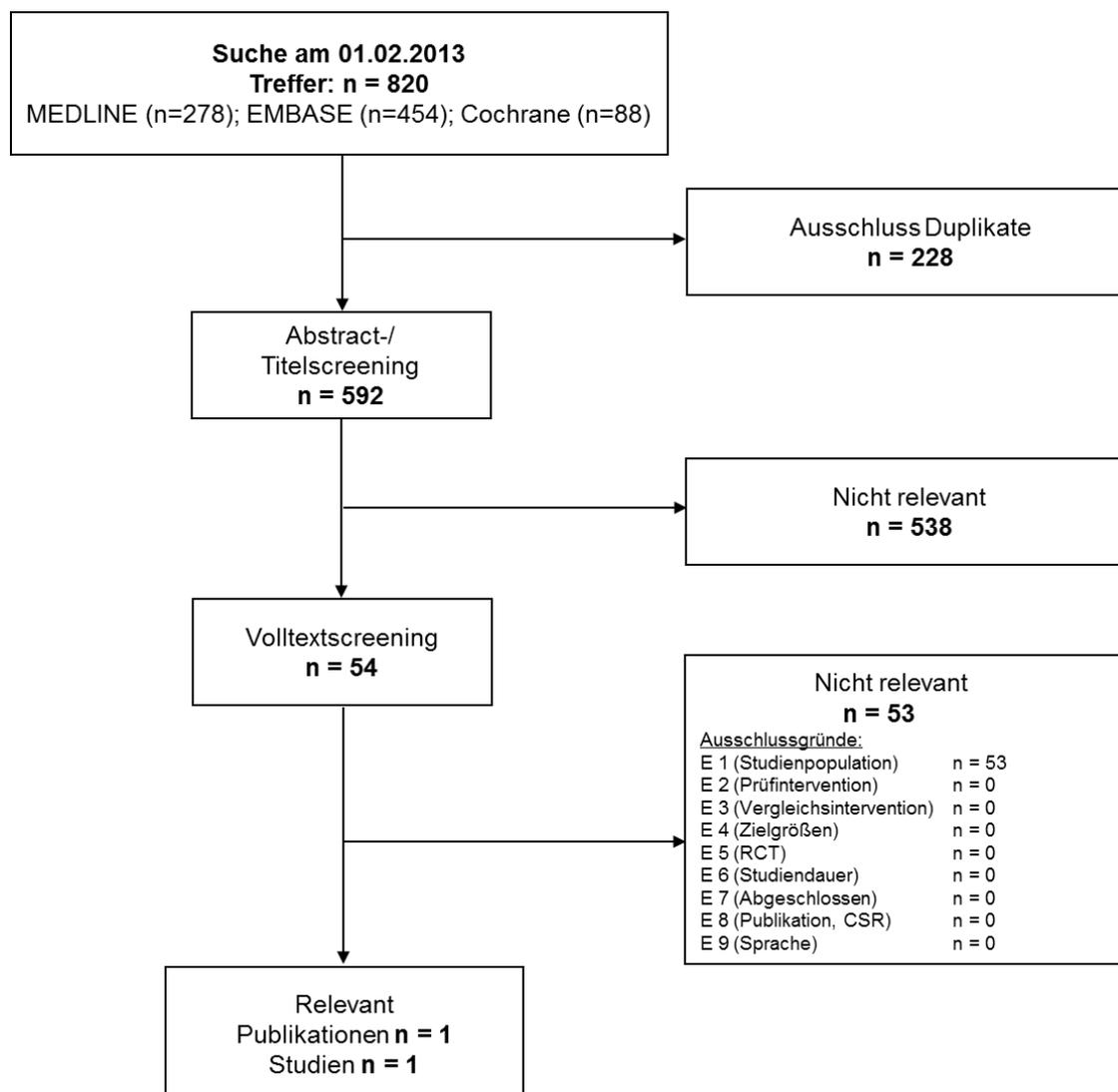


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien „Sitagliptin + Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff“ für den indirekten Vergleich

2) Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff

Es wurde keine relevante Publikation zu randomisierten kontrollierten Studien gefunden, bei denen Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken, untersucht wurde. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen sind unter Angabe des Ausschlussgrundes im Anhang 4-C aufgelistet.

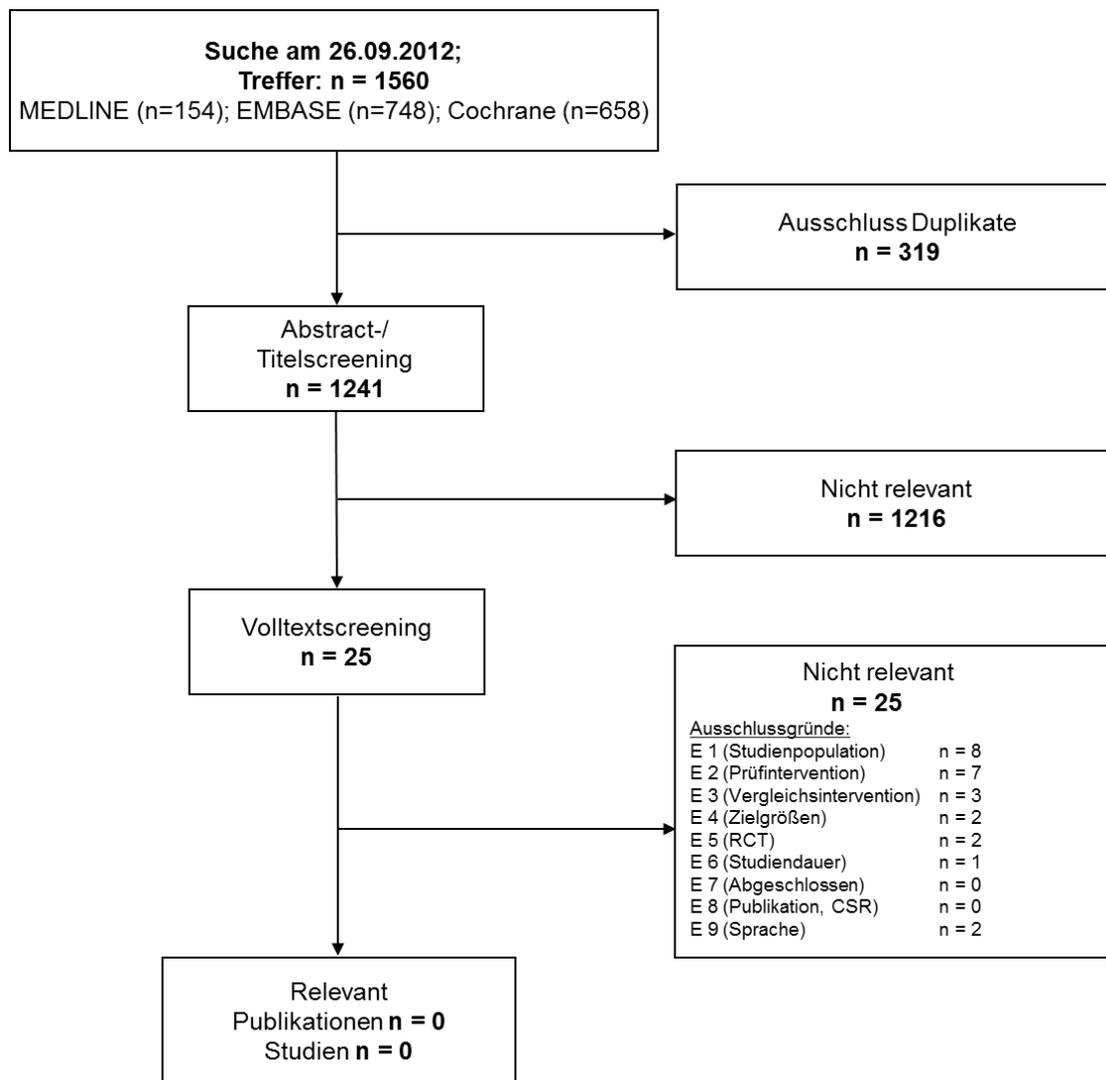


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien „Humaninsulin + Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff“ für den indirekten Vergleich

C) Studien aus der Suche in Studienregistern

Die Suche erfolgte im Studienregister clinicaltrials.gov sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal ICTRP. Eine Suche im Studienregister clinicalstudyresults.org war nicht möglich, da das Portal nicht mehr verfügbar ist. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche erfasste sowohl abgeschlossene und abgebrochene als auch laufende Studien. Die Suche wurde auf Sulfonylharnstoffe der 2. Generation beschränkt. Die jeweilige Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B dokumentiert. Die Recherchen wurden am 26.09.2012 durchgeführt.

1) Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff

Tabelle 4-18: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern - „Sitagliptin + Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff“ für den indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
P035	clinicaltrials.gov http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT00106704	ja	ja

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

2) Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff

Tabelle 4-19: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern - „Humaninsulin + Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff“ für den indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)

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

D) Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-20: Studienpool für den indirekten Vergleich

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Sitagliptin + Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff						
P035	ja	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	ja clinicaltrials.gov http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT0106704	ja Hermansen et al. (2007)
Humaninsulin + Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden						

Es wurden keine Studien gefunden, bei denen Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken, untersucht wurde. Der ermittelte Studienpool ist dementsprechend unzureichend, um mittels indirekten Vergleichs einen Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff in Kombination mit Humaninsulin bei der zu bewertenden Patientenpopulation zu ermitteln.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Entfällt, da die unter 4.3.2.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keinen für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ausreichenden Studienpool ermitteln konnte.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Entfällt, da die unter 4.3.2.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keinen für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ausreichenden Studienpool ermitteln konnte.

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Entfällt, da die unter 4.3.2.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keinen für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ausreichenden Studienpool ermitteln konnte.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Entfällt, da die unter 4.3.2.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keinen für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ausreichenden Studienpool ermitteln konnte.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Entfällt, da die unter 4.3.2.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keinen für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ausreichenden Studienpool ermitteln konnte.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Entfällt, da die unter 4.3.2.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keinen für die Durchführung eines indirekten Vergleichs ausreichenden Studienpool ermitteln konnte.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

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

entfällt

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

entfällt

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

entfällt

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

entfällt

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

entfällt

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

entfällt

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.

entfällt

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

entfällt

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

entfällt

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

entfällt

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebene und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie identifizieren konnte.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	Zusatznutzen nicht belegt

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

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

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

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

entfällt

Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

entfällt

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

entfällt

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

entfällt

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

¹³ Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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

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

entfällt

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Datenquellen auf.

entfällt

4.7 Referenzliste

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

1. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Xelevia. www.fachinfo.de.
2. DIMDI. 2012. Wie recherchiere ich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in EMBASE mit dem Wong-Filter? [Online]. Available: http://www.dimdi.de/static/de/db/faq/recherche/faq_0015.html [Accessed 01.10. 2012].
3. EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2012. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus.
4. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012 (22. Oktober 2012).

5. HERMANSEN, K., KIPNES, M., LUO, E., FANURIK, D., KHATAMI, H., STEIN, P. & SITAGLIPTIN STUDY, G. 2007. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab*, 9, 733-45.
6. MSD SHARP&DOHME 2007. Studienbericht Protokoll P035.
7. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Januvia.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Die nachfolgend dargelegten Suchstrategien beziehen sich auf die Suche nach Studien für Sitagliptin + Sulfonylharnstoff für den Abschnitt 4.3.1.1.2 und 4.3.2.1.1 (Studien für indirekte Vergleiche):

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	01.02.2013
Zeitsegment	keine Einschränkungen
Suchfilter	keine Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnisse
1	DIABETES MELLITUS:ti,ab,kw	15662
2	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	7390
3	diabet* or niddm or t2dm:ti,ab,kw	24804
4	#1 or #2 or #3	24804
5	Sitagliptin:ti,ab,kw	95
6	#4 and #5	88

Datenbankname	EMBASE (EM74)
Suchoberfläche	DIMDI
Datum der Suche	25.02.2013
Zeitsegment	1974 to 2013 February 01
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien modifiziert nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnisse
1	EM74	21638473
2	CT=NON INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS	109268
3	(TYPE 2 DIABETES;DIABETES MELLITUS;NIDDM)/TI	72376
4	CT=SITAGLIPTIN/(DRUG THERAPY)	1774
5	FT=SITAGLIPTIN/TI	428
6	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL#	330340
7	FT=(RANDOMIZED;CLINICAL TRIAL#;PLACEBO#;DOUBLE-BLIND)/(TI;AB)	609151
8	(2 OR 3)	142543
9	(4 OR 5)	1909
10	(6 OR 7)	713704
11	8 AND 9	1618
12	10 AND 11	461
13	f s=12 and rd<=20130201	454

Datenbankname MEDLINE (ME66)**Suchoberfläche** DIMDI**Datum der Suche** 25.02.2013**Zeitsegment** 1966 to 2013 February 01**Suchfilter** Filter für randomisierte kontrollierte Studien modifiziert nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnisse
1	ME66	20165973
2	CT=DIABETES MELLITUS, TYPE 2/(DRUG THERAPY)	17743
3	FT=(TYPE 2 DIABETES; DIABETES MELLITUS; NIDDM)	273359
4	CT=DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV INHIBITORS/(THERAPEUTIC USE)	530
5	TE=SITAGLIPTIN	451
6	FT=SITAGLIPTIN	736
7	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	339222
8	FT=RANDOMI#ED	525674
9	FT=PLACEBO?	159722
10	(2 OR 3)	273359
11	(4 OR 5 OR 6)	1074
12	(7 OR 8 OR 9)	579615
13	10 AND 11	900
14	12 AND 13	297
15	f s=14 and rd<=20130201	278

Die nachfolgend dargelegten Suchstrategien beziehen sich auf die Suche nach Studien für Humaninsulin + Sulfonylharnstoff für den Abschnitt 4.3.2.1.1 (Studien für indirekte Vergleiche):

Datenbankname Cochrane
Suchoberfläche Cochrane Library
Datum der Suche 26.09.2012
Zeitsegment keine Einschränkungen
Suchfilter keine Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnisse
1	(diabetes mellitus type 2) or (type 2 diabetes) or t2dm or niddm or (noninsulin dependent diabetes mellitus)	10978
2	random* or placebo* or rct or (double blind)	413324
3	sulphonylurea or sulfonylurea* or glibenclamid* or glyburid* or chlorpropamid* or tolbutamid* or glibornurid* or tolazamid* or carbutamid* or glipizid* or gliquidon* or gliclazid* or glisoxepid* or glimepirid* or acetohexamid*	1877
4	(biosynthetic human proinsulin) or (biphasic insulin) or (bovine insulin) or (c peptid*) or (globin zinc insulin) or (hexyl insulin monoconjugate 2) or (human insulin) or (immunoreactive insulin) or (insulin aspart*) or (insulin degludec) or (insulin deoctapeptid*) or (detemir) or (glargin*) or (glulisin*) or (lispro) or (insulin zinc suspension) or (isophane insulin*) or (long acting insulin) or (short acting insulin) or (monocomponent insulin) or (neutral insulin) or (pig insulin) or (preproinsulin) or (proinsulin*) or (recombinant human insulin) or (synthetic insulin)	16917
5	#1 and #2 and #3 and #4	796
6	#5 not (animal* or experi* or rat or rats or mouse or mice)	658

Datenbankname EMBASE
Suchoberfläche DIMDI
Datum der Suche 26.09.2011
Zeitsegment 1974 to 2012 June 16

Suchfilter

Filter für randomisierte kontrollierte Studien modifiziert nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnisse
1	EA08; EM74	21377768
2	CT=NONINSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS	105023
3	S=2/DT	32333
4	TYPE 2 DIABETES	60411
5	T2DM	4543
6	NIDDM	7673
7	NON INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS	106354
8	3 TO 7	118192
9	CT D SULFONYLUREA COMPOUNDS	40871
10	S=9/DT	16447
11	GLIBENCLAMID#	18397
12	GLYBURID#	1471
13	CHLORPROPAMID#	4877
14	TOLBUTAMID#	9497
15	GLIBORNURID#	486
16	TOLAZAMID#	943
17	CARBUTAMID#	646
18	GLIPIZID#	4217
19	GLIQUIDON#	572
20	METAHEXAMID#	75
21	GLICLAZID#	3817
22	GLISOXEPID#	227
23	GLIMEPIRID#	3672
24	ACETOHEXAMID#	806
25	11 TO 24	33826
26	25/TI	5546
27	10 OR 26	20614
28	CT D INSULIN DERIVATIVE	203477
29	28/DT	44335
30	(BIOSYNTHETIC HUMAN PROINSULIN)	75
31	(BIPHASIC INSULIN)	833
32	(C PEPTID#)	12427
33	(GLOBIN ZINC INSULIN)	3
34	(HEXYL INSULIN MONOCONJUGATE 2)	39
35	(HUMAN INSULIN)	8820
36	(IMMUNOREACTIVE INSULIN)	2750
37	(INSULIN ASPART)	2592
38	(INSULIN DEGLUDEC)	64
39	DETEMIR	1669
40	GLARGIN#	4306
41	GLULISIN#	805
42	LISPRO	3382

43	(INSULIN ZINC SUSPENSION)	2665
44	(ISOPHANE INSULIN)	5330
45	(LONG ACTING INSULIN)	1079
46	(SHORT ACTING INSULIN)	516
47	(MONOCOMPONENT INSULIN)	444
48	(NEUTRAL INSULIN)	3319
49	(PIG INSULIN)	748
50	PREPROINSULIN	547
51	PROINSULIN	4588
52	(RECOMBINANT HUMAN INSULIN)	1980
53	(SYNTHETIC INSULIN)	155
54	30 TO 53	38228
55	54/TI	7761
56	29 OR 55	49901
57	CT=RANDOMI#ED CONTROLLED TRIAL#	317587
58	RANDOMI#ED	481101
59	PLACEBO?	268802
60	DOUBLE BLIND	152158
61	RCT	7434
62	57 TO 61	658112
63	8 AND 27	11559
64	63 AND 56	6226
65	62 AND 64	1783
66	S=65 NOT (REVIEW#)	858
67	S=66 NOT (ANIMAL#;MOUSE;MICE;RAT#)	748

Datenbankname MEDLINE

Suchoberfläche DIMDI

Datum der Suche 26.09.2012

Zeitsegment 1966 to 2012 September 26

Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien modifiziert nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnisse
1	ME66	19772918
2	CT D DIABETES MELLITUS, TYPE 2	72526
3	S=2/DT	17120
4	TYPE 2 DIABETES	52207

5	T2DM	4265
6	NIDDM	6743
7	NON INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS	835
8	3 TO 7	65858
9	CT D SULFONYLUREA COMPOUNDS	14485
10	S=9/TU	4307
11	GLIBENCLAMID#	8297
12	GLYBURID#	5768
13	CHLORPROPAMID#	1605
14	TOLBUTAMID#	5305
15	GLIBORNURID#	93
16	TOLAZAMID#	192
17	CARBUTAMID#	196
18	GL#PIZID#	909
19	GLIQUIDON#	137
20	GLICLAZID#	957
21	METAHEXAMID#	1
22	GLISOXEPID#	45
23	GLIMEPIRID#	774
24	ACETOHEXAMID#	220
25	11 TO 24	16500
26	25/TI	4766
27	10 OR 26	7631
28	CT D INSULIN	143015
29	S=28/TU	17774
30	LISPRO	921
31	(BIOSYNTHETIC HUMAN PROINSULIN)	35
32	(BIPHASIC INSULIN)	436
33	(BOVINE INSULIN)	741
34	(C PEPTID#)	10740
35	(GLOBIN ZINC INSULIN)	2
36	(HEXYL INSULIN MONOCONJUGATE 2)	6
37	(HUMAN INSULIN)	4996
38	(IMMUNOREACTIVE INSULIN)	2108
39	(INSULIN ASPART?)	607
40	(INSULIN DEGLUDEC)	27
41	(INSULIN DEOCTAPEPTID#)	0
42	DETEMIR	482
43	GLARGIN#	1328
44	GLULISIN#	171
45	(INSULIN ZINC SUSPENSION)	30
46	(ISOPHANE INSULIN#)	104
47	(LONG ACTING INSULIN)	544
48	(SHORT ACTING INSULIN)	341
49	(MONOCOMPONENT INSULIN)	104
50	(NEUTRAL INSULIN)	29

51	(PIG INSULIN)	125
52	PREPROINSULIN	507
53	PROINSULIN?	4266
54	(RECOMBINANT HUMAN INSULIN)	547
55	(SYNTHETIC INSULIN)	64
56	30 TO 55	23338
57	56/TI	6610
58	29 OR 57	23223
59	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	330994
60	RANDOMI#ED	510038
61	PLACEBO?	156396
62	RCT	6649
63	DOUBLE BLIND	140844
64	59 TO 63	580824
65	8 AND 27	2384
66	65 AND 58	615
67	64 AND 66	205
68	S=67 NOT (ANIMAL#;MOUSE;MICE;RAT#)	173
69	S=68 NOT (REVIEW#)	154

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. *http://www.clinicaltrials.gov*), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Die nachfolgend dargelegten Suchstrategien beziehen sich auf die Suche nach Studien für Sitagliptin für den Abschnitt 4.3.1.1.3 (direkte Vergleichsstudien):

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.02.2013
Suchstrategie	(Sitagliptin OR Januvia OR MK0431) [ALL-FIELDS] AND ("Phase 2" OR "Phase 3" OR "Phase 4") [PHASE]
Treffer	190

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.02.2013
Suchstrategie	Sitagliptin OR Januvia OR MK-0431 [Intervention] AND "Diabetes" [Condition] AND "All" [Recruitment Status]
Treffer	369

Die nachfolgend dargelegten Suchstrategien beziehen sich auf die Suche nach Studien für Sitagliptin für den Abschnitt 4.3.2.1.1 (Studien für indirekte Vergleiche: Sitagliptin + Sulfonylharnstoff):

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	(Sitagliptin AND Sulfonylurea) OR (Sitagliptin AND Glibenclamide) OR (Sitagliptin AND Glyburide) OR (Sitagliptin AND Glipizide) OR (Sitagliptin AND Gliquidone) OR (Sitagliptin AND Gliclazide) OR (Sitagliptin AND Glimepiride) [ALL-fields] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	37
Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	(Januvia AND Sulfonylurea) OR (Januvia AND Glibenclamide) OR (Januvia AND Glyburide) OR (Januvia AND Glipizide) OR (Januvia AND Gliquidone) OR (Januvia AND Gliclazide) OR (Januvia AND Glimepiride) [ALL-fields] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	37
Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	(MK-0431 AND Sulfonylurea) OR (MK-0431 AND Glibenclamide) OR (MK-0431 AND Glyburide) OR (MK-0431 AND Glipizide) OR (MK-0431 AND Gliquidone) OR (MK-0431 AND Gliclazide) OR (MK-0431 AND Glimepiride) [ALL-fields] AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer	37

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse <http://www.apps.who.int/trialsearch/>
Datum der Suche 26.09.2012
Suchstrategie Sitagliptin AND Sulfonylurea [Intervention]
AND “Diabetes” [Condition]
AND “All” [Recruitment Status]
Treffer 5

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse <http://www.apps.who.int/trialsearch/>
Datum der Suche 26.09.2012
Suchstrategie Sitagliptin AND Sulphonylurea [Intervention]
AND “Diabetes” [Condition]
AND “All” [Recruitment Status]
Treffer 2

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse <http://www.apps.who.int/trialsearch/>
Datum der Suche 26.09.2012
Suchstrategie Sitagliptin AND Glibenclamide [Intervention]
AND “Diabetes” [Condition]
AND “All” [Recruitment Status]
Treffer 3

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse <http://www.apps.who.int/trialsearch/>
Datum der Suche 26.09.2012
Suchstrategie Sitagliptin AND Glyburide [Intervention]
AND “Diabetes” [Condition]
AND “All” [Recruitment Status]
Treffer 3

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO

Internetadresse <http://www.apps.who.int/trialsearch/>

Datum der Suche 26.09.2012

Suchstrategie Sitagliptin AND Glipizide [Intervention]
AND “Diabetes” [Condition]
AND “All” [Recruitment Status]

Treffer 7

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO

Internetadresse <http://www.apps.who.int/trialsearch/>

Datum der Suche 26.09.2012

Suchstrategie Sitagliptin AND Gliquidone [Intervention]
AND “Diabetes” [Condition]
AND “All” [Recruitment Status]

Treffer 0

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO

Internetadresse <http://www.apps.who.int/trialsearch/>

Datum der Suche 26.09.2012

Suchstrategie Sitagliptin AND Gliclazide [Intervention]
AND “Diabetes” [Condition]
AND “All” [Recruitment Status]

Treffer 5

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO

Internetadresse <http://www.apps.who.int/trialsearch/>

Datum der Suche 26.09.2012

Suchstrategie Sitagliptin AND Glimepiride [Intervention]
AND “Diabetes” [Condition]
AND “All” [Recruitment Status]

Treffer 31

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO

Internetadresse <http://www.apps.who.int/trialsearch/>

Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	Januvia AND Sulfonylurea [Intervention] AND “Diabetes” [Condition] AND “All” [Recruitment Status]
Treffer	0
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	Januvia AND Sulphonylurea [Intervention] AND “Diabetes” [Condition] AND “All” [Recruitment Status]
Treffer	0
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	Januvia AND Glibenclamide [Intervention] AND “Diabetes” [Condition] AND “All” [Recruitment Status]
Treffer	0
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	Januvia AND Glyburide [Intervention] AND “Diabetes” [Condition] AND “All” [Recruitment Status]
Treffer	0
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2012

Suchstrategie Januvia AND Glipizide [Intervention]
AND “Diabetes” [Condition]
AND “All” [Recruitment Status]

Treffer 2

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO

Internetadresse <http://www.apps.who.int/trialsearch/>

Datum der Suche 26.09.2012

Suchstrategie Januvia AND Gliquidone [Intervention]
AND “Diabetes” [Condition]
AND “All” [Recruitment Status]

Treffer 0

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO

Internetadresse <http://www.apps.who.int/trialsearch/>

Datum der Suche 26.09.2012

Suchstrategie Januvia AND Gliclazide [Intervention]
AND “Diabetes” [Condition]
AND “All” [Recruitment Status]

Treffer 0

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO

Internetadresse <http://www.apps.who.int/trialsearch/>

Datum der Suche 26.09.2012

Suchstrategie Januvia AND Glimepiride [Intervention]
AND “Diabetes” [Condition]
AND “All” [Recruitment Status]

Treffer 7

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO

Internetadresse <http://www.apps.who.int/trialsearch/>

Datum der Suche 26.09.2012

Suchstrategie MK-0431 AND Sulfonylurea [Intervention]

	AND "Diabetes" [Condition] AND "All" [Recruitment Status]
Treffer	0
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	MK-0431 AND Sulphonylurea [Intervention] AND "Diabetes" [Condition] AND "All" [Recruitment Status]
Treffer	0
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	MK-0431 AND Glibenclamide [Intervention] AND "Diabetes" [Condition] AND "All" [Recruitment Status]
Treffer	1
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	MK-0431 AND Glyburide [Intervention] AND "Diabetes" [Condition] AND "All" [Recruitment Status]
Treffer	1
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	MK-0431 AND Glipizide [Intervention] AND "Diabetes" [Condition]

Treffer	AND “All” [Recruitment Status] 7
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	MK-0431 AND Gliquidone [Intervention] AND “Diabetes” [Condition] AND “All” [Recruitment Status]
Treffer	0
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	MK-0431 AND Gliclazide [Intervention] AND “Diabetes” [Condition] AND “All” [Recruitment Status]
Treffer	0
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	MK-0431 AND Glimepiride [Intervention] AND “Diabetes” [Condition] AND “All” [Recruitment Status]
Treffer	4

Die nachfolgend dargelegten Suchstrategien beziehen sich auf die Suche nach Studien für Humaninsulin für den Abschnitt 4.3.2.1.1 (Studien für indirekte Vergleiche: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff):

Studienregister clinicaltrials.gov
Internetadresse <http://clinicaltrials.gov>
Datum der Suche 26.09.2012
Suchstrategie (Insulin AND Sulfonylurea) OR (Insulin AND Glibenclamide) OR (Insulin AND Glyburide) OR (Insulin AND Glipizide) OR (Insulin AND Gliquidone) OR (Insulin AND Gliclazide) OR (Insulin AND Glimepiride) [ALL-fields]
AND (Phase 2 OR Phase 3 OR Phase 4) [Phase]
Treffer 143

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse <http://www.apps.who.int/trialsearch/>
Datum der Suche 26.09.2012
Suchstrategie Insulin AND Sulfonylurea [Intervention]
AND “Diabetes” [Condition]
AND “All” [Recruitment Status]
Treffer 11

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse <http://www.apps.who.int/trialsearch/>
Datum der Suche 26.09.2012
Suchstrategie Insulin AND Sulphonylurea [Intervention]
AND “Diabetes” [Condition]
AND “All” [Recruitment Status]
Treffer 2

Studienregister International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse <http://www.apps.who.int/trialsearch/>
Datum der Suche 26.09.2012
Suchstrategie Insulin AND Glibenclamide [Intervention]

	AND "Diabetes" [Condition] AND "All" [Recruitment Status]
Treffer	11
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	Insulin AND Glyburide [Intervention] AND "Diabetes" [Condition] AND "All" [Recruitment Status]
Treffer	11
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	Insulin AND Glipizide [Intervention] AND "Diabetes" [Condition] AND "All" [Recruitment Status]
Treffer	1
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	Insulin AND Gliquidone [Intervention] AND "Diabetes" [Condition] AND "All" [Recruitment Status]
Treffer	0
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	Insulin AND Gliclazide [Intervention] AND "Diabetes" [Condition]

Treffer	AND “All” [Recruitment Status] 8
Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.09.2012
Suchstrategie	Insulin AND Glimepiride [Intervention] AND “Diabetes” [Condition] AND “All” [Recruitment Status]
Treffer	23

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien für Kapitel 4.3.1.1.2

Publikation	Ausschlussgrund
Al Sifri, S., A. Basiounny, et al. (2011). "The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial." International journal of clinical practice 65(11): 1132-1140.	nicht E1
Arechavaleta, R., T. Seck, et al. (2011). "Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial." Diabetes, obesity & metabolism 13(2): 160-168.	nicht E1
Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, Sloan L, Xu L, Golm GT, et al. Efficacy and Safety of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and ESRD Receiving Dialysis: A 54-Week Randomized Trial. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 2013.	nicht E1
Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, et al. Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Renal Insufficiency. Diabetes care. 2012.	nicht E1
Arnolds, S., S. Dellweg, et al. (2010). "Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-concept study." Diabetes care 33(7): 1509-1515.	nicht E1
Aschner, P., H. L. Katzeff, et al. (2010). "Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes." Diabetes, obesity & metabolism 12(3): 252-261.	nicht E1
Aschner, P., J. Chan, et al. (2012). "Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial." Lancet.	nicht E1

Aschner, P., M. S. Kipnes, et al. (2006). "Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes." <i>Diabetes care</i> 29(12): 2632-2637.	nicht E1
Barzilai, N., H. Guo, et al. (2011). "Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." <i>Current medical research and opinion</i> 27(5): 1049-1058.	nicht E1
Bergenstal, R. M., C. Wysham, et al. (2010). "Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial." <i>Lancet</i> 376(9739): 431-439.	nicht E1
Bock, G., C. Dalla Man, et al. (2010) "The effect of DPP-4 inhibition with sitagliptin on incretin secretion and on fasting and postprandial glucose turnover in subjects with impaired fasting glucose." <i>Clinical endocrinology</i> , 189-196.	nicht E1
Chan, J. C., R. Scott, et al. (2008). "Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency." <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 10(7): 545-555.	nicht E1
Charbonnel, B., A. Karasik, et al. (2006). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone." <i>Diabetes care</i> 29(12): 2638-2643.	nicht E1
Chien, M. N., C. C. Lee, et al. (2011). "Effect of sitagliptin as add-on therapy in elderly type 2 diabetes patients with inadequate glycemic control in Taiwan." <i>International Journal of Gerontology</i> 5(2): 103-106.	nicht E1
Davies, M., R. Pratley, et al. (2011). "Liraglutide improves treatment satisfaction in people with Type 2 diabetes compared with sitagliptin, each as an add on to metformin." <i>Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association</i> 28(3): 333-337.	nicht E1
Derosa, G., P. Maffioli, et al. (2010). "Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients." <i>Metabolism: clinical and experimental</i> 59(6): 887-895.	nicht E1
Goldstein, B. J., M. N. Feinglos, et al. (2007). "Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes."	nicht E1

Diabetes care 30(8): 1979-1987.	
Hanefeld, M., G. A. Herman, et al. (2007). "Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes." Current medical research and opinion 23(6): 1329-1339.	nicht E1
Herman, G. A., A. Bergman, et al. (2006). "Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes." Current medical research and opinion 22(10): 1939-1947.	nicht E1
Hermansen, K., M. Kipnes, et al. (2007). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin." Diabetes, obesity & metabolism 9(5): 733-745.	nicht E3
Ho Yoon, K., H. Steinberg, et al. (2012). "Efficacy and Safety of Initial Combination Therapy with Sitagliptin and Pioglitazone in Patients with Type 2 Diabetes: a 54-Week Study." Diabetes, obesity & metabolism.	nicht E1
Hollander, P., K. Raslova, et al. (2011). "Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial." Diabetes, obesity & metabolism 13(3): 268-275.	nicht E1
Hong, E. S., A. R. Khang, et al. (2012). "Comparison between Sitagliptin as add-on therapy to insulin and Insulin dose-increase therapy in Uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study." Diabetes, obesity & metabolism.	nicht E1
Iwamoto, Y., T. Taniguchi, et al. (2010). "Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus." Endocrine journal 57(5): 383-394.	nicht E1
Kashiwagi, A., T. Kadowaki, et al. (2011). "Sitagliptin added to treatment with ongoing pioglitazone for up to 52 weeks improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes." Journal of Diabetes Investigation 2(5): 381-390.	nicht E1
Krobot, K. J., S. Allen Ferrante, et al. (2012). "Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: A pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value." Current medical research and	nicht E1

opinion.	
Migoya, E. M., J. L. Miller, et al. (2010). "Bioequivalence of sitagliptin/metformin fixed-dose combination tablets and concomitant administration of sitagliptin and metformin in healthy adult subjects: a randomized, open-label, crossover study." <i>Clinical drug investigation</i> 30(12): 855-866.	nicht E1
Mohan, V., W. Yang, et al. (2009). "Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea." <i>Diabetes research and clinical practice</i> 83(1): 106-116.	nicht E1
Nauck, M. A., G. Meininger, et al. (2007). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial." <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 9(2): 194-205.	nicht E1
Nonaka, K., T. Kakikawa, et al. (2008). "Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes." <i>Diabetes research and clinical practice</i> 79(2): 291-298.	nicht E1
Olansky, L., C. Reasner, et al. (2011). "A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents." <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 13(9): 841-849.	nicht E1
Perez-Monteverde, A., T. Seck, et al. (2011). "Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naive patients with type 2 diabetes." <i>International journal of clinical practice</i> 65(9): 930-938.	nicht E1
Pratley, R. E., M. Nauck, et al. (2010) "Erratum: Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial (<i>Lancet</i> (2010) 375 (1447-56))." <i>Lancet</i> , 234.	nicht E1
Pratley, R. E., M. Nauck, et al. (2010). "Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial." <i>Lancet</i> 375(9724): 1447-1456.	nicht E1
Pratley, R., M. Nauck, et al. (2011). "One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight	nicht E1

reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial." International journal of clinical practice 65(4): 397-407.	
Raz, I., M. Hanefeld, et al. (2006). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus." Diabetologia 49(11): 2564-2571.	nicht E1
Raz, I., Y. Chen, et al. (2008). "Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes." Current medical research and opinion 24(2): 537-550.	nicht E1
Reasner, C., L. Olansky, et al. (2011). "The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus." Diabetes, obesity & metabolism 13(7): 644-652.	nicht E1
Rigby, S. P., Y. Handelsman, et al. (2010). "Effects of colesevelam, rosiglitazone, or sitagliptin on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin monotherapy." Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 16(1): 53-63.	nicht E1
Rosenstock, J., N. Aggarwal, et al. (2012). "Dose-Ranging Effects of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, as Add-On to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes." Diabetes care.	nicht E1
Rosenstock, J., R. Brazg, et al. (2006). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study." Clinical therapeutics 28(10): 1556-1568.	nicht E1
Russell-Jones, D., R. M. Cuddihy, et al. (2012). "Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in nicht E1 drug-naïve patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study." Diabetes care 35(2): 252-258.	nicht E1
Scheen, A. J., G. Charpentier, et al. (2010). "Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes	nicht E1

mellitus." Diabetes/metabolism research and reviews 26(7): 540-549.	
Scott, R., M. Wu, et al. (2007). "Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes." International journal of clinical practice 61(1): 171-180.	nicht E1
Scott, R., T. Loeys, et al. (2008). "Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes." Diabetes, obesity & metabolism 10(10): 959-969.	nicht E1
Seck, T., M. Nauck, et al. (2010). "Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study." International journal of clinical practice 64(5): 562-576.	nicht E1
Stafford, S., D. Elahi, et al. (2011). Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in older adults with type 2 diabetes mellitus. United States. 59: 1148-1149.	nicht E1
Vilsboll, T., J. Rosenstock, et al. (2010). "Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes." Diabetes, obesity & metabolism 12(2): 167-177.	nicht E1
Violante, R., J. H. Oliveira, et al. (2012). "A randomized non-inferiority study comparing the addition of exenatide twice daily to sitagliptin or switching from sitagliptin to exenatide twice daily in patients with Type 2 diabetes experiencing inadequate glycaemic control on metformin and sitagliptin." Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.	nicht E1
Wainstein, J., L. Katz, et al. (2012). "Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemic control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes." Diabetes, obesity & metabolism 14(5): 409-418.	nicht E1
Williams-Herman, D., J. Johnson, et al. (2009). "Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study." Current medical research and opinion 25(3): 569-583.	nicht E1
Williams-Herman, D., J. Johnson, et al. (2010). "Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes." Diabetes,	nicht E1

obesity & metabolism 12(5): 442-451.	
Yang, W., Y. Guan, et al. (2012). "The Addition of Sitagliptin to Ongoing Metformin Therapy Significantly Improves Glycemic Control in Chinese Patients with Type 2 Diabetes." Journal of diabetes.	nicht E1
Yoon, K. H., G. R. Shockey, et al. (2011). "Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and pioglitazone on glycemic control and measures of beta-cell function in patients with type 2 diabetes." International journal of clinical practice 65(2): 154-164.	nicht E1

Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien für Kapitel 4.3.2.1.1 (indirekte Vergleiche): Sitagliptin + Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff

Publikation	Ausschlussgrund
Al Sifri, S., A. Basiounny, et al. (2011). "The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial." International journal of clinical practice 65(11): 1132-1140.	nicht E1
Arechavaleta, R., T. Seck, et al. (2011). "Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial." Diabetes, obesity & metabolism 13(2): 160-168.	nicht E1
Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, Sloan L, Xu L, Golm GT, et al. Efficacy and Safety of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and ESRD Receiving Dialysis: A 54-Week Randomized Trial. American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 2013.	nicht E1
Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, et al. Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Renal Insufficiency. Diabetes care. 2012.	nicht E1
Arnolds, S., S. Dellweg, et al. (2010). "Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-	nicht E1

concept study." Diabetes care 33(7): 1509-1515.	
Aschner, P., H. L. Katzeff, et al. (2010). "Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes." Diabetes, obesity & metabolism 12(3): 252-261.	nicht E1
Aschner, P., J. Chan, et al. (2012). "Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial." Lancet.	nicht E1
Aschner, P., M. S. Kipnes, et al. (2006). "Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes." Diabetes care 29(12): 2632-2637.	nicht E1
Barzilai, N., H. Guo, et al. (2011). "Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Current medical research and opinion 27(5): 1049-1058.	nicht E1
Bergenstal, R. M., C. Wysham, et al. (2010). "Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial." Lancet 376(9739): 431-439.	nicht E1
Bock, G., C. Dalla Man, et al. (2010) "The effect of DPP-4 inhibition with sitagliptin on incretin secretion and on fasting and postprandial glucose turnover in subjects with impaired fasting glucose." Clinical endocrinology, 189-196.	nicht E1
Chan, J. C., R. Scott, et al. (2008). "Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency." Diabetes, obesity & metabolism 10(7): 545-555.	nicht E1
Charbonnel, B., A. Karasik, et al. (2006). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone." Diabetes care 29(12): 2638-2643.	nicht E1
Chien, M. N., C. C. Lee, et al. (2011). "Effect of sitagliptin as add-on therapy in elderly type 2 diabetes patients with inadequate glycemic control in Taiwan." International Journal of Gerontology 5(2): 103-106.	nicht E1
Davies, M., R. Pratley, et al. (2011). "Liraglutide improves treatment satisfaction in people with Type 2 diabetes compared with sitagliptin,	nicht E1

each as an add on to metformin." <i>Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association</i> 28(3): 333-337.	
Derosa, G., P. Maffioli, et al. (2010). "Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients." <i>Metabolism: clinical and experimental</i> 59(6): 887-895.	nicht E1
Goldstein, B. J., M. N. Feinglos, et al. (2007). "Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes." <i>Diabetes care</i> 30(8): 1979-1987.	nicht E1
Hanefeld, M., G. A. Herman, et al. (2007). "Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes." <i>Current medical research and opinion</i> 23(6): 1329-1339.	nicht E1
Herman, G. A., A. Bergman, et al. (2006). "Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes." <i>Current medical research and opinion</i> 22(10): 1939-1947.	nicht E1
Ho Yoon, K., H. Steinberg, et al. (2012). "Efficacy and Safety of Initial Combination Therapy with Sitagliptin and Pioglitazone in Patients with Type 2 Diabetes: a 54-Week Study." <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> .	nicht E1
Hollander, P., K. Raslova, et al. (2011). "Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial." <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 13(3): 268-275.	nicht E1
Hong, E. S., A. R. Khang, et al. (2012). "Comparison between Sitagliptin as add-on therapy to insulin and Insulin dose-increase therapy in Uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study." <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> .	nicht E1
Iwamoto, Y., T. Taniguchi, et al. (2010). "Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus." <i>Endocrine journal</i> 57(5): 383-394.	nicht E1
Kashiwagi, A., T. Kadowaki, et al. (2011). "Sitagliptin added to treatment with ongoing pioglitazone for up to 52 weeks improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes." <i>Journal of Diabetes Investigation</i> 2(5): 381-390.	nicht E1

Krobot, K. J., S. Allen Ferrante, et al. (2012). "Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: A pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value." <i>Current medical research and opinion</i> .	nicht E1
Migoya, E. M., J. L. Miller, et al. (2010). "Bioequivalence of sitagliptin/metformin fixed-dose combination tablets and concomitant administration of sitagliptin and metformin in healthy adult subjects: a randomized, open-label, crossover study." <i>Clinical drug investigation</i> 30(12): 855-866.	nicht E1
Mohan, V., W. Yang, et al. (2009). "Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea." <i>Diabetes research and clinical practice</i> 83(1): 106-116.	nicht E1
Nauck, M. A., G. Meininger, et al. (2007). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial." <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 9(2): 194-205.	nicht E1
Nonaka, K., T. Kakikawa, et al. (2008). "Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes." <i>Diabetes research and clinical practice</i> 79(2): 291-298.	nicht E1
Olansky, L., C. Reasner, et al. (2011). "A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents." <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 13(9): 841-849.	nicht E1
Perez-Monteverde, A., T. Seck, et al. (2011). "Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naive patients with type 2 diabetes." <i>International journal of clinical practice</i> 65(9): 930-938.	nicht E1
Pratley, R. E., M. Nauck, et al. (2010) "Erratum: Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial (<i>Lancet</i> (2010) 375 (1447-56))." <i>Lancet</i> , 234.	nicht E1
Pratley, R. E., M. Nauck, et al. (2010). "Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-	nicht E1

label trial." Lancet 375(9724): 1447-1456.	
Pratley, R., M. Nauck, et al. (2011). "One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial." International journal of clinical practice 65(4): 397-407.	nicht E1
Raz, I., M. Hanefeld, et al. (2006). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus." Diabetologia 49(11): 2564-2571.	nicht E1
Raz, I., Y. Chen, et al. (2008). "Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes." Current medical research and opinion 24(2): 537-550.	nicht E1
Reasner, C., L. Olansky, et al. (2011). "The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus." Diabetes, obesity & metabolism 13(7): 644-652.	nicht E1
Rigby, S. P., Y. Handelsman, et al. (2010). "Effects of colesevelam, rosiglitazone, or sitagliptin on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin monotherapy." Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 16(1): 53-63.	nicht E1
Rosenstock, J., N. Aggarwal, et al. (2012). "Dose-Ranging Effects of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, as Add-On to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes." Diabetes care.	nicht E1
Rosenstock, J., R. Brazg, et al. (2006). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study." Clinical therapeutics 28(10): 1556-1568.	nicht E1
Russell-Jones, D., R. M. Cuddihy, et al. (2012). "Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in nicht E1drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study." Diabetes care 35(2): 252-258.	nicht E1

Scheen, A. J., G. Charpentier, et al. (2010). "Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus." <i>Diabetes/metabolism research and reviews</i> 26(7): 540-549.	nicht E1
Scott, R., M. Wu, et al. (2007). "Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes." <i>International journal of clinical practice</i> 61(1): 171-180.	nicht E1
Scott, R., T. Loeys, et al. (2008). "Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes." <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 10(10): 959-969.	nicht E1
Seck, T., M. Nauck, et al. (2010). "Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study." <i>International journal of clinical practice</i> 64(5): 562-576.	nicht E1
Stafford, S., D. Elahi, et al. (2011). Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in older adults with type 2 diabetes mellitus. <i>United States</i> . 59: 1148-1149.	nicht E1
Vilsboll, T., J. Rosenstock, et al. (2010). "Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes." <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 12(2): 167-177.	nicht E1
Violante, R., J. H. Oliveira, et al. (2012). "A randomized non-inferiority study comparing the addition of exenatide twice daily to sitagliptin or switching from sitagliptin to exenatide twice daily in patients with Type 2 diabetes experiencing inadequate glycaemic control on metformin and sitagliptin." <i>Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association</i> .	nicht E1
Wainstein, J., L. Katz, et al. (2012). "Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemic control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes." <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 14(5): 409-418.	nicht E1
Williams-Herman, D., J. Johnson, et al. (2009). "Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study." <i>Current medical research and opinion</i> 25(3): 569-583.	nicht E1

Williams-Herman, D., J. Johnson, et al. (2010). "Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes." <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 12(5): 442-451.	nicht E1
Yang, W., Y. Guan, et al. (2012). "The Addition of Sitagliptin to Ongoing Metformin Therapy Significantly Improves Glycemic Control in Chinese Patients with Type 2 Diabetes." <i>Journal of diabetes</i> .	nicht E1
Yoon, K. H., G. R. Shockey, et al. (2011). "Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and pioglitazone on glycemic control and measures of beta-cell function in patients with type 2 diabetes." <i>International journal of clinical practice</i> 65(2): 154-164.	nicht E1

Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien für Kapitel 4.3.2.1.1 (indirekte Vergleiche): Humaninsulin + Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff

Publikation	Ausschlussgrund
Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, Berntorp K, Fernqvist-Forbes E, Steen L, et al. Effects of insulin vs. glibenclamide in recently diagnosed patients with type 2 diabetes: A 4-year follow-up. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2008;10(5):421-29.	nicht E1 nicht E2
Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, Henricsson M, Berntorp K, Fernqvist-Forbes E, et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. <i>Diabetes Care</i> 2003;26(8):2231-37.	nicht E1 nicht E2
Andre P. Interet du traitement intensif du controle glycemique avec les sulfamides hypo glycemiants, la metformine ou l'insuline, sur les complications du diabete non insulino-dependant [Impact of intensive blood glucose control with hypoglycemic sulfamides, metformin or insulin on complications of non-insulin dependent diabetes]. <i>Revue d'epidemiologie et de sante publique</i> 1999;47(1):93-5.	nicht E5 nicht E9
Bachmann W, Lotz N, Mehnert H, Rosak C, Schoeffling K. Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung mit Glibenclamid und Insulin bei Sulfonylharnstoff-Sekundaerversagen. <i>Kontrollierte</i>	nicht E3

<p>multizentrische doppelblinde klinische Pruefung</p> <p>[Effectiveness of combined treatment with glibenclamide and insulin in secondary sulfonylurea failure. A controlled multicenter double-blind clinical trial]. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 1988;113(16):631-6.</p>	
<p>Barnett AH, Dreyer M, Lange P, Serdarevic-Pehar M. An open, randomized, parallel - group study to compare the efficacy and safety profile of inhaled human insulin (Exubera) with metformin as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes poorly controlled on a sulfonylurea. Diabetes care, 2006:1282 - 7.</p>	<p>nicht E2</p> <p>nicht E3</p>
<p>Birkeland KI, Hanssen KF, Urdal P, Berg K, Vaaler S. A long - term, randomized, comparative study of insulin versus sulfonylurea therapy in type 2 diabetes. Journal of internal medicine, 1994:305 - 13.</p>	<p>nicht E2</p>
<p>Birkeland KI, Rishaug U, Hanssen KF, Vaaler S. NIDDM: a rapid progressive disease. Results from a long - term, randomised, comparative study of insulin or sulphonylurea treatment. Diabetologia, 1996:1629 - 33.</p>	<p>nicht E2</p>
<p>Brett AS, Brett AS. Insulin v. oral therapy for newly diagnosed type 2 diabetes. Medicine Today 2010;11(1):63.</p>	<p>Nicht E5</p>
<p>Casner PR. Insulin - glyburide combination therapy for non - insulin - dependent diabetes mellitus: a long - term double - blind, placebo - controlled trial. Clinical pharmacology and therapeutics, 1988:594 - 603.</p>	<p>nicht E1</p> <p>nicht E3</p>
<p>Cortes Aguirre H, Espinosa Lopez FR, Angulo Cervera JA, Diaz Torres J. Estudio comparativo de insulina y gliburida contra gliburida o insulina, en el control cronico de pacientes con diabetes tipo II</p> <p>[A comparative study of insulin and glyburide versus glyburide or insulin in the chronic control of patients with type-2 diabetes]. Gaceta médica de México 1993;129(6):383-6.</p>	<p>nicht E9</p>
<p>Forst T, Eriksson JW, Strotmann HJ, Bai S, Brunelle R, Gulliya KS, et al. Metabolic effects of mealtime insulin lispro in comparison to glibenclamide in early type 2 diabetes. Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association 2003;111(2):97-</p>	<p>nicht E1</p> <p>nicht E2</p>

103.	
Galic E, Vrtovec M, Bozikov V, Schwarzenhofer M, Milicevic Z, Bozikov V, et al. The impact of the timing of Humalog(R) Mix25(TM) injections on blood glucose fluctuations in the postprandial period in elderly patients with type 2 diabetes. Medical Science Monitor 2005;11(12):87-92.	nicht E2
Gerstein HC, Yale JF, Harris SB, Issa M, Stewart JA, Dempsey E. A randomized trial of adding insulin glargine vs. avoidance of insulin in people with Type 2 diabetes on either no oral glucose - lowering agents or submaximal doses of metformin and/or sulphonylureas. The Canadian INSIGHT (Implementing New Strategies with Insulin Glargine for Hyperglycaemia Treatment) Study. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association, 2006:736 - 42.	nicht E1 nicht E2
Herz M, Sun B, Milicevic Z, Erickson P, Fövènyi J, Grzywa M, et al. Comparative efficacy of preprandial or postprandial Humalog Mix75/25 versus glyburide in patients 60 to 80 years of age with type 2 diabetes mellitus. Clinical therapeutics, 2002:73 - 86.	nicht E2
Holman RR, Steenson J, Turner RC. Sulphonylurea failure in type 2 diabetes: treatment with a basal insulin supplement. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 1987:457 - 62.	nicht E6
Kabadi MU, Kabadi UM. Efficacy of sulfonylureas with insulin in type 2 diabetes mellitus. The Annals of pharmacotherapy, 2003:1572 - 6.	nicht E3
Kawamori R, Iwamoto Y, Kadowaki T, Iwasaki M, Kim SW, Woo JT, et al. Effects of insulin glulisine as mono - or add - on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes, obesity & metabolism, 2009:900 - 9.	nicht E1 nicht E2 nicht E3
Li H, Li W, Gu Y, Han Y, Wang J, Xu B, et al. Comparison of continual insulin or secretagogue treatment in type 2 diabetic patients with alternate insulin-secretagogue administration. Diabetes Research and Clinical Practice 2009;84(2):158-62.	nicht E2 nicht E3
Lundershausen R, Orban S, Pissarek D, Panzram G. [Long - term effect of combination glibenclamide - insulin treatment in the secondary failure of sulfonylurea therapy - - results of a one - year double blind study]. Wiener klinische Wochenschrift, 1987:603 - 8.	nicht E3

Papa G, Fedele V, Chiavetta A, Lorenti I, Leotta C, Luca S, et al. Therapeutic options for elderly diabetic subjects: open label, randomized clinical trial of insulin glargine added to oral antidiabetic drugs versus increased dosage of oral antidiabetic drugs. Acta diabetologica 2008;45(1):53-9.	nicht E1 nicht E2 nicht E3
Pasmantier R, Chaiken RL, Hirsch SR, Lebovitz HE. Metabolic effects of combination glipizide and human proinsulin treatment in NIDDM. Diabetes care, 1990;42 - 6.	nicht E4
Roach n, Koledova E, Metcalfe S, Hultman C, Milicevic Z. Glycemic control with Humalog Mix25 in type 2 diabetes inadequately controlled with glyburide. Clinical therapeutics, 2001:1732 - 44.	nicht E2
Shank ML, Del Prato S, DeFronzo RA. Bedtime insulin/daytime glipizide. Effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. Diabetes 1995;44(2):165-72.	nicht E4 nicht E5
Sun Y, Xiong Y, Yang J. [The effectiveness of combined insulin and sulfonylurea in treating non - insulin dependent diabetic patients]. Zhonghua nei ke za zhi [Chinese journal of internal medicine], 1995:246 - 9.	nicht E9
Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). Journal of the American Medical Association, 1999:2005 - 12.	nicht E1 nicht E2

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-32 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-33 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
P253	nein	ja	nein	nein	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01590771?term=01590771&rank=1	nein
ONO-5435-17	nein	ja	nein	nein	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01517321?term=01517321&rank=1	nein
P082	nein	ja	nein	nein	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790205?term=TECOS&rank=1	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-34 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-34 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-34 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
-	Studienziel	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
-	Methoden	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
-	Resultate	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.

Entfällt, da die unter 4.2.3 beschriebenen und unter 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach 4.2.1 geeignete Studie identifizieren konnte.

Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-35 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere

Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und Behandlern

Patient

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Behandler bzw. Weiterbehandler

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
Zulässige Gründe sind:
 - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
 - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
 - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden

muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- intransparenter Patientenfluss*
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
 - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
 - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien,

statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:
