

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup>)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

**Modul 4 A**

*Als Monotherapie*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.03.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	28
4.2.1 Fragestellung.....	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	29
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	32
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	35
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	35
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	36
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	44
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	45
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	62
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	64
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	67
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	76
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	77
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	78
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität.....	79
4.3.1.3.1.2 Schwere kardiovaskuläre Ereignisse.....	83
4.3.1.3.1.3 Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien.....	89
4.3.1.3.1.4 Veränderung des Körpergewichts.....	102

4.3.1.3.1.5	Sonstige unerwünschte Ereignisse .....	107
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	113
4.3.1.3.2.1	Gesamtmortalität .....	114
4.3.1.3.2.2	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse.....	115
4.3.1.3.2.3	Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien .....	116
4.3.1.3.2.4	Veränderung des Körpergewichts .....	125
4.3.1.3.2.5	Sonstige unerwünschte Ereignisse .....	128
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	135
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	138
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	138
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	138
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers: Sitagliptin vs. Plazebo.	140
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	150
4.3.2.1.1.4	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	153
4.3.2.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	156
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	166
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	166
4.3.2.1.3.1.1	Gesamtmortalität .....	167
4.3.2.1.3.1.2	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse .....	171
4.3.2.1.3.1.3	Symptomatische Hypoglykämien .....	174
4.3.2.1.3.1.4	Veränderung des Körpergewichts.....	183
4.3.2.1.3.1.5	Sonstige unerwünschte Ereignisse.....	187
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	194
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	194
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	194
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	194
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	195
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	195
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	196
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	196
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	196
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	197
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	197
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	197
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	198
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	199
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	203
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	203
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	204

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	212
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	213
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	214
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	214
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	215
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	215
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	215
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	217
4.7	Referenzliste.....	220
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>226</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>234</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....</b>	<b>236</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien .....</b>	<b>247</b>
	<b>Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....</b>	<b>248</b>
	<b>Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....</b>	<b>251</b>
	<b>Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>388</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss .....	29
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	68
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1).....	72
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2).....	72
Tabelle 4-10: HbA1c-Senkung, Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff .....	75
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Endpunkt "Gesamtmortalität" .....	79
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotentials des Endpunkts "Gesamtmortalität" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamtmortalität" mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ .....	83
Tabelle 4-17: A priori spezifizierte Auswahl von Preferred Terms des MedDRA Systems zur Operationalisierung des Endpunkts „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ .....	84
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien“ .....	90

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-22: Ergebnisse für "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" (Effektmaß Hazard Ratio) nach Studie, nach Nierenstatus, sowie nierenstatusübergreifend mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-23: Ergebnisse für Patienten mit "Symptomatischen Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" (Effektmaß Relatives Risiko) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts“ .....	102
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" in RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-26: Ergebnisse für "Veränderung des Körpergewichts" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt "unerwünschte Ereignisse.....	107
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt "Sonstige unerwünschte Ereignisse" mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-30: Subgruppen, "Gesamt mortalität" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	114
Tabelle 4-31: Subgruppen, "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-32: Subgruppen, "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....	117
Tabelle 4-33: Subgruppen, "Veränderung des Körpergewichts" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	126
Tabelle 4-34: Subgruppen, "Sonstige unerwünschte Nebenwirkungen" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	129
Tabelle 4-35: Übersicht der Ergebnisse des direkten Vergleichs zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	136
Tabelle 4-36: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss in den indirekten Vergleich .....	139
Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers für einen adjustierten indirekten Vergleich .....	140
Tabelle 4-38: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	147
Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Sitagliptin vs. Plazebo für einen indirekten Vergleich.....	153

Tabelle 4-40: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Sulfonylharnstoff vs. Plazebo für einen indirekten Vergleich .....	154
Tabelle 4-41: Resultierender Studienpool für indirekten Vergleich .....	155
Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für indirekten Vergleich – Sitagliptin vs. Plazebo .....	157
Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für indirekten Vergleich – Sulfonylharnstoff vs. Plazebo .....	159
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Intervention für indirekten Vergleich .....	162
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulation für indirekten Vergleich (1) .....	163
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulation für indirekten Vergleich (2) .....	164
Tabelle 4-47: Verzerrungspotential auf Studienebene für indirekten Vergleich .....	165
Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	166
Tabelle 4-49: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	167
Tabelle 4-50: Studien für den indirekten Vergleich für den Endpunkt "Gesamtmortalität" ..	167
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Endpunkt "Gesamtmortalität" – RCT für indirekte Vergleiche .....	168
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Gesamtmortalität" - RCT für indirekte Vergleiche .....	169
Tabelle 4-53: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Endpunkt "Gesamtmortalität" ....	170
Tabelle 4-54: Studien für den indirekten Vergleich für den Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" .....	171
Tabelle 4-55: Operationalisierung von Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" – RCT für indirekte Vergleiche .....	171
Tabelle 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" - RCT für indirekte Vergleiche .....	172
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" - RCT für indirekte Vergleiche .....	173
Tabelle 4-58: Studien für den indirekten Vergleich für den Endpunkt "Ausmaß der Blutzuckereinstellung" .....	174
Tabelle 4-59: Operationalisierung von Endpunkt "Ausmaß der Blutzuckereinstellung" – RCT für indirekte Vergleiche .....	175
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Ausmaß der Blutzuckereinstellung" - RCT für indirekte Vergleiche .....	176
Tabelle 4-61: Ergebnis des indirekten Vergleichs für das "Ausmaß der Blutzuckereinstellung" .....	177
Tabelle 4-62: Studien für den indirekten Vergleich für den Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämie" .....	178

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämien" – RCT für indirekte Vergleiche.....	178
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämie" – RCT für indirekte Vergleiche .....	179
Tabelle 4-65: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Endpunkt "Bestätigte symptomatische Hypoglykämien" .....	181
Tabelle 4-66: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämien" .....	182
Tabelle 4-67: Studien für den indirekten Vergleich für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts".....	183
Tabelle 4-68: Operationalisierung von Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" – RCT für indirekte Vergleiche.....	183
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" – RCT für indirekte Vergleiche .....	184
Tabelle 4-70: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts".....	186
Tabelle 4-71: Studien für den indirekten Vergleich für den Endpunkt "Sonstige unerwünschte Ereignisse" .....	187
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" – RCT für indirekte Vergleiche .....	188
Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" – RCT für indirekte Vergleiche .....	189
Tabelle 4-74: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse gesamt" .....	191
Tabelle 4-75: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Endpunkt "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse" .....	192
Tabelle 4-76: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Endpunkt "Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis" .....	193
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	195
Tabelle 4-78: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	195
Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	196
Tabelle 4-80: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	197
Tabelle 4-81: Übersicht der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff .....	201
Tabelle 4-82: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	206
Tabelle 4-83: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien für die Zielpopulation .....	210

Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	213
Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens .....	214
Tabelle 4-86 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel	247
Tabelle 4-87 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	249
Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010.....	252
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010-10.....	263
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010-20.....	272
Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P251 .....	279
Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P063 .....	289
Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P073.....	299
Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P021 .....	310
Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P023 .....	319
Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P036.....	327
Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P040.....	338
Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P047 .....	346
Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Garber .....	354
Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hoffmann&Spengler ....	361
Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Johnston.....	367
Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kovacevic .....	372
Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Schade.....	377
Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Segal .....	382
Tabelle 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P010.....	389
Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P251 .....	410
Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P063.....	431
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P073.....	454
Tabelle 4-109: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P021 .....	476
Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P023 .....	502
Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P036.....	528

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P040.....	555
Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P047.....	582
Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Garber.....	609
Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Hoffmann&Spengler.....	630
Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Johnston.....	645
Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Kovacevic.....	666
Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Schade.....	678
Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Segal.....	696

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Randomisierte Studien zur absoluten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität von Sulfonylharnstoff bzw. Metformin plus Sulfonylharnstoff - Flussdiagramm der systematischen Recherche in Literaturdatenbanken und Studienregister.....	38
Abbildung 4-2: Netzwerk für adjustierten indirekten Vergleich zwischen Sitagliptin und Sulfonylharnstoff.....	47
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....	63
Abbildung 4-4: Meta-Analyse für „Gesamtmortalität“ (Peto Odds Ratio, Peto-Methode).....	81
Abbildung 4-5: Kumulative Inzidenz für „Gesamtmortalität“ (Kaplan-Meier-Methode).....	82
Abbildung 4-6: Meta-Analyse für „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (Peto Odds Ratio, Peto-Methode). ....	87
Abbildung 4-7: Kumulative Inzidenz für „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (Kaplan-Meier-Methode) .....	88
Abbildung 4-8: Meta-Analyse für Patienten mit „Symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen mit bestätigendem Blutzuckerwert $\leq 70$ mg/dl (3,9 mmol/dl)“ (Peto Odds Ratio, Peto-Modell).....	100
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Patienten mit „Symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen mit bestätigendem Blutzuckerwert $\leq 50$ mg/dl (2,8 mmol/dl)“ (Peto Odds Ratio, Peto-Modell).....	100
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für Patienten mit „Schweren hypoglykämischen Ereignissen“ (Peto Odds Ratio, Peto-Modell).....	101
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für Patienten mit „Symptomatischen Hypoglykämien, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht“ (Relatives Risiko, Random effects-Modell).....	101
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für „Veränderung des Körpergewichts“ (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode) .....	106
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ (Relatives Risiko, Random effects-Modell) .....	110
Abbildung 4-14: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (Peto Odds Ratio, Peto-Modell) .....	111
Abbildung 4-15: Meta-Analyse für „Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ (Relatives Risiko, Random effects-Modell).....	112
Abbildung 4-17: Meta-Analyse für „Veränderung des Körpergewichts“ nach Alter (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode) .....	127
Abbildung 4-18: Meta-Analyse für „Veränderung des Körpergewichts“ nach Geschlecht (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode) .....	127
Abbildung 4-19: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell).....	132

Abbildung 4-20: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell).....	132
Abbildung 4-21: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach Alter (Peto Odds Ratio, Peto-Modell).....	133
Abbildung 4-22: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach Geschlecht (Peto Odds Ratio, Peto-Modell).....	133
Abbildung 4-23: Meta-Analyse für „Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ nach Alter (Peto Odds Ratio, Peto-Modell).....	134
Abbildung 4-24: Meta-Analyse für „Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ nach Geschlecht (Peto Odds Ratio, Peto-Modell).....	134
Abbildung 4-25: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien Sitagliptin vs. Plazebo für einen indirekten Vergleich.....	151
Abbildung 4-26: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien Sulfonylharnstoff vs. Plazebo für einen indirekten Vergleich.....	152

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	American Diabetes Association
ANCOVA	Analysis of Covariance
ApdT	All patients as treated
BID	"bis in die": twice daily
CDA	Canadian Diabetes Association
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical Study Report
DAGDC	Diabetes Australia Guideline Development Consortium
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicine Agency
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Hämoglobin A1c
HOMA-β	Homeostatic Model Assessment
HTA	Health Technology Assessment
ICTPR	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System
MITT	Modified Intention to Treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
PP	Per Protocol
QUICKI	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standard Deviation
SGB V	Sozialgesetzbuch

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
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

### Fragestellung

Untersucht werden Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin in der Monotherapie bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf, Veränderung des Körpergewichts, sonstige unerwünschte Ereignisse, sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Gemäß §5 Abs. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (*Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität*) sind diese Zielgrößen patientenrelevant.

### Datenquellen

Bewertet wurden drei randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudien (P010, P063 und P073) sowie eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Nachzulassungsstudie P251. Insgesamt wurden 1273 erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker über 106 Wochen (P010), 54 Wochen (P063/P073) bzw. 30 Wochen (P251) beobachtet. Es wurden Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Nierenfunktionsstörung und demzufolge unterschiedlichen Dosierungen des Wirkstoffes Sitagliptin eingeschlossen: Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 100mg/Tag) wurden in der Studie P010 sowie im stratifiziert randomisierten Stratum 1 der Studie P251 untersucht. Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 50mg/Tag) wurden das stratifiziert randomisierte Stratum 2 der Studie P251 sowie das stratifiziert randomisierte Stratum 1 der Studie P063 herangezogen. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung inklusive Dialysepflicht (Sitagliptin 25 mg/Tag) wurden im stratifiziert randomisierten Stratum 2 der Studie P063 und in der Studie P073 betrachtet. In allen drei Zulassungsstudien (P010, P063 und P073) wurde eine Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu einer Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid untersucht. In der Studie P251 wurde eine Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu einer Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff Glimperid untersucht. Zum Stellenwert von Glipizid in diesem Bestandsmarktverfahren verweisen wir auf Kapitel 3A inklusive der dortigen Anlagen.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

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

- Erwachsene Patienten (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine 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 alleine.
- Als Vergleichsbehandlung gilt ein Sulfonylharnstoff alleine.
- Angaben zu mindestens einer patientenrelevanten Zielgröße gemäß Fragestellung.
- Studiendauer  $\geq$  24 Wochen.

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

Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurde nach den Kriterien der Dossievorlage bewertet. Bei Ereigniszahlen von  $\leq 1$  % in mindestens einem Studienarm wurde gemäß Cochrane Handbuch und der Allgemeinen Methoden des IQWiG-Instituts die Peto Odds Ratio statt des Relativen Risikos berechnet. Die Vermeidung von Tagen mit hypoglykämischem Ereignis wurde unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf quantifiziert. Alle Ergebnisse werden - soweit möglich – nierenstatusbezogen sowie nierenstatusübergreifend metaanalysiert.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten bzw. deren metaanalytische Zusammenfassung können Tabelle 4-A entnommen werden.

Tabelle 4-A: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

Monotherapie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>b</sup>	
	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	p-Wert	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	p-Wert
<b>Mortalität</b>								
P010	122	0 (0,0%)	123	2 (1,6%)	0,14 [0,01; 2,18]	0,16		
P251 Stratum 1	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)				
P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	0,14 [0,02; 0,80]	0,03	0,49 [0,23; 1,03]	0,06
P063 Stratum 1	149	0 (0,0%)	154	5 (3,2%)				
P063 Stratum 2	61	4 (6,6%)	58	3 (5,2%)	0,75 [0,32; 1,76]	0,50		
P073	64	6 (9,4%)	65	10 (15,4%)				
<b>Morbidity</b>								
P010	122	0 (0,0%)	123	3 (2,4%)	0,13 [0,01; 1,30]	0,08		
P251 Stratum 1	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)				
P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	1,03 [0,21; 5,19]	0,97	0,69 [0,29; 1,60]	0,38
P063 Stratum 1	149	3 (2,0%)	154	3 (1,9%)				
P063 Stratum 2	61	4 (6,6%)	58	3 (5,2%)	0,83 [0,27; 2,54]	0,75		
P073	64	2 (3,1%)	65	4 (6,2%)				
<b>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien<sup>d</sup></b>	<b>Tage insgesamt</b>	<b>Tage mit Ereignis</b>	<b>Tage insgesamt</b>	<b>Tage mit Ereignis</b>	<b>Harzard Ratio [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Harzard Ratio [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
P010	54397	1	47537	79	0,02 [0,01; 0,09]	<0,001		
P251 Stratum 1	43388	1	41931	17				
P251 Stratum 2	3286	0	3582	11	0,20 [0,07; 0,57]	0,003	0,08 [0,04; 0,15]	< 0,001
P063 Stratum 1	50332	17	53511	55				
P063 Stratum 2	20608	3	19350	20	0,22 [0,06; 0,75]	0,015		
P073	21079	7	20623	16				
P010	54397	0	47537	9	-	-		
P251 Stratum 1	43388	0	41931	1				
P251 Stratum 2	3286	0	3582	0	0,27 [0,08; 0,88]	0,030	0,19 [0,08; 0,45]	< 0,001
P063 Stratum 1	50332	4	53511	16				
P063 Stratum 2	20608	1	19350	7	0,26 [0,05; 1,29]	0,099		
P073	21079	5	20623	7				
P010	54397	0	47537	6	0,08 [0,01; 0,95]	0,045		
P251 Stratum 1	43388	1	41931	4				
P251 Stratum 2	3286	0	3582	0	0,94 [0,11; 8,16]	0,958	0,09 [0,02; 0,44]	0,003
P063 Stratum 1	50332	3	53511	9				
P063 Stratum 2	20608	0	19350	7	-	-		
P073	21079	0	20623	8				
P010	54397	17	47537	155	0,10 [0,06; 0,15]	< 0,001		
P251 Stratum 1	43388	2	41931	17				
P251 Stratum 2	3286	0	3582	16	0,16 [0,05; 0,48]	0,001	0,11 [0,08; 0,17]	< 0,001
P063 Stratum 1	50332	18	53511	71				
P063 Stratum 2	20608	4	19350	22	0,25 [0,08; 0,82]	0,022		
P073	21079	7	20623	16				
<b>Veränderung des Körpergewichts</b>	<b>Gesamt N</b>	<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>Gesamt N</b>	<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>Mittelwertdifferenz [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Mittelwertdifferenz [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
P010	30	-0,6 (3,1)	22	1,3 (6,1)	-0,79 [-1,47; -0,11]	0,02		
P251 Stratum 1	191	-0,2 (3,2)	187	0,6 (2,9)				
P251 Stratum 2	14	0,8 (2,2)	16	1,9 (2,2)	-1,51 [-2,33; -0,68]	0,00	-1,29 [-1,85; -0,73]	<0,001
P063 Stratum 1	102	0,0 (3,0)	108	1,4 (3,3)				
P063 Stratum 2	41	-1,6 (5,1)	40	0,8 (3,3)	-1,85 [-3,30; -0,39]	0,01		
P073	45	-0,3 (4,1)	41	1,1 (4,5)				
<b>Sonstige unerwünschte Ereignisse</b>	<b>Gesamt N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Gesamt N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio<sup>c</sup> [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio<sup>c</sup> [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
P010	122	104 (85,2%)	123	96 (78,0%)	1,08 [0,98; 1,19]	0,14		
P251 Stratum 1	222	111 (50,0%)	220	105 (47,7%)				
P251 Stratum 2	19	7 (36,8%)	16	10 (62,5%)	0,86 [0,53; 1,42]	0,56	1,01 [0,93; 1,10]	0,77
P063 Stratum 1	149	111 (74,5%)	154	113 (73,4%)				
P063 Stratum 2	61	37 (60,7%)	58	43 (74,1%)	0,93 [0,75; 1,16]	0,53		
P073	64	54 (84,4%)	65	54 (83,1%)				
P010	122	12 (9,8%)	123	19 (15,4%)	0,70 [0,37; 1,31]	0,27		
P251 Stratum 1	222	6 (2,7%)	220	6 (2,7%)				
P251 Stratum 2	19	1 (5,3%)	16	0 (0,0%)	1,19 [0,66; 2,14]	0,57	0,90 [0,64; 1,26]	0,52
P063 Stratum 1	149	27 (18,1%)	154	25 (16,2%)				
P063 Stratum 2	61	12 (19,7%)	58	13 (22,4%)	0,85 [0,49; 1,47]	0,55		
P073	64	23 (35,9%)	65	26 (40,0%)				
P010	122	5 (4,1%)	123	13 (10,6%)	0,47 [0,21; 1,05]	0,07		
P251 Stratum 1	222	3 (1,4%)	220	4 (1,8%)				
P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	0,84 [0,34; 2,07]	0,70	0,69 [0,43; 1,10]	0,12
P063 Stratum 1	149	9 (6,0%)	154	11 (7,1%)				
P063 Stratum 2	61	7 (11,5%)	58	7 (12,1%)	0,85 [0,40; 1,81]	0,67		
P073	64	7 (10,9%)	65	9 (13,8%)				

a: Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.

b: Nierenstatusübergreifende Auswertung

c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1% in mindestens einer Zelle.

d: Unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten im gesamten Zeitverlauf.

Studiendauer: P010: 106 Wochen; P251: 30 Wochen; P063: 54 Wochen; P073: 54 Wochen

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignissen; kg: Kilogramm; eGFR = Glomeruläre Filtrationsrate

### *Gesamtmortalität*

Unabhängig vom Nierenstatus ist über bis zu zwei Jahre bezüglich inzidenter Todesfälle ein numerischer Vorteil von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff sichtbar. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 50mg/Tag) zeigt sich sogar ein statistisch signifikanter Effekt (Peto Odds Ratio 0,14; 95%-KI [0,02; 0,80]; p=0,03) zugunsten von Sitagliptin. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt eine numerisch geringere Gesamtmortalität unter Sitagliptin (p=0,06).

### *Schwere kardiovaskuläre Ereignisse*

In der zweijährigen Studie P010 bei Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 100mg/Tag) treten numerisch weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff auf (Peto Odds Ratio 0,13; 95%-KI [0,01; 1,30]; p=0,08). Dieser Unterschied ist bei den kürzeren Studien P251, P063 und P073 nicht erkennbar. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt für den Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin.

### *Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf*

Unabhängig vom Nierenstatus treten unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff deutlich weniger symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl bzw.  $\leq 50$  mg/dl einschließlich schwerer Hypoglykämien auf. Die nierenstatusübergreifende Zusammenfassung ergibt für jeden dieser Endpunkte einen statistisch hochsignifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin.

### *Veränderung des Körpergewichts*

In den adipösen bzw. prä-adipösen Studienpopulationen P010 (BMI=31 kg/m<sup>2</sup>), P251 (BMI=30 kg/m<sup>2</sup>), P063 (BMI=27 kg/m<sup>2</sup>) und P073 (BMI=27 kg/m<sup>2</sup>) zeigt sich eine geringere Körpergewichtszunahme unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin.

### *Sonstige unerwünschte Ereignisse*

In keinem Nierenfunktionsstadium zeigt sich unter Sitagliptin im Vergleich zum Sulfonylharnstoff kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate bestätigt dies.

Ein zusätzlich durchgeführter indirekter Vergleich mit den Sulfonylharnstoffen Glimperid und Glibenclamid bestätigt für verfügbare Daten die Ergebnisse des direkten Vergleichs (siehe Tabelle 4-B).

Tabelle 4-B: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff aus dem indirekten Vergleich

Patientenrelevanter Endpunkt	Arm	Studie	Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Placebo <sup>a</sup>		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>b</sup>		Indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		
			Gesamt N	n	Gesamt N	n	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	I <sup>2</sup>		Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	
Mortalität	Sitagliptin	P021	238	0	253	0	0,70 [0,04; 12,11]	66%	0,10 [0,00 ; 29,4] p = 0,42		
		P023	205	0	110	0					
		P036	179	1	176	0					
		P040	352	0	178	1					
		P047	102	0	104	0					
	Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	0	161	0	7,25 [0,45; 116,72]	n.a.			
		Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.					
		Johnston, 1998	104	2	101	0					
		Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.					
		Schade, 1998	123	k.A.	126	k.A.					
	Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.						
	Morbidität	Sitagliptin	P021	238	0	253	2	0,83 [0,27; 2,54]		24%	keine Daten
			P023	205	4	110	0				
			P036	179	1	176	2 <sup>e</sup>				
P040			352	2	178	1					
P047			91 <sup>d</sup>	0	92 <sup>d</sup>	1					
Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Garber, 2002	160	k.A.	161	k.A.	keine Daten				
		Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.					
		Johnston, 1998	104	k.A.	101	k.A.					
		Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.					
		Schade, 1998	123	k.A.	126	k.A.					
Segal, 1997		69	k.A.	65	k.A.						
Symptomatische Hypoglykämien		Sitagliptin	P021	238	2	253	2	1,66 [0,44; 6,28]	0%	0,29 [0,10; 0,86] p = 0,026	
			P023	205	3	110	0				
			P036	179	1	176	1				
	P040		352	0	178	0					
	P047		102	0	104	0					
	Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	10	161	1	5,75 [1,91; 17,3]	0%			
		Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.					
		Johnston, 1998	104	k.A.	101	k.A.					
		Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.					
		Schade, 1998	123	2	126	0					
	Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.						
	Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt	Sitagliptin	P021	238	2	253	2	1,66 [0,44; 6,28]	0%		0,28 [0,11; 0,70] p = 0,006
			P023	205	3	110	0				
			P036	179	1	176	1				
P040			352	0	178	0					
P047			102	0	104	0					
Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Garber, 2002	160	34	161	5	5,90 [4,00; 8,69]	0%			
		Hoffmann, 1994	32	2	32	0					
		Johnston, 1998	104	48	101	8					
		Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.					
		Schade, 1998	123	24	126	4					
Segal, 1997		69	k.A.	65	k.A.						
Veränderung des Körpergewichts		Sitagliptin	P021	193	-0,2	174	-1,1	0,67 [0,40; 0,93]	0%	-1,82 [-2,65; -0,99] p = 0,00002	
			P023	172	-0,6	77	-0,7				
			P036	175	0,0	167	-0,9				
	P040		310	0,6	137	0,0					
	P047		69	-1,1	58	-1,7					
	Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	1,7	161	-0,7	2,49 [1,70; 3,27]	83%			
		Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.					
		Johnston, 1998	104	2,3	101	-1,1					
		Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.					
		Schade, 1998	119	1,8	122	-0,9					
	Segal, 1997	69	1,4	65	0,0						

Tabelle 4-B: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff aus dem indirekten Vergleich (Fortsetzung)

Patientenrelevanter Endpunkt	Arm	Studie	Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Placebo <sup>a</sup>		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>b</sup>		Indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>d</sup>		
			Gesamt N	n	Gesamt N	n	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	I <sup>2</sup>		Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Sitagliptin	P021	238	155	253	160	1,10 [0,91; 1,34]	25%	0,98 [0,85; 1,14] p = 0,81		
		P023	205	99	110	55					
		P036	179	96	176	89					
		P040	352	82	178	27					
		P047	102	47	104	55					
	Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	k.A.	161	k.A.	1,12 [0,66; 1,91]	0%			
		Hoffmann, 1994	32	2	32	0					
		Johnston, 1998	104	k.A.	101	k.A.					
		Kovacevic, 1997	33	5	31	5					
		Schade, 1998	123	14	126	11					
		Segal, 1997	69	13	65	14					
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Sitagliptin	P021	238	11	253	8	0,94 [0,59; 1,50]		0%	0,13 [0,00; 323,02] p = 0,61
			P023	205	7	110	3				
			P036	179	9	176	10				
P040			352	6	178	2					
P047			102	7	104	14					
Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Garber, 2002	160	1	161	0	7,44 [0,15; 374,73]	n.a.			
		Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.					
		Johnston, 1998	104	k.A.	101	k.A.					
		Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.					
		Schade, 1998	123	k.A.	126	k.A.					
		Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.					
Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses		Sitagliptin	P021	238	5	253	4	1,04 [0,56; 1,90]	0%	0,70 [0,27; 1,84] p = 0,47	
			P023	205	4	110	3				
			P036	179	5	176	7				
	P040		352	5	178	2					
	P047		102	5	104	3					
	Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	11	161	3	1,48 [0,70; 3,15]	13%			
		Hoffmann, 1994	32	0	32	0					
		Johnston, 1998	104	6	101	6					
		Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.					
		Schade, 1998	123	3	126	4					
		Segal, 1997	61	2	64	1					

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimepirid: Schade, 1998;  
b: Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung  
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.  
d: In die Auswertung wurden nur Patienten eingeschlossen, die Sitagliptin 100 mg oder Sitagliptin-Placebo 100 mg erhalten haben.  
e: Zwei weitere schwere kardiovaskuläre Ereignisse ereigneten sich in der Placebogruppe nach Woche 24, nachdem die Patienten auf Metformin umgestellt wurden.  
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen, k.A.: keine Angaben verfügbar, n.a.: nicht anwendbar,  
MW-differenz: Mittelwertdifferenz

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens endpunktbezogen feststellen (Tabelle 4-C).

Tabelle 4-C: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>				
Gesamt mortalität	Peto Odds Ratio 0,49 [0,23;1,03] 1,6% vs. 3,1% p = 0,06	kein Zusatznutzen		
<b>Morbidität</b>				
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Peto Odds Ratio 0,69 [0,29;1,60] 1,4% vs. 2,0% p = 0,38	kein Zusatznutzen		
<b>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf</b>				
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	Hazard Ratio 0,08 [0,04; 0,15] 29 Tage vs. 198 Tage p < 0,001	beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")		Beleg
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	Hazard Ratio 0,19 [0,08; 0,45] 10 Tage vs. 40 Tage p < 0,001	beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")		Beleg
Schwere hypoglykämische Ereignisse	Hazard Ratio 0,09 [0,02; 0,44] 4 Tage vs. 34 Tage p = 0,003	erheblich ("eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen")		Beleg
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt	Hazard Ratio 0,11 [0,08; 0,17] 48 Tage vs. 297 Tage p < 0,001	beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")		Beleg
<b>Veränderung des Körpergewichts</b>				
Veränderung zum Ausgangswert in kg	Mittelwertdifferenz -1,29 [-1,85; -0,73] p < 0,001	gering ("eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen")		Beleg
<b>Sonstige unerwünschte Ereignisse</b>				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Relatives Risiko 1,01 [0,93; 1,10] 66,6% vs. 66,2% p = 0,77	kein Zusatznutzen		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Relatives Risiko 0,90 [0,64; 1,26] 12,7% vs. 14,0% p = 0,52	kein Zusatznutzen		
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	Relatives Risiko 0,69 [0,43; 1,10] 4,9% vs. 6,9% p = 0,12	kein Zusatznutzen		
a: Anhand der Konfidenzintervall-Obergrenzen des Effektschätzers relativ zum Schwellenwert KI5 (gemäß Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02). KI: Konfidenzintervall, kg: Kilogramm.				

**Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf**

Ziel einer effektiven Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus ist eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen (Matthaei et al., 2009).

Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl bzw.  $\leq 50$  mg/dl

- Für symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl werden unter Berücksichtigung des zuletzt gemessenen HbA1c-Wertes nierenstatusspezifische Hazard Ratios von 0,22 (oder besser) zugunsten von Sitagliptin erreicht, mit 95%-Konfidenzintervall-Obergrenzen von 0,75 (oder besser) und Irrtumswahrscheinlichkeiten von  $p=0,015$  (oder besser). Die nierenstatusübergreifende metaanalytische Zusammenfassung ergibt eine Hazard Ratio von 0,08 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,15 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p<0,001$ .
- Für symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dl kann bei Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 100 mg/Tag) aufgrund der Ereignisfreiheit unter Sitagliptin kein Hazard Ratio berechnet werden. Die nierenstatusübergreifende Zusammenfassung auf der Basis der individuellen Patientendaten ergibt eine Hazard Ratio von 0,19 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,45 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p<0,001$ .

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine "*bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen*" und damit ein beträchtlicher Zusatznutzen.
- Nach Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 ebenfalls ein beträchtlicher Zusatznutzen, denn alle Konfidenzintervalle liegen unter 0,80.
- Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 30%-ige Verringerung iatrogenen Hypoglykämien als klinisch relevant (*American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005*); erzielt wird eine deutlich erheblichere Vermeidung solcher Ereignisse.
- Nach den Kriterien der Allgemeinen IQWiG-Methoden 4.0 liegen vier Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

Daraus ergibt sich für „Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert“ ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff.

#### Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern

- Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 25 mg/Tag) können aufgrund der Ereignisfreiheit unter Sitagliptin keine Hazard Ratios berechnet werden. Die nierenstatusübergreifende Zusammenfassung auf der Basis der individuellen Patientendaten ergibt eine Hazard Ratio von 0,09 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,44 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,003$ .
- Auch der meta-analytisch zusammengefasste Anteil der Patienten mit Ereignissen ergibt eine Peto Odds Ratio von 0,25 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,56 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p<0,001$ .
- Es ist valide und angemessen, das Ausmaß der Vermeidung schwerer Hypoglykämien auf die Vermeidung stationärer und tödlicher Hypoglykämien zu übertragen. Direkt nachweisende Studien sind weder nötig noch möglich; für den Nachweis der Überlegenheit in Bezug auf tödliche Hypoglykämien müssten mindestens eine Million Patienten randomisiert werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Nach der AM-NutzenV eine *"weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen"* und damit ein erheblicher Zusatznutzen.
- Nach Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 in der Zielgrößenkategorie *"schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen"* ein erheblicher Zusatznutzen, denn beide Konfidenzintervalle beider Effektmaße liegen unter 0,75.
- Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 15%-ige Verringerung schwerer iatrogenen Hypoglykämien als klinisch relevant (*American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005*); erzielt wird eine deutlich erheblichere Vermeidung solcher Ereignisse.
- Nach den Kriterien der Allgemeinen IQWiG-Methoden 4.0 liegen vier Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

Daraus ergibt sich für „Schwere Hypoglykämien“ ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff.

#### Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien für den einzelnen Patienten bzw. Arzt

Weder die Abwesenheit von Risikofaktoren noch Niedrigstdosen von Glimepirid (0,5 mg pro Tag) oder Glibenclamid (0,875 mg pro Tag) schützen vor Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien (Holstein, 2012). Jede Sulfonylharnstoff-Hypoglykämie kann für Betroffene und ihr Umfeld (z. B. beim Autofahren, Bedienen von Maschinen) gefährlich bzw. lebensgefährlich sein.

Unter Sitagliptin ist dieses Risiko äußerst gering.

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin umfänglich den Anforderungen an eine wirksame und sichere Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus nach deutschen und internationalen Behandlungsleitlinien.

#### Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien für die Zielpopulation

Aus der Sicht des einzelnen Patienten bzw. Arztes mögen stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien selten erscheinen; aus der Sicht der GKV-Versichertengemeinschaft (Zielpopulation) im Zeitraum 2011-2015 allerdings gewiss nicht (Tabelle 4-D):

- 89 tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien, sowie
- 5.786 stationäre Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien
- 146.562 schwere Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien, sowie
- 1.083.176 symptomatische Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl.

Tabelle 4-D: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien für die Zielpopulation

Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	Sitagliptin-Anwender (n=52.109)		Gesamte Zielpopulation (n=533.791)	
		2011	2011-2015	2011	2011-2015
<b>Symptomatische Hypoglykämien mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (≤3,9 mmol/l)</b>					
Sulfonylharnstoff	406	21.148	105.740	216.635	1.083.176
Sitagliptin	34	1.791	8.957	18.350	91.750
Verhinderte Ereignisse		19.357	96.784	198.285	991.427
<b>Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen</b>					
Sulfonylharnstoff	55	2.861	14.307	29.312	146.562
Sitagliptin	7	339	1.695	3.473	17.364
Verhinderte Ereignisse		2.522	12.612	25.840	129.198
<b>Hypoglykämien mit Krankenhauseinweisungsfolge</b>					
Sulfonylharnstoff	2,168	113	565	1.157	5.786
Sitagliptin	0,204	11	53	109	545
Verhinderte Ereignisse		102	512	1.048	5.241
<b>Hypoglykämien mit Todesfolge</b>					
Sulfonylharnstoff	0,033	2	9	18	89
Sitagliptin	0,003	0	1	2	8
Verhinderte Ereignisse		2	8	16	80
Inzidente schwere und nicht-schwere Hypoglykämien basieren auf den gewichtet gemittelten Inzidenzen in den Sulfonylharnstoff- bzw. Sitagliptin-Armen der Studien P010/P251, P063 und P073. Als Gewichte dienen die nierenstatusspezifischen Zielpopulationsgrößen (Modul 3A).					
Inzidente stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien basieren auf den jeweils konservativsten, berichteten Inzidenzen:					
10 stationäre Hypoglykämien 2000-2002 (ICD10 E110, E130, E160-E162) in 4.613 Personenjahren (Glimeperid: 3 stationäre Fälle in 488.918 Personentagen ( 977.835 DDDs; 2,05 DDDs pro Tag); Glibenclamid: 7 stationäre Fälle in 1.206.627 Personentagen (1.170.428 DDDs; 0,97 DDDs pro Tag) (Glaeske et al., 2004, Grimmsmann et al., 2010).					
10 tödliche Hypoglykämien in 300.645 Personenjahren (Campbell, 1984).					
Für Sitagliptin werden stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien um die metaanalytisch belegte Reduktion schwerer Hypoglykämien (HR 0,09; 95%-KI 0,02; 0,44; p=0,003; Herstellerdossier) reduziert.					

### Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien für Patienten, welche bereits Sitagliptin erhalten

Konkret **vermieden** werden im Zeitraum 2011-2015 durch die Gabe von Sitagliptin statt Sulfonylharnstoff gemäß Tabelle 4-D:

- 8 tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien, sowie
- 520 stationäre Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien.
- 12.612 schwere Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien, sowie

- 96.784 Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl.

### Veränderung des Körpergewichts

Die Mehrheit der Patienten mit Typ 2 Diabetes ist übergewichtig bzw. adipös, sodass jede iatrogene Gewichtszunahme zu vermeiden ist: „Die Vermeidung arzneimittelbedingter Gewichtszunahmen muss im Rahmen eines Gesamtkonzeptes der medikamentösen und nicht medikamentösen Diabetesbehandlung beachtet werden.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Glitazone zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus, 2010) .

- In den adipösen bzw. prä-adipösen Studienpopulationen P010 (BMI=31 kg/m<sup>2</sup>), P251 (BMI=30 kg/m<sup>2</sup>), P063 (BMI=27 kg/m<sup>2</sup>) und P073 (BMI=27 kg/m<sup>2</sup>) zeigt sich eine geringere Körpergewichtszunahme unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff.
- Die nierenstatusübergreifende metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin (-1,74 kg; 95% CI -2,45; -1,04, p $\leq$ 0,001).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"relevante Vermeidung von Nebenwirkungen"* und damit ein geringer Zusatznutzen.
- Nach den Kriterien der Allgemeinen IQWiG-Methoden 4.0 liegen vier Studien vor, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

Daher ergibt sich für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff.

### GESAMTFOLGERUNG

Sulfonylharnstoffe weisen ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und die Gefahr schwerer und prolongierter, mitunter letaler Hypoglykämien. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoff alleine wurden nie ausgeräumt.

Für Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff wird belegt

- Ein äußerst geringes Risiko von Hypoglykämien, einschließlich schwerer Hypoglykämien, sowie
- keine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in präadipösen bis adipösen Populationen.

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin umfänglich den Anforderungen an eine wirksame und sichere Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus nach deutschen und internationalen Behandlungsleitlinien.

Zusammenfassend ergibt sich für die Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zur Monotherapie mit Sulfonylharnstoff ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. Der durchgeführte indirekte Vergleich bestätigt die Ergebnisse des direkten Vergleichs zu symptomatischen Hypoglykämien, Körpergewichtsveränderung und sonstigen unerwünschten Ereignissen und unterstreicht die Robustheit der Effekte und den festgestellten Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sitagliptin alleine im Vergleich zu Sulfonylharnstoff alleine.

## 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 als Monotherapie bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einem Sulfonylharnstoff hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte *Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische und 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 ausschließlich randomisierte, kontrollierte klinische Studien die alle Kriterien in Tabelle 4-1 erfüllen.

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken. Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war.
E2	Prüfintervention: Sitagliptin, Anwendung entsprechend Zulassung.
E3	Vergleichsintervention: Sulfonylharnstoff, Anwendung entsprechend Zulassung.
E4	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Zielgrößen: <i>Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische und schwere Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, sonstige unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität</i>

E5	Aktiv-kontrollierte, randomisierte klinische Studien
E6	Studiendauer $\geq$ 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<sup>®</sup> bzw. Xelvia<sup>®</sup>). Die Kontrollgruppe entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde. Die Endpunkte stellen patientenrelevante Endpunkte dar (siehe Kapitel 4.2.5.2). Es werden primär randomisierte, aktiv-kontrollierte, klinische Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt (European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2012).

### **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. Die Recherchen wurden am 25.02.2013 durchgeführt. Als Stichtag für die Suche wurde der 01.02.2013 festgelegt. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-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](http://clinicaltrials.gov) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal ICTRP. Eine Suche im Studienregister [clinicalstudyresults.org](http://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](http://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 weiteren Einschränkungen. Die Recherchen wurden am 01.02.2013 durchgeführt. Die jeweiligen Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B dokumentiert.

### 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. Zunächst wurden Titel und Abstract (sofern vorhanden) aller identifizierten Publikationen gesichtet, Im zweiten Schritt wurden die Volltexte der verbleibenden Publikationen untersucht. Diskrepanzen zwischen den beiden 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.*

In einem ersten Schritt wurden alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen basierend auf dem Bewertungsbogen in Anhang 4-G extrahiert. Anschließend bewertete ein Reviewer separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Es wurden alle Vorgaben zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten (Anhang 4-G) berücksichtigt.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die in dieser Untersuchung eingeschlossenen Studien wurden mit Hilfe des CONSORT Statements (2b bis 14) überprüft und im Anhang 4-F dargestellt. Als primäre Informationsquelle wurde der Studienbericht betrachtet. Es erfolgte ein Abgleich mit den öffentlich zugänglichen Dokumenten (Publikationen und Ergebnisberichte aus Studienregistern). Bei Diskrepanzen zwischen Angaben im Studienbericht und Angaben in den Publikationen / Ergebnisberichten aus Studienregistern wurden diese dargestellt.

---

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

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

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

#### 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.*

Die Einzelstudienresultate zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht zunächst vergleichend beschrieben. Dazu werden zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den im Abschnitt 4.2.2 definierten patientenrelevanten Endpunkten zugeordnet. Endpunkte aus Studien, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.2.2 zugeordnet werden können, werden als nicht patientenrelevant angesehen und bleiben in der vorliegenden Bewertung unberücksichtigt.

Gemäß der Zulassung muss bei einer Beeinträchtigung der Nierenfunktionsfähigkeit des Patienten die Sitagliptin-Dosierung entsprechend reduziert werden: 50mg/Tag bei mäßiger und 25mg/Tag bei schwerer Nierenfunktionsstörung. Die Studienergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden daher nach Nierenfunktionsfähigkeit getrennt dargestellt.

#### **Patientencharakteristika**

Die Ergebnisse beziehen sich auf erwachsene Männer und Frauen (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

#### **Patientenrelevanz der Endpunkte**

Gemäß §5 Abs. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (*Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität*) sind Mortalität,

*schwere kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, sonstige unerwünschte Ereignisse, sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität patientenrelevante Zielgrößen.*

### Schwere kardiovaskuläre Ereignisse

Therapeutische Bedeutung einer relevanten Vermeidung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse

Für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ist relevant, dass ihr KHK-äquivalentes kardiovaskuläres Risiko mit der blutzuckersenkenden Intervention nicht weiter steigt. Für die Sulfonylharnstoffe besteht allerdings gegenteilige Evidenz (Whiting et al., 2012).

Kardiovaskuläre Datenlage im Vergleich zu Plazebo:

- Über zehn Sulfonylharnstoffe zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in den letzten 56 Jahren zugelassen.
- Nur eine einzige kardiovaskuläre Endpunktstudie [UGDP] (Meinert et al., 1970). Die Abbildung 4-1 zeigt die Zusammenfassung der systematischen Recherche in Literaturdatenbanken und Studienregistern. Der Bericht der systematischen Übersichtsarbeit liegt in Modul 5 an.

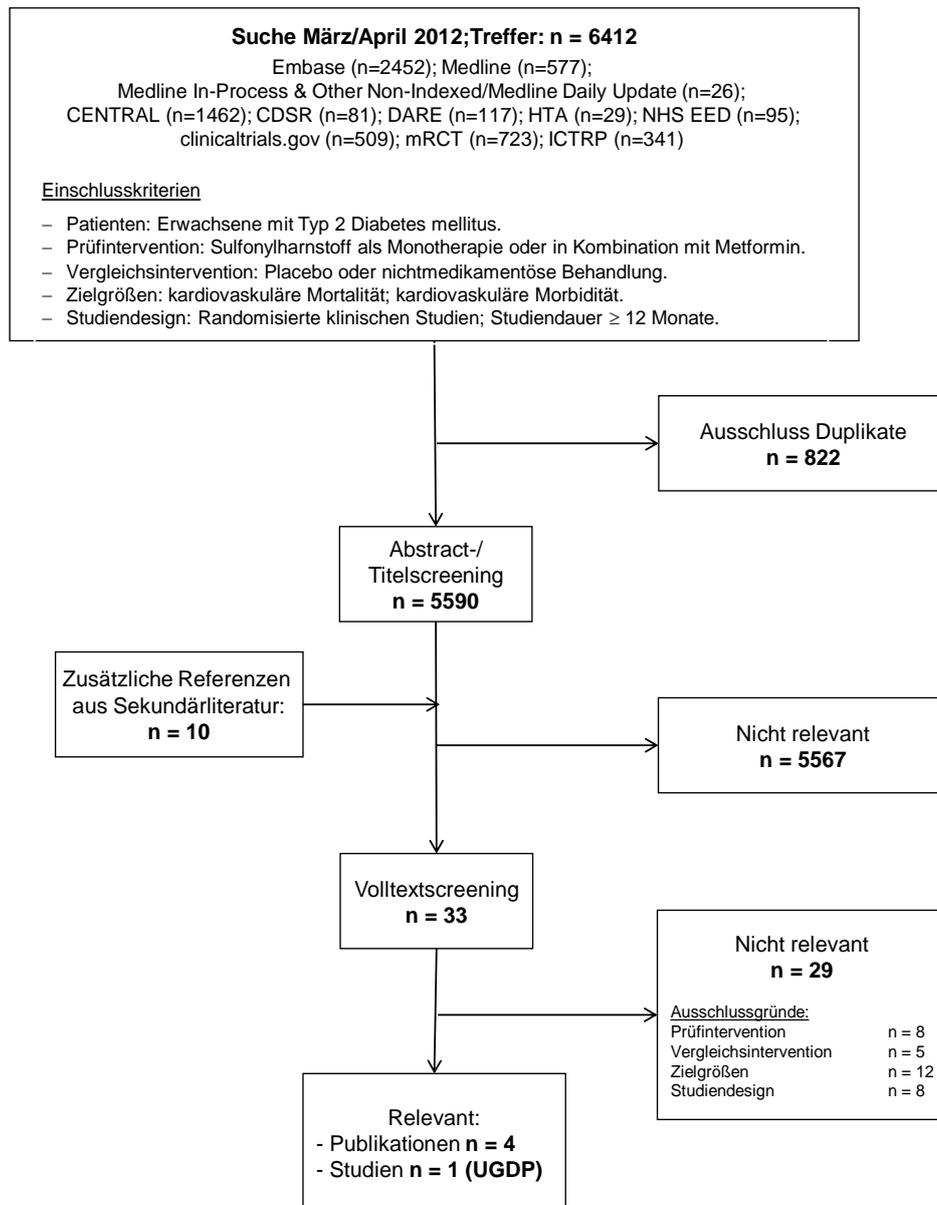


Abbildung 4-1: Randomisierte Studien zur absoluten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität von Sulfonylharnstoff bzw. Metformin plus Sulfonylharnstoff - Flussdiagramm der systematischen Recherche in Literaturdatenbanken und Studienregister

- In dieser einzigen kardiovaskulären Endpunktstudie findet sich ein Schaden für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Plazebo.
- Nur 409 UGDP-Patienten reichten aus, um eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Plazebo nachzuweisen (10 vs. 0 Ereignisse, Peto Odds Ratio 7.8, 95%-KI 2.2-27.2, p=0.001, number-needed-to-harm (NNH)=21 über 5-8 Jahre).
- Das Schadenssignal aus der UGDP-Studie für Tolbutamid vs. Plazebo wurden nie konfirmatorisch widerlegt.
- Für alle anderen Sulfonylharnstoffe einschließlich Glimepirid und Glibenclamid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Plazebo; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden im Vergleich zu Plazebo.
- Daher trägt jede Sulfonylharnstoff-Fachinformationen in der Vereinigten Staaten zu Beginn des Abschnittes "Warnings" einen fettgedruckten FDA-Warnhinweis (Auszug für Glimepirid (Sanofi-Aventis, AMARYL<sup>®</sup> Prescribing Information (US) 2012) mit Unterstreichung durch uns):

### Special Warning on Increased Risk of Cardiovascular Mortality

*"The administration of oral hypoglycemic drugs has been reported to be associated with increased cardiovascular mortality as compared to treatment with diet alone or diet plus insulin. This warning is based on the study conducted by the University Group Diabetes Program (UGDP), a long-term, prospective clinical trial designed to evaluate the effectiveness of glucose-lowering drugs in preventing or delaying vascular complications in patients with non-insulin-dependent diabetes. The study involved 823 patients who were randomly assigned to one of four treatment groups (Diabetes, 19 supp. 2: 747-830, 1970). UGDP reported that patients treated for 5 to 8 years with diet plus a fixed dose of tolbutamide (1.5 grams per day) had a rate of cardiovascular mortality approximately 2 1/2 times that of patients treated with diet alone. A significant increase in total mortality was not observed, but the use of tolbutamide was discontinued based on the increase in cardiovascular mortality, thus limiting the opportunity for the study to show an increase in overall mortality. Despite controversy regarding the interpretation of these results, the findings of the UGDP study provide an adequate basis for this warning. The patient should be informed of the potential risks and advantages of AMARYL (glimepiride tablets) and of alternative modes of therapy. Although only one drug in the sulfonylurea class (tolbutamide) was included in this study, it is prudent from a safety standpoint to consider that this warning may also apply to other oral hypoglycemic drugs in this class, in view of their close similarities in mode of action and chemical structure".*

Im Nutzendossier werden daher „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (MACE; „Major Adverse Cardiovascular Events“) (U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2008) als eine *schwerwiegende Nebenwirkung* für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus dargestellt.

### Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien

Ziel einer effektiven Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus ist eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen (Matthaei et al., 2009).

Schwere Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien haben die gefährlichsten Verläufe (Holstein, 2012):

- Es besteht keine lineare Dosis-Wirkungs-Relation, d.h. selbst kleinste Dosen (0,5 mg Glimepirid bzw. 0,875 mg Glibenclamid) führen bei Prädisposition zu schwersten Hypoglykämien.
- Die renale Exkretion von Glibenclamid und Glimepirid sowie ihrer hypoglykämisch aktiven Metabolite ist bei Niereninsuffizienz unvorhersehbar prolongiert.
- Es existieren unvorhersehbare Interaktionen mit Medikamenten (ACE-Hemmer, Aspirin, Fibrate, NSAR, Sedativa, Gyrase-Hemmer, Sulfonamide).
- Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien können insbesondere bei älteren Diabetikern über Stunden und Tage wiederkehren und erfordern deshalb eine längere Nachbeobachtung.
- Todesfälle durch Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien sind belegt; von einer erheblichen Dunkelziffer ist auszugehen.

Konsequenzen von Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien (Holstein, 2012):

- Das Hypoglykämierisiko korreliert besonders eng mit dem HbA1c-Wert und damit mit der Blutzuckerkontrolle: Niedrige HbA1c-Werte sind ein sensitiver Prädiktor für rekurrente, häufig vom Patienten, von Angehörigen oder Pflegepersonal nicht bemerkte Unterzuckerungen.
- Hypoglykämien bei älteren Patienten sind eine besondere Herausforderung. Diese Patienten sind besonders gefährdet, weil sie die Symptome einer Hypoglykämie häufig falsch deuten, sich hilflos fühlen, stürzen bzw. einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden können. Typische Warnzeichen der Unterzuckerung wie Zittern

oder Schwindel werden oft nicht mit dem Diabetes in Verbindung gebracht, sondern auf das Alter oder andere Erkrankungen geschoben. Es genügt daher nicht, nur den Patienten zu schulen. Geschult werden müssen auch Familienmitglieder oder das Personal von Alten- und Pflegeheimen.

- Dass Hypoglykämien Herzrhythmusstörungen induzieren, wird durch Einzelfallbeobachtungen und prospektive Untersuchungen gestützt. In einer aktuellen Untersuchung wurden simultan Blutglukose und EKG über 24 Stunden bei 24 Patienten mit Typ-1-Diabetes analysiert (Gill et al., 2009). In dieser Studie konnte ein simultanes Auftreten von Herzrhythmusstörungen während 62% der hypoglykämischen Phasen dokumentiert werden.
- Bei anhaltender Hypoglykämie kommt es zu einer irreversiblen Schädigung und Zellnekrose mit dauerhaften klinischen Defiziten. Der Mechanismus der Schädigung ist dem der zerebralen Ischämie verwandt.
- Besonders die neurokognitiven Defizite werden vom Patienten als bedrohlich erlebt. Ob und wann rezidivierende Hypoglykämien zu bleibenden kognitiven Einschränkungen führen, ist nicht abschließend geklärt, jedoch mehren sich die Hinweise für bleibende Defizite nach wiederholten moderaten Hypoglykämien.
- Auch stören Hypoglykämien nachhaltig die körpereigenen Gegenregulationsmechanismen und vor allem auch die Wahrnehmung früher Hypoglykämiesymptome, so dass das individuelle Risiko einer Hypoglykämie zunimmt.

Zusammengefasst schützen weder die Abwesenheit von Risikofaktoren noch Niedrigstdosen vor Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien. Die Patienten sind zu jedem Zeitpunkt durch diese potentiell lebensbedrohlichen Ereignisse bedroht.

### *Veränderung des Körpergewichts*

Eine iatrogene Gewichtszunahme ist für viele Patienten mit Typ 2 Diabetes relevant, da die Mehrheit dieser Patienten übergewichtig bzw. adipös ist (Matthaei et al., 2009). Es wird daher der Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ als relevante Nebenwirkung für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus dargestellt. Dies entspricht auch der Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschuss: "Die Vermeidung arzneimittelbedingter Gewichtszunahmen muss im Rahmen eines Gesamtkonzeptes der medikamentösen und nicht medikamentösen Diabetesbehandlung beachtet werden." (Gemeinsamer Bundesausschuss, Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Glitazone zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus, 2010).

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Da sich die Zulassungsstudien P010, P063, P073 und die Studie P251 auf eine Monotherapie mit dem Wirkstoff Sitagliptin beziehen, sind sie hinsichtlich der Fragestellung vergleichbar und werden somit in Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst. Für die statistische

---

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

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

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

Auswertung wurden die Ergebnisse der APaT-Analysepopulationen (P010, P251, P063 und P073) verwendet.

Die Ergebnisse der Endpunkte *Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse* und *Sonstige unerwünschte Ereignisse* lagen als Anzahl an Patienten mit Ereignis vor. Für die Meta-Analysen dieser Endpunkte wurde das Relative Risiko berechnet und diese in einem Random-effects Modell gepoolt. Bei Ereigniszahlen von  $\leq 1\%$  in mindestens einem Studienarm wurde das Peto Odds Ratio statt dem Relativen Risiko berechnet und diese mithilfe der Peto-Methode gepoolt (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).

Die Ergebnisse der Endpunkte *symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts* lagen in Form von relativen Gruppenunterschieden vor (Hazard Ratio bzw. Mittelwertdifferenz). Für die Meta-Analysen dieser Endpunkte wurden der Logarithmus des relativen Effekts und der dazugehörige Standardfehler berechnet und diese mithilfe der Inversen-Varianz-Methode gepoolt (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).

Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte anhand des Maßes I<sup>2</sup> und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität (Higgins et al., 2003). War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ( $p > 0,2$  für Heterogenitätstest), wurden die Effektschätzer aus den Studien sowie der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall mittels Forest Plots graphisch dargestellt. Bei bedeutsamer Heterogenität wurde untersucht, ob methodische oder klinische Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. War dies nicht der Fall und zeigten die einzelnen Studien einen deutlichen und gleichgerichteten Effekt, wurden die Einzelstudienergebnisse mithilfe von Modellen mit zufälligen Effekten zusammengefasst und die Ergebnisse mittels Forest Plots graphisch dargestellt (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).

Alle Metaanalysen wurden mit der Software Review Manager (The Nordic Cochrane Centre (Copenhagen), 2011) durchgeführt.

#### 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.*

Für die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse hätten Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse („hoch“ vs. „niedrig“) verwendet werden können. Nach der Zusammenstellung der verfügbaren Daten zeigte sich, dass für die Meta-Analysen vier Studien vorlagen, deren Verzerrungspotential als niedrig eingestuft war.

#### **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.*

Für alle Endpunkte dieser Nutzenbewertung werden Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht durchgeführt. In Bezug auf das Krankheitsstadium werden in diesem Modul nur Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus bewertet, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken. Es gab keine weiteren, prä-spezifizierten Subgruppenanalysen für die Endpunkte dieser Nutzenbewertung.

Die Subgruppenergebnisse der Studien wurden metaanalytisch zusammengefasst. Voraussetzung für den Beleg unterschiedlicher Subgruppeneffekte war eine statistisch signifikante Interaktion ( $p < 0,05$ ). Ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,2 lieferte einen Hinweis auf Interaktion.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

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

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

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

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

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*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.*

---

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

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

Ergänzend zur Darstellung der Ergebnisse der vier randomisierten, aktiv-kontrollierten Vergleichsstudien zwischen Sitagliptin und einem Sulfonylharnstoff (P010, P251, P063, P073) wurde auch ein indirekter Vergleich nach der Buchner-Methode (Bucher et. al., 1997) zwischen Sitagliptin und den Sulfonylharnstoffen Glimperid und Glibenclamid durchgeführt. Das Buchner-Modell entspricht den Allgemeinen Methoden des IQWiG-Instituts für adjustierte indirekte Vergleiche (IQWiG Methodenpapier 4.0, 2011). (Abbildung 4-2).

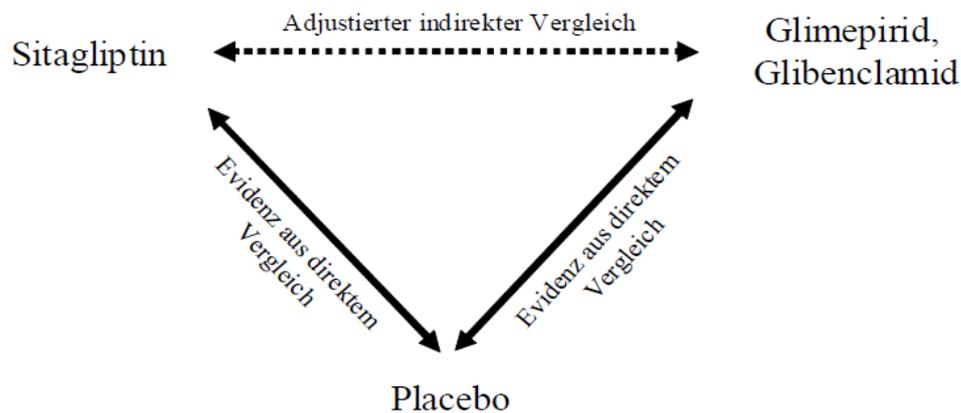


Abbildung 4-2: Netzwerk für adjustierten indirekten Vergleich zwischen Sitagliptin und Sulfonylharnstoff

Die Ergebnisse der Endpunkte *Gesamtmortalität*, *unerwünschte Ereignisse* und *symptomatische Hypoglykämien* lagen als Anzahl an Patienten mit Ereignis vor. Für die Meta-Analysen dieser Endpunkte wurde das Relative Risiko berechnet und diese in einem Random effects-Modell nach der Mantel-Haenszel-Methode gepoolt. Bei Ereigniszahlen von  $\leq 1$  % in mindestens einem Studienarm wurde das Peto Odds Ratio statt dem Relativen Risiko berechnet und diese mithilfe der Peto-Methode gepoolt (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0). Um die Robustheit der Ergebnisse zu prüfen, wurden gegebenenfalls folgende zwei Methoden für die Durchführung der paarweisen Meta-Analysen herangezogen: a) Mantel-Haenszel Modell für das relative Risiko mit random effects ohne Korrektur für Nullzellen, b) Mantel-Haenszel Modell für das relative Risiko mit random effects mit Korrektur für Nullzellen.

Die Ergebnisse der Endpunkte *Veränderung des HbA1c-Wertes* und *Veränderung des Körpergewichts* lagen in Form von relativen Gruppenunterschieden vor (Mittelwertdifferenz). Für die Meta-Analysen dieser Endpunkte wurden der Logarithmus des relativen Effekts und der dazugehörige Standardfehler berechnet und diese mithilfe der Inversen-Varianz-Methode gepoolt (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).

Für die Durchführung des indirekten Vergleiches wurden bei der stetigen Variablen HbA1c aus den Studienberichten zu Sitagliptin und den angegebenen Publikation zu

Sulfonylharnstoffen die Veränderungen der Mittelwerte in den jeweiligen Behandlungsarmen sowie die korrespondierenden Standardfehler extrahiert.

Sind Informationen zur Standardabweichung der Veränderung oder zum Standardfehler lückenhaft angegeben, werden diese Parameter gemäß der Empfehlungen des Cochrane Handbuchs wie folgt geschätzt:

- SD der Veränderungen in den einzelnen Studienarmen gegeben
  1. Standardfehler geschätzt auf Basis der SD der Veränderung und Stichprobengrößen
- Konfidenzintervall der Veränderungen vorhanden
  1. Schätzung der SD auf Basis der Konfidenzintervalle
  2. Standardfehler geschätzt auf Basis der SD der Veränderung und Stichprobengrößen  $s$
- Nur p-Wert angegeben
  1. Annahme:  $p < 0.0001 \Leftrightarrow p = 0.0001$
  2. T-Wert geschätzt auf Basis der t-Verteilung und der jeweiligen Freiheitsgraden
  3. Standardfehler geschätzt aus: Mittelwertsdifferenz /  $t$
- SD zu Studienbeginn und Studienende vorhanden
  1. Annahme: Korrelationskoeffizient = 0.5
  2. Schätzung der SDs mit  $\text{Korr} = 0.5$
  3. Standardfehler geschätzt basierend auf SD der Veränderungen und  $N_s$
- Keine Information zur Unsicherheit der Veränderung vorhanden
  1. Imputation des SE aus anderen Studien

Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse erfolgte anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität (Higgins et al., 2003). Bei bedeutsamer Heterogenität ( $p \leq 0,2$  für Heterogenitätstest) wurde untersucht, ob methodische oder klinische Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. War dies nicht der Fall und zeigten die einzelnen Studien einen deutlichen und gleichgerichteten Effekt, wurden die Einzelstudienergebnisse mithilfe von Modellen mit zufälligen Effekten zusammengefasst (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0).

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse bezüglich des Einschlusskriteriums Studiendauer durchgeführt. Während die primäre Analyse alle Studien mit einer Studiendauer  $\geq 16$  einschließt, wurden in einer Sensitivitätsanalyse nur Studien mit der einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen berücksichtigt. Dies entspricht der maximalen Studiendauer, die die European Medicines Agency für placebo-kontrollierte Studien empfiehlt (European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2012).

Zur Gewährleistung einer maximalen Transparenz und Nachvollziehbarkeit der Analysen erfolgten die Berechnungen in einem Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Excel 2010). Die Richtigkeit der verwendeten Formeln wurde in einem mehrstufigen Reviewprozess überprüft. Zur zusätzlichen Validierung des Tabellenkalkulationsprogramms wurden die Berechnungen aus dem Methodenpapier von Bucher (Bucher et al., 1997) nachvollzogen. Bis auf geringe numerische Abweichungen, die auf Rundungen und kleine Divergenzen in den Daten zwischen den beiden Publikationen zurückzuführen waren, konnten die berichteten Schätzer für den indirekten Vergleich mit Hilfe der Tabellenkalkulation reproduziert werden. Das Tabellenkalkulationsprogramm mit den Berechnungen zur Validierung ist im Modul 5 abgelegt.

### 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 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P010 (12 Wochen)	ja	abgeschlossen	Basisstudie 12 Wochen Extensionsphasen 40 bzw. 52 Wochen	- Sitagliptin 5; 12,5; 25 oder 50mg BID/100mg QD - Glipizid 5mg/d (Aufdosierung bis 20mg/d) - Plazebo
P010--10 (40 Wochen)	nein	abgeschlossen	Extensionstudie (Dauer 40 Wochen)	1. Phase - Sitagliptin 5; 12,5; 25 oder 50mg BID - Glipizid 5mg/d Aufdosierung bis 20mg/d 2. Phase - Sitagliptin 100mg QD - Glipizid 5mg/d (Aufdosierung bis 20mg/d)
P010-20 (54 Wochen)	nein	abgeschlossen	Extensionstudie (Dauer 54 Wochen)	- Sitagliptin 100mg QD - Glipizid 5mg/d (Aufdosierung bis 20mg/d)
P014	ja	abgeschlossen	12 Wochen	- Sitagliptin 25; 50 oder 100mg QD; 50mg BID - Plazebo
P021	ja	abgeschlossen	Phase A: 24 Wochen Phase B: 80 Wochen	<b>Phase A:</b> - Sitagliptin 100; 200mg QD - Plazebo <b>Phase B:</b> - Sitagliptin 100; 200mg QD
P023	ja	abgeschlossen	Phase A: 18 Wochen Phase B: 36 Wochen	<b>Phase A:</b> - Sitagliptin 100, 200mg QD

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				- Plazebo  <b>Phase B:</b> - Sitagliptin 100, 200mg QD - Pioglitazon 30mg QD
P028	ja	abgeschlossen	Phase A: 12 Wochen Phase B: 42 Wochen	<b>Phase A:</b> - Sitagliptin 25; 50mg QD - Plazebo  <b>Phase B:</b> - Sitagliptin 25; 50mg QD - Glipizid 5mg/d (Aufdosierung bis 20mg/d)
P036	ja	abgeschlossen	Phase A: 24 Wochen Phase B: 30 Wochen Phase C: 50 Wochen	- Sitagliptin 100 mg QD - Metformin 500 mg BID - Metformin 1000 mg BID - Sitagliptin/Metformin 50/500 mg BID - Sitagliptin/Metformin 50/1000 mg BID - Plazebo  Nicht-randomisierte Open-Label-Kohorte:  Ko-Administration von Sitagliptin/Metformin 50/1000 mg BID
P040	ja	abgeschlossen	18 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
P043	nein	abgeschlossen	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
P044	nein	abgeschlossen	12 Wochen	- Sitagliptin 25; 50; 100; 200mg QD - Plazebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P045	nein	abgeschlossen	4 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Sitagliptin 50mg BID - Plazebo
P047	ja	abgeschlossen	24 Wochen	- Sitagliptin 50mg oder 100mg QD - Plazebo
P049	ja	abgeschlossen	24 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Metformin 1.000mg BID
P054	nein	abgeschlossen	12 Wochen	- Sitagliptin 50mg QD - Voglibose 0,2mg TID
P059	nein	abgeschlossen	6 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
P063	ja	abgeschlossen	54 Wochen	- Sitagliptin 25mg oder 50mg QD - Glipizid 2,5mg/d (Aufdosierung bis 20mg/d)
P068	nein	abgeschlossen	Phase A: 12 Wochen Phase B: 28 Wochen	- Sitagliptin/Metformin:  Phase A: Sitagliptin 100 mg QD + Plazebo (Pioglitazone) .  Phase B: Sitagliptin/Metformin Fixdosiskombination (50/500 mg BID - 50/1000 mg BID) + Plazebo (Pioglitazon)  - Pioglitazon  Phase A: Pioglitazon (15 mg QD – 30 mg QD) + Plazebo (Sitagliptin).  Phase B: Pioglitazon 45 mg QD + Plazebo (Sitagliptin / Metformin)

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P073	ja	abgeschlossen	54 Wochen	- Sitagliptin 25mg QD - Glipizid 2,5mg/d (Aufdosierung bis 20mg/d)
P121	nein	abgeschlossen, Studienbericht wird erstellt	24 Wochen	- Sitagliptin 50 mg + Metformin 500 mg BID - Sitagliptin 50 mg + Metformin 850 mg BID - Metformin 500 mg BID - Metformin 850 mg BID - Sitagliptin 100 mg QD - Plazebo
P136	nein	laufend	24 Wochen	- Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD + Plazebo - Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD + Metformin 500 mg QD - Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD + Metformin 250 mg BID
P158	nein	abgeschlossen	24 Wochen	- Sitagliptin 100 mg QD - Sitagliptin 100 mg QD + Metformin - Individuelle Standardbehandlung, jedoch Behandlung mit einem DPP-4-Hemmer ausgeschlossen
P251	nein	abgeschlossen	30 Wochen	- Sitagliptin 50; 100mg QD - Glimeperide 1-6mg QD
P262†	nein	abgeschlossen	31 Tage	- Sitagliptin 100 mg QD mit oder ohne Metformin - Sulfonylharnstoff (individuelle Dosierung nach Bedarf) mit oder

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				ohne Metformin
P263†	nein	abgeschlossen	31 Tage	- Sitagliptin 100 mg QD mit oder ohne Metformin  - Sulfonylharnstoff (individuelle Dosierung nach Bedarf) mit oder ohne Metformin
†Die Studien P262 und P263 haben das gleiche Design, wurden aber unter verschiedenen Protokollen in unterschiedlichen Ländern durchgeführt.				
<b>Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war</b>				
069-00	nein	abgeschlossen	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg  - Metformin
071-00	nein	abgeschlossen	24 Wochen	- Sitagliptin 100mg  - Plazebo
075-00	nein	abgeschlossen	2 Tage	- Sitagliptin 100mg QD  - Plazebo
087-00	nein	abgebrochen	Einzeldosis	- Sitagliptin 100mg QD  - Plazebo
091-00	nein	laufend	16 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD  - Metformin 850mg BID  - Sitagliptin 100mg QD + Metformin 850mg BID
092-00	nein	abgeschlossen	6 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD  - Plazebo
093-00	nein	laufend	12 Monate	- Sitagliptin 100mg QD  - Plazebo
097-00	nein	abgeschlossen	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD  - Plazebo
099-00	nein	abgeschlossen	4 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD
101-00	nein	abgeschlossen	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD  - Plazebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
107-00	nein	abgeschlossen	22 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Metformin 500mg BID - Sitagliptin 100mg QD+ Metformin 500mg BID - Plazebo
114-00	nein	abgeschlossen	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
117-00	nein	abgeschlossen	4 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD
119-00	nein	abgeschlossen	6 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Metformin 1000mg BID - Sitagliptin 100mg QD+ Metformin 1000mg BID - Plazebo
159-00	nein	laufend	8 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
171-00	nein	abgeschlossen	16 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Glutamin 15 oder 30g - Sitagliptin 100mg QD + Glutamine 15g - Diät ohne Pharmakotherapie
172-00	nein	abgeschlossen	4 Wochen	- Metformin 850 mg BID (7 Tage) mit Sitagliptin oder Plazebo an Tag 5 und 8 - 14 Tage Auswaschphase - Metformin 850mg BID oder Plazebo (7 Tage) mit Sitagliptin oder Plazebo an Tag 5 und 8
175-00	nein	abgeschlossen	4 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
186-00	nein	abgebrochen	24 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
187-00	nein	abgeschlossen	18 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD
188-00	nein	laufend	18 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
200-00	nein	abgeschlossen	8 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
205-00	nein	laufend	24 Monate	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
206-00	nein	laufend	12 Monate	- Sitagliptin 100mg, Dosisreduktion auf 50mg bzw. 25mg
207-00	nein	abgebrochen	10 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Glimepiride 1mg/d
208-00	nein	abgebrochen	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
210-00	nein	laufend	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Tocilizumab - Plazebo oder Plazebo aber ohne körperlicher Aktivität
264-00	nein	laufend	104 Wochen	- Sitagliptin 50-100mg QD - Glimepiride 0,5-6,0mg QD
268-00	nein	laufend	44 Monate	- Sitagliptin 100mg QD - Metformin 1000mg BID - Plazebo
270-00	nein	abgeschlossen	24 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
271-00	nein	laufend	52 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
273-00	nein	laufend	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
276-00	nein	abgeschlossen	20 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
308-00	nein	laufend	6 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
309-00	nein	laufend	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
316-00	nein	laufend	6 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
327-00	nein	laufend	1 Woche	- Sitagliptin 100mg QD
335-00	nein	laufend	12 Woche	- Sitagliptin 100mg QD
405-00	nein	abgeschlossen	10 Tage	- Sitagliptin 50-100mg QD + Lispro falls erforderlich  - Sitagliptin 50-100mg QD + Glargin + Lispro falls erforderlich  - Basis Bolus Regime mit Glargin und Lispro
406-00	nein	laufend	16 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 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 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
P014	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P021	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P023	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P028	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P036	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P040	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P043	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P044	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P045	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie <b>E6:</b> Studienzeitraum zu kurz: 4 Wochen
P047	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P049	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Metformin durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P054	<b>E2:</b> Untersuchung einer nicht zugelassene Dosierung von Sitagliptin (50 mg QD) <b>E3:</b> Studie wurde gegen Voglibose durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P059	<b>E6:</b> Studienzeitraum zu kurz: 6 Wochen
P068	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Pioglitazon durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P121	<b>E8:</b> Studienbericht wird derzeit erstellt
P136	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
P158	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Sitagliptin + Metformin durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P262	<b>E6:</b> Studienzeitraum zu kurz: 31 Tage
P263	<b>E6:</b> Studienzeitraum zu kurz: 31 Tage
<b>Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war</b>	
069-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
	<b>E4:</b> Primärer Endpunkt ist Sekretion und Wirkung des Inkretin-Hormons. Entspricht nicht der Definition einer patientenrelevanten Zielgröße des vorliegenden Dossiers
071-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
075-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
087-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie <b>E7:</b> Die Studie wurde abgebrochen
091-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Metformin durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie <b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
092-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
093-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie <b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
097-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
099-00	<b>E5:</b> Keine randomisierte Studie
101-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
107-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo und Metformin durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie <b>E6:</b> Behandlungsdauer ist zu kurz (4-Perioden-Crossover-Design mit je 6 Tagen Behandlungsdauer gefolgt von einer 4-wöchigen Wash-out-Periode)
114-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
117-00	<b>E5:</b> Keine randomisierte Studie
119-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Metformin bzw. Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
159-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie <b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
171-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Glutamin bzw. Diät ohne Pharmakotherapie durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
172-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Metformin durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
175-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
186-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie <b>E7:</b> Die Studie wurde abgebrochen

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
187-00	<b>E1:</b> Studie wurde bei Gesunden durchgeführt.
188-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie <b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
200-00	<b>E1:</b> Studie wurde bei Typ 1 Diabetes durchgeführt
205-00	<b>E1:</b> Studie wurde bei zystischer Fibrose induziertem Diabetes durchgeführt <b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
206-00	<b>E1:</b> Studie wurde bei Diabetes nach Nierentransplantation durchgeführt <b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
207-00	<b>E6:</b> Studiendauer ist zu kurz <b>E7:</b> Die Studie wurde abgebrochen
208-00	<b>E1:</b> Studie wurde bei Patienten mit milder stabiler Hyperglykämie durchgeführt <b>E7:</b> Die Studie wurde abgebrochen
210-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
264-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
268-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
270-00	<b>E1:</b> Studie wurde bei Patienten mit HIV Infektion durchgeführt <b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
271-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
273-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
276-00	<b>E1:</b> Studie wurde bei Typ 1 Diabetes durchgeführt <b>E3:</b> Studie wurde gegen Plazebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
308-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
309-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
316-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
327-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
335-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
405-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Insulin durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
406-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen

*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 Publikationen erfüllten 51 nicht die Einschlusskriterien. Diese sind im Anhang 4-C unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt. Es bleiben somit drei Publikationen, die sich auf drei relevante Studien beziehen.

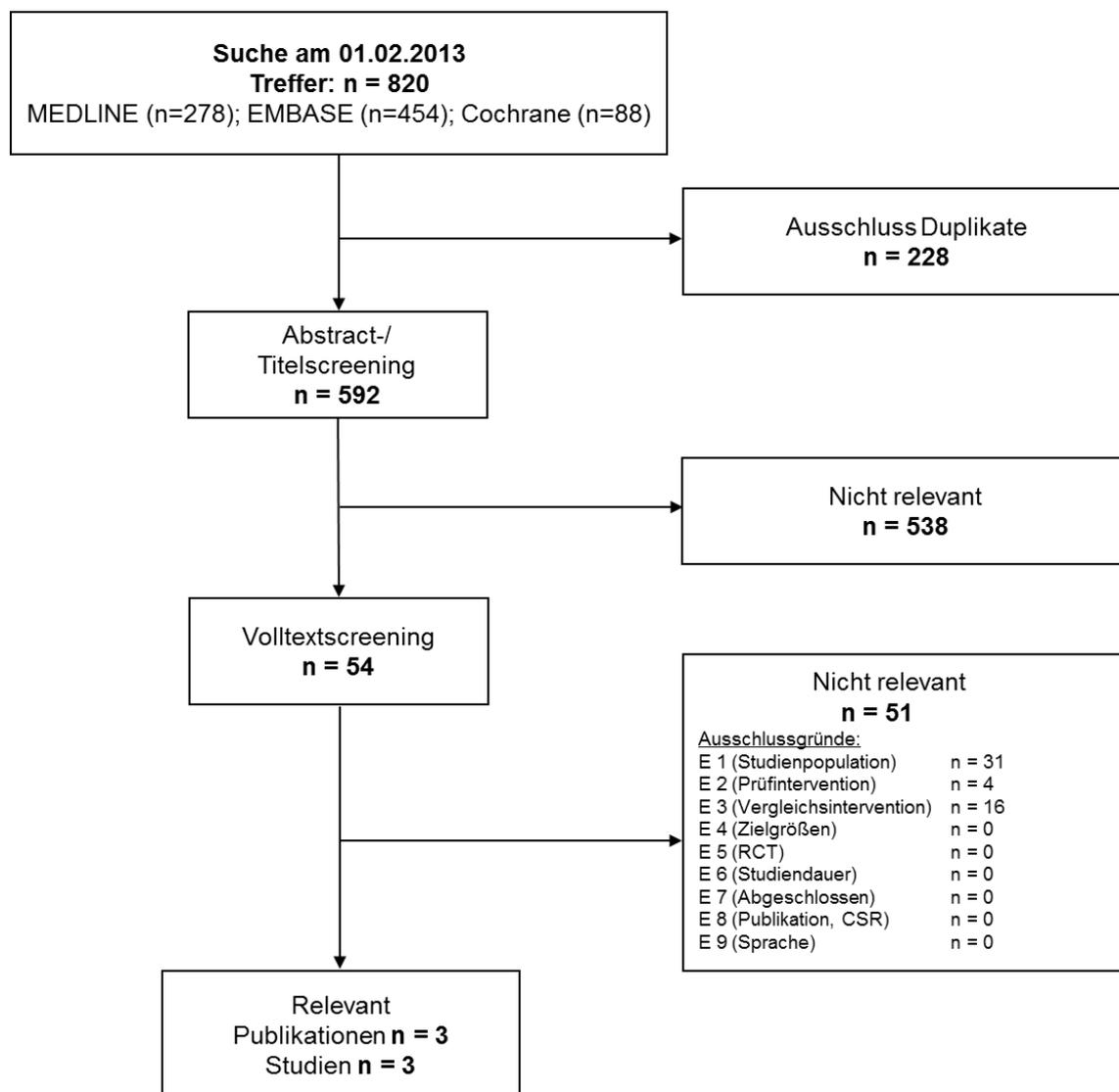


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

#### 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 4-2) 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 4-4: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
P010	<b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00482079?term=NCT00482079&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00482079?term=NCT00482079&amp;rank=1</a>	ja	ja
P251	<b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189890?term=NC T01189890&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189890?term=NC T01189890&amp;rank=1</a>	ja	nein
P063	<b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509262?term=sitagliptin+AND+Glipizide&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509262?term=sitagliptin+AND+Glipizide&amp;rank=1</a>	ja	ja
P073	<b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509236?term=sitagliptin+AND+Glipizide&amp;rank=2">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509236?term=sitagliptin+AND+Glipizide&amp;rank=2</a>	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 Stand der Information: 22.11.2012			

**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 (Plazebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Plazebokontrolliert</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
P010 (12 Wochen)	ja	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	<b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00482079?term=NCT00482079&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00482079?term=NCT00482079&amp;rank=1</a>	ja Scott et al., 2007
P010-10 40 Wochen)	nein	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	nein	nein
P010-20 (54 Wochen)	nein	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	nein	nein
P251	nein	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	<b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189890?term=NCT01189890&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189890?term=NCT01189890&amp;rank=1</a>	nein
P063	ja	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	<b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509262?term=Sitagliptin+AND+Glipizide&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509262?term=Sitagliptin+AND+Glipizide&amp;rank=1</a>	ja Arjona Ferreira et al. 2012
P073	ja	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	<b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509236?term=Sitagliptin+AND+Glipizide&amp;rank=2">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509236?term=Sitagliptin+AND+Glipizide&amp;rank=2</a>	ja Arjona Ferreira et al. 2013
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. Stand der Information: 22.11.2012						

### **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.*

Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
P010 (12 Wochen)	- RCT - doppelblind - parallel - Plazebo und aktiv kontrolliert - multizentrisch - double dummy - Dosisfindungsstudie	Männliche und weibliche Patienten (≥21 und ≤75 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker (HbA1c-Wert ≥6,5% und <10%) unter Diät und Bewegung alleine	6 Behandlungsarme: Plazebo (n=125) Glipizid 5-20mg/Tag (n=123) Sitagliptin 10mg/Tag (n=125) Sitagliptin 25mg/Tag (n=123) Sitagliptin 50mg/Tag (n=123) Sitagliptin 100mg/Tag (n=124)	„Diät und Bewegung“ run-in Phase: bis zu 8 Wochen (Absetzen des Antidiabetikums bei Patienten mit anti-hyperglykämischer Monotherapie)  Plazebo-Run in: 2 Wochen  Randomisierte Behandlung: 12 Wochen	129 Studienzentren, davon: 83 in den USA und 46 außerhalb der USA  07/2003 – 08/2004	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 12 Wochen vs. Plazebo  <u>Weitere Endpunkte:</u> Symptomatische Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert als unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse  Sonstige unerwünschte Ereignisse
P010-10 (40 Wochen)	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch - double dummy	Männliche und weibliche Patienten, die erfolgreich (Compliance mit der Studienmedikation ≥ 75%) die Hauptstudie P010 abgeschlossen und eine Einwilligung zur Teilnahme gegeben hatten	Die Plazebo-Patienten (n=80) aus der Studie P010 wurden auf die Sitagliptinarme im Verhältnis 1:1:1 aufgeteilt.  Glipizid 5-20mg/Tag (n=79) Sitagliptin 10mg/Tag (n=85) Sitagliptin 25mg/Tag (n=82) Sitagliptin 50mg/Tag (n=92) Sitagliptin 100mg/Tag (n=91)	Randomisierte Behandlung: 40 Wochen	98 Studienzentren, davon: 59 in den USA und 39 außerhalb der USA  10/2003 – 05/2005	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 52 Wochen  <u>Weitere Endpunkte:</u> Symptomatische Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert als unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse  Sonstige unerwünschte Ereignisse
P010-20 (54 Wochen)	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch - double-dummy	Männliche und weibliche Patienten, die erfolgreich (Compliance mit der Studienmedikation ≥ 75%) die erste Extensionsstudie abgeschlossen hatten und eine Einwilligung zur Teilnahme gegeben hatten	Es wurden zwei Studien (P010-10 und P014-10) zusammengefasst, Anzahl Patienten aus:  Sitagliptin 100 mg/Tag (P010-10: n=345)  Glipizid 5-20mg/Tag (P010-10: n=56)	Randomisierte Behandlung: 54 Wochen	69 Studienzentren, davon: 40 in den USA und 29 in Europa  08/2004 – 06/2006	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 104 Wochen.  <u>Weitere Endpunkte:</u> Symptomatische Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert als unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse  Sonstige unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 4 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
P251	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch - double-dummy - Phase III	Männliche und weibliche Patienten (≥65 und ≤85 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker (HbA1c-Wert zwischen ≥7,0% und ≤9,0%) unter Diät und Bewegung alleine und keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung eGFR ≥35ml/min/1,73m <sup>2</sup>	Keine oder leichte Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥50ml/min/1,73m <sup>2</sup> ): Sitagliptin 100mg/Tag Mäßige Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥35 und <50 ml/min/1,73m <sup>2</sup> ): Sitagliptin 50mg/Tag (n = 241) Glimepirid 1-6mg/Tag (n = 239)	„Diät und Bewegung“ run-in Phase: 6 Wochen (Absetzen des Antidiabetikums bei Patienten mit anti-hyperglykämischer Monotherapie) Plazebo-Run in: 2 Wochen Randomisierte Behandlung: 30 Wochen	90 Studienzentren, davon: USA (15), Asien (14), Europa (29), Südamerika (32) 08/2010 – 10/2012	<u>Primärer Endpunkte</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 30 Wochen <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte</u> Symptomatische Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert als unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse Sonstige unerwünschte Ereignisse
P063	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch - double-dummy	Männliche und weibliche Patienten (≥30 Jahre) mit, Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker (HbA1c-Wert zwischen ≥7,0% und ≤9%) unter Diät und Bewegung alleine und mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR <50ml/min) keine Dialysebehandlung im Verlauf der Studie erwartet	Schwere Nierenfunktionsstörung: Sitagliptin 25mg/Tag Mäßige Nierenfunktionsstörung: Sitagliptin 50mg/Tag (n = 213) Glipizid 2,5-20mg/Tag (n = 213)	„Diät und Bewegung“ run-in Phase: bis zu 14 Wochen (Absetzen des Antidiabetikums bei Patienten mit anti-hyperglykämischer Monotherapie) Plazebo-Run in: 2 Wochen Randomisierte Behandlung: 54 Wochen	177 Studienzentren, davon: USA (29), Asien (60), Europa (52), Südamerika (17) und sonstige Länder (19) 10/2007 – 03/2011	<u>Primärer Endpunkt</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 54 Wochen <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte</u> Symptomatische Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert als unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse Sonstige unerwünschte Ereignisse
P073	- RCT - doppelblind - parallel - aktiv kontrolliert - multizentrisch - double-dummy	Männliche und weibliche Patienten (≥30 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker (HbA1c-Wert zwischen ≥7,0% und ≤9%) unter Diät und Bewegung alleine und end stage renal disease (ESRD) und Dialysebehandlung	Sitagliptin 25mg/Tag (n = 64) Glipizid 2,5-20mg/Tag (n = 65)	„Diät und Bewegung“ run-in Phase: bis zu 14 Wochen (Absetzen des Antidiabetikums bei Patienten mit anti-hyperglykämischer Monotherapie) Plazebo-Run in: 2 Wochen Randomisierte Behandlung: 54 Wochen	68 Studienzentren, davon: USA (17), Europa (9), Südamerika (10), Asien (22) und sonstige Länder (8) 11/2007 – 03/2011	<u>Primärer Endpunkt</u> Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 54 Wochen <u>Weitere patientenrelevante Endpunkte</u> Symptomatische Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert als unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse Sonstige unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Sitagliptin-Gruppe	Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Vergleichsgruppe	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
<b>P010 (12 Wochen)</b>	Sitagliptin (100mg/Tag) + Glipizid-Plazebo (Dosiserhöhung und -reduktion analog zum Glipizid-Verum-Arm)	Glipizid (5-20mg/Tag)  (Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde die Glipizidosis in der Zulassungsstudie P010 nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war $\geq 110$ mg/dL (6.11 mmol/L) UND b) alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvisite waren $\geq 110$ mg/dL (6.11 mmol/L) UND c) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung UND d) nach Einschätzung des Studienarztes keine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien durch eine Dosiserhöhung. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden.) + Sitagliptin-Plazebo	Alle vor Studienbeginn verwendeten Antidiabetika wurden abgesetzt.  Patienten erhielten vor Randomisierung ein mindestens 10-wöchiges Diät- und Fitnessprogramm.
<b>P010-10 (40 Wochen)</b>	Sitagliptin (100mg/Tag) + Glipizid-Plazebo (Dosisreduktion analog zum Glipizid-Verum-Arm)	Glipizid (5-20mg/Tag) (Dosierung wie in Woche 12 in P010, während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden) + Sitagliptin-Plazebo	Siehe P010, zusätzlich:  Für die Behandlungsgruppe Sitagliptin 100mg/Tag wurde im Studienverlauf die Darreichungsform von zweimal täglich (BID) auf einmal täglich (QD) umgestellt.  Metformin als Notfallmedikation
<b>P010-20 (54 Wochen)</b>	Sitagliptin (100mg/Tag) + (Dosisreduktion analog zum Glipizid-Verum-Arm)	Glipizid (5-20mg/Tag, Dosierung wie in Woche 52 in P010-10) + Sitagliptin-Plazebo	Siehe P010 und P010-10

(Fortsetzung)

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Studie	Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Sitagliptin-Gruppe	Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Vergleichsgruppe	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z.B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
<b>P251</b>	Keine oder leichte Nierenfunktionsstörung (eGFR $\geq 50$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> ): Sitagliptin (100mg/Tag) + Glimepirid-Plazebo (1mg/Tag) (Dosiserhöhung und -reduktion analog zum Glimepirid-Verum-Arm)  Mäßige Nierenfunktionsstörung (eGFR $\geq 35$ und $< 50$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> ): Sitagliptin (50mg/Tag) + Glimepirid-Plazebo (1mg/Tag) (Dosiserhöhung und -reduktion analog zum Glimepirid -Verum-Arm)	Keine oder leichte Nierenfunktionsstörung (eGFR $\geq 50$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> ): Glimepirid (1-6mg/Tag) + Sitagliptin-Plazebo  Mäßige Nierenfunktionsstörung (eGFR $\geq 35$ und $< 50$ ml/min/1,73m <sup>2</sup> ): Glimepirid (1-6mg/Tag) + Sitagliptin-Plazebo  Die Dosisanpassung erfolgte nach Ermessen des Studienarztes entsprechend seinem üblichen Vorgehen und vor dem Hintergrund der vom Patienten gemessenen Blutzuckerwerte. Die Dosis konnte jederzeit bei Bedarf reduziert werden, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.	Alle vor Studienbeginn verwendeten Antidiabetika wurden abgesetzt.  Patienten erhielten vor Randomisierung ein mindestens 8-wöchiges Diät- und Fitnessprogramm.
<b>P063</b>	<u>Mäßige Nierenfunktionsstörung</u> (30ml/min $\leq$ eGFR $< 50$ ml/min): Sitagliptin (50mg/Tag) + Glipizid-Plazebo (5-20mg/Tag) (Dosiserhöhung und -reduktion analog zum Glipizid-Verum-Arm)  <u>Schwere Nierenfunktionsstörung</u> (eGFR $< 30$ ml/min) Sitagliptin (25mg/Tag) + Glipizid-Plazebo (5-20mg/Tag) (Dosiserhöhung und -reduktion analog zum Glipizid-Verum-Arm)	Glipizid (5-20mg/Tag)  (Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde die Glipizidosis in der Zulassungsstudie P063 nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war $\geq 120$ mg/dl (6,67mmol/dl) UND b) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung. Der Studienarzt entschied über die klinische Notwendigkeit einer weiteren Aufdosierung. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden.) + Sitagliptin-Plazebo	Alle vor Studienbeginn verwendeten Antidiabetika wurden abgesetzt.  Patienten erhielten vor Randomisierung ein mindestens 16-wöchiges Diät- und Fitnessprogramm.  Insulin als Notfallmedikation
<b>P073</b>	Sitagliptin (25mg/Tag) + Glipizid-Plazebo (5-20mg/Tag) (Dosiserhöhung und -reduktion analog zum Glipizid-Verum-Arm)	Glipizid (5-20mg/Tag)  (Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde die Glipizidosis in der Zulassungsstudie P073 nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war $\geq 120$ mg/dl (6,67mmol/dl) UND b) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung. Der Studienarzt entschied über die klinische Notwendigkeit einer weiteren Aufdosierung. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden.) + Sitagliptin-Plazebo  N = 64	Alle vor Studienbeginn verwendeten Antidiabetika wurden abgesetzt.  Patienten erhielten vor Randomisierung ein mindestens 16-wöchiges Diät- und Fitnessprogramm.  Insulin als Notfallmedikation

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (1)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Alter (Jahre)*	Geschlecht m / w (%)	Körpergewicht (kg)*	BMI (kg/m <sup>2</sup> )*
<b>P010</b>					
Sitagliptin	124	55,1 (9,8)	52,4 / 47,6	84,2 (16,8)	30,4 (4,9)
Glipizid	123	54,7 (10,7)	56,9 / 43,1	85,5 (18,5)	30,6 (5,3)
<b>P251</b>					
Sitagliptin	241	70,7 (4,8)	46,1 / 53,9	76,8 (15,0)	29,6 (4,2)
Glimepirid	239	70,8 (4,9)	38,1 / 61,9	75,2 (16,2)	29,8 (5,2)
<b>P063</b>					
Sitagliptin	211	64,2 (10,7)	62,1 / 37,9	70,1 (16,4)	27,0 (5,0)
Glipizid	212	64,2 (9,4)	57,5 / 42,5	70,5 (15,1)	26,9 (4,8)
<b>P073</b>					
Sitagliptin	64	60,5 (9,1)	62,5 / 37,5	69,8 (14,9)	27,3 (5,7)
Glipizid	65	58,5 (9,9)	56,9 / 43,1	68,2 (13,6)	26,3 (4,3)

\* Mittelwert (Standardabweichung); BMI: Body Mass Index;  
a: bezogen auf alle randomisierten Patienten

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2)

Studie Gruppe	N <sup>a</sup>	Diabetesdauer (Jahre)*	HbA1c-Ausgangswert (%)*	Anamnese kardiovaskuläre Erkrankung [n(%)]
<b>P010</b>				
Sitagliptin	124	4,2 (4,0)	7,84 (0,96)	Keine Angaben
Glipizid	123	4,7 (4,2)	7,85 (0,96)	
<b>P251</b>				
Sitagliptin	241	8,6 (6,5)	7,89 (0,76)	Keine Angaben
Glimepirid	239	9,7 (7,8)	7,84 (0,76)	
<b>P063</b>				
Sitagliptin	211	10,9 (7,6)	7,8 (0,7)	63 (29,9)
Glipizid	212	11,2 (8,0)	7,8 (0,7)	58 (27,4)
<b>P073</b>				
Sitagliptin	64	18,6 (8,7)	7,9 (0,7)	21 (32,8)
Glipizid	65	16,6 (8,2)	7,8 (0,7)	18 (27,7)

\* Mittelwert (Standardabweichung); BMI: Body Mass Index;  
a: bezogen auf alle randomisierten Patienten

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

Es wurden vier aktiv-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde klinische Studien (RCT) identifiziert (P010, P251, P063, P073), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin-Monotherapie vs. Sulfonylharnstoff-Monotherapie untersuchen. Zu allen Studien liegen Studienberichte vor. Für Studie P010 (106 Wochen) liegen drei Studienberichte vor: der erste Studienbericht (P010) berichtet die Ergebnisse vom Studienzeitraum 0-12 Wochen, der zweite (P010-10) die Ergebnisse vom Studienzeitraum 13-54 Wochen und der dritte (P010-20) die Ergebnisse vom Studienzeitraum (55-106 Wochen). Die für diese Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarme der Studien P010, P010-10 und P010-20 sind Sitagliptin-Monotherapie (100mg/Tag) und Sulfonylharnstoff-Monotherapie (5-20mg/Tag) über 106 Wochen. Vollpublikationen sind für P010 (12 Wochen), P063 und P073 verfügbar. Alle Studienberichte und Vollpublikationen sind in Modul 5 angefügt.

Nachfolgend werden die wichtigsten Merkmale der Studien kurz aufgeführt:

### **Studiendesign und Studienziele**

P010 war eine placebo- und aktiv-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde (double-dummy) Dosisfindungsstudie um die Wirksamkeit und Sicherheit von vier Sitagliptin-Dosierungen (10mg/Tag, 25mg/Tag, 50mg/Tag und 100mg/Tag) zu bestimmen. Es wurden ein Placebo-Vergleichsarm sowie ein Glipizid-Vergleichsarm in der Studie mitgeführt. Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde die Glipizidosis in der Zulassungsstudie P010 nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war  $\geq 110$  mg/dL (6.11 mmol/L) UND b) alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvisite waren  $\geq 110$  mg/dL (6.11 mmol/L) UND c) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung UND d) nach Einschätzung des Studienarztes keine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien durch eine Dosiserhöhung. Die Maximaldosis war 20 mg/Tag (Fachinformation Glibenese®). Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden. Alle Patienten, die die Studie P010 regulär abgeschlossen hatten, konnten an einer Extensionsstudie über weitere 40 Wochen (P010-10) teilnehmen. Die Patienten aus der Placebo-Gruppe wurden in die vier Sitagliptin-Gruppen randomisiert (1:1:1:1), da Sitagliptin keine Phase der Aufdosierung erfordert. Für Patienten in den für diese Nutzenbewertung relevanten Behandlungsgruppen blieb die Dosierung der Studienmedikation unverändert (Sitagliptin 100mg/Tag+Glipizid-Placebo, Glipizid 5-20mg/Tag+Sitagliptin-Placebo). Alle Patienten, die die Studie P010-10 regulär abgeschlossen hatten, konnten an einer weiteren Extensionsstudie über 54 Wochen (P010-20) teilnehmen. Bei dieser zweiten Extensionsstudie wurden Patienten aus einer weiteren aktiv-kontrollierten Studie (P014-10) eingeschlossen, die die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin (100mg/Tag) vs. Metformin untersuchte. Für Patienten in den für diese Nutzenbewertung relevanten Behandlungsgruppen blieb die Dosierung der Studienmedikation unverändert (Sitagliptin 100mg/Tag+Glipizid-Placebo, Glipizid 5-20mg/Tag+Sitagliptin-Placebo).

P251 war eine aktiv-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, klinische Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin im direkten Vergleich mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, die unter Diät und Bewegung alleine nur unzureichend eingestellt waren. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte 30 Wochen, die Patienten erhielten entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glimperid. Die Maximaldosis war 6 mg/Tag (Fachinformation Amaryl®). Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde Glimperid nur nach Ermessen des Studienarztes entsprechend seinem üblichen Vorgehen und vor dem Hintergrund der vom Patienten gemessenen Blutzuckerwerte erhöht. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden.

P063 und P073 waren jeweils aktiv-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde, klinische Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin im direkten Vergleich mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, die unter Diät und Bewegung alleine nur unzureichend eingestellt waren. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte in den beiden Zulassungsstudien 54 Wochen, die Patienten erhielten entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glipizid. Die Maximaldosis war 20 mg/Tag (Fachinformation Glibenese®). Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde die Glipizidosis in beiden Studien nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studiervisite war  $\geq 120$ mg/dl (6,67mmol/dl) UND b) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung. Der Studienarzt entschied über die klinische Notwendigkeit einer weiteren Aufdosierung. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden.

Alle Studien erreichten ihr primäres Studienziel: die Nicht-Unterlegenheit der HbA1c-Senkung im Vergleich zu Sulfonylharnstoff nach 30 Wochen in P251 bzw. nach 54 Wochen in P063 und P073 (Tabelle 4-10); in P010 die Überlegenheit vs. Plazebo nach 12 Wochen (nicht dargestellt). In P010 ist die HbA1c-Senkung im Vergleich zum Ausgangswert zwischen Sitagliptin und Sulfonylharnstoff nach 106 Wochen vergleichbar (Tabelle 4-10).

Tabelle 4-10: HbA1c-Senkung, Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

HbA1c	Sitagliptin			Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>			Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>
	Studie	N <sup>b</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)
P010 (106 Wochen)	121	7,83 (0,95)	7,39 (1,01)	119	7,82 (0,95)	7,27 (0,93)	0,11 [-0,08; 0,31]
P251 (30 Wochen)	219	7,87 (0,77)	7,58 (1,09)	213	7,85 (0,75)	7,37 (1,15)	0,20 (0,01; 0,38)
P251 (30 Wochen)	19	7,93 (0,57)	8,00 (1,35)	16	7,56 (0,61)	7,22 (0,96)	0,21 (-0,38; 0,79)
P063 (54 Wochen)	143	7,84 (0,79)	7,54 (1,52)	148	7,94 (0,74)	7,52 (1,08)	0,09 [-0,18; 0,37]
P063 (54 Wochen)	59	7,81 (0,63)	7,24 (0,90)	57	7,72 (0,62)	7,10 (0,95)	0,08 [-0,23; 0,40]
P073 (54 Wochen)	62	7,89 (0,74)	7,15 (0,98)	59	7,77 (0,68)	6,93 (0,99)	0,15 [-0,18; 0,49]

Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR  $\geq$  60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR  $\geq$  50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.

a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid  
b: P010: Modified Intention to Treat Population/Last Observation Carried Forward; P063, P073, P251: Full Analysis Set/Last Observation Carried Forward  
c: adjustierte Werte (Least-Square mean) aus ANCOVA Model.  
HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall

### Patienten, Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden in P010, P251, P063 und P073 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als HbA1c-Wert) unter Diät und Bewegung alleine. Hinsichtlich des Einschlusskriteriums "Blutzucker/HbA1c" unterscheiden sich die vier Studien nur geringfügig. In die Studie P010 wurden Patienten randomisiert, die zwischen 21 und 75 Jahre alt waren und einen HbA1c-Ausgangswert zwischen  $\geq 6,5\%$  und  $< 10\%$  hatten. In die Studie P251 wurden Patienten randomisiert die zwischen 65 und 85 Jahre alt waren und einen HbA1c-Ausgangswert zwischen  $\geq 7,0\%$  und  $\leq 9\%$  hatten. In den Studien P063 und P073 wurden Patienten randomisiert die  $\geq 30$  Jahre alt waren und einen HbA1c-Ausgangswert zwischen  $\geq 7,0\%$  und  $\leq 9\%$  hatten. In drei Zulassungsstudien (P010, P063, P073) erbrachte jeder randomisierte Patient in der "run-in-Phase" einen Beleg für eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Diät und Bewegung nach einem mindestens 10-wöchigen Diät- und Fitnessprogramm. In der Studie P251 erbrachte jeder randomisierte Patient in der "run-in-Phase" einen Beleg für eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Diät und Bewegung nach einem mindestens 8-wöchigen Diät- und Fitnessprogramm.

In P010 wurden Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung definiert durch die Höhe des Serum-Kreatinin-Spiegels eingeschlossen (Männern:  $> 1,3\text{mg/dl}$  [ $> 115\mu\text{mol/l}$ ]; Frauen:  $> 1,2\text{mg/dl}$  [ $> 106,2\mu\text{mol/l}$ ]; Männer  $> 65$  Jahre:  $> 1,0\text{mg/dl}$  [ $> 88,5\mu\text{mol/l}$ ]; Frauen  $> 65$  Jahre:  $> 0,9\text{mg/dl}$  [ $> 79,6\mu\text{mol/l}$ ]). In die Studie P251 wurden Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR  $\geq 50\text{ml/min}$ , Sitagliptin 100 mg/Tag) bzw. mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ( $35 \leq \text{eGFR} < 50\text{ml/min}$ , Sitagliptin 50 mg/Tag) stratifiziert randomisiert. In die Studie P063 wurden Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung ( $35 \leq \text{eGFR} < 50\text{ml/min}$ , Sitagliptin 50 mg/Tag) oder mit schwerer Nierenfunktionsstörung

(eGFR <30ml/min ohne Dialysebehandlung, Sitagliptin 25 mg/Tag) stratifiziert randomisiert. In die Studie P073 wurden ausschließlich Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung in Form einer Dialysebehandlung von mindestens 6 Monaten vor Studienbeginn eingeschlossen. In allen vier Studien erhielten die Patienten Sitagliptin in der jeweils zugelassenen Tagesdosierung.

Eine weitergehende detaillierte Charakterisierung der einzelnen klinischen Studien erfolgt im Anhang 4-F.

Da sich die Studien P010, P251, P063 und P073 auf eine Monotherapie mit dem Wirkstoff Sitagliptin beziehen, sind sie hinsichtlich der Fragestellung vergleichbar und werden somit in Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst.

#### 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 4-11: 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			
<Studie1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
P010	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
P251	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
P063	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
P073	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für P251, P073, P063 sowie der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme in P010 basiert auf den Ergebnissen der unter 4-G

durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Für alle vier Studien wurde jeweils ein niedriges Verzerrungspotenzial ermittelt.

#### **4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

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

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

Studie	Gesamt-mortalität	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien	Veränderung des Körpergewichts	Sonstige unerwünschte Ereignisse	Gesundheits-bezogene Lebensqualität
P010	ja	ja	ja	ja	ja	nein
P251	ja	ja	ja	ja	ja	nein
P063	ja	ja	ja	ja	ja	nein
P073	ja	ja	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.1.3.1 Endpunkt – 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.

#### 4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität

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

Todesfälle wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert.

Tabelle 4-13: Operationalisierung von Endpunkt "Gesamtmortalität"

Studie	Operationalisierung
P010	Alle Todesfälle, welche vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 14 Tage nach Ende der Behandlungszeit bzw. vorzeitigem Studienabbruch (Dropout) auftraten.
P251	Alle Todesfälle, welche vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 14 Tage nach Ende der Behandlungszeit bzw. vorzeitigem Studienabbruch (Dropout) auftraten.
P063	Alle Todesfälle, welche vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 28 Tage nach Ende der Behandlungszeit bzw. vorzeitigem Studienabbruch (Dropout) auftraten
P073	Alle Todesfälle, welche vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 28 Tage nach Ende der Behandlungszeit bzw. vorzeitigem Studienabbruch (Dropout) auftraten.
Quellen: Studienreports CSR P010, CSR P010-10, CSR P010-20, CSR P251, CSR P063, CSR P073	

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 4-14: Bewertung des Verzerrungspotentials des Endpunkts "Gesamtmortalität" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	-As-treated-Auswertung ist nachvollziehbar	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
P010	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P251	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P063	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P073	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung*

In allen vier Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ ist somit als niedrig einzustufen.

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

In zwei der vier Studien (P251; P063) erfolgte eine stratifizierte Randomisierung nach Nierenstatus, wodurch pro Nierenfunktionsstadium jeweils zwei unabhängige Datenpools mit jeweils intakter Randomisierung zur Verfügung stehen.

Im Folgenden werden die Einzelstudienresultate nach Nierenstatus getrennt dargestellt.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für den Endpunkt "Gesamtmortalität" mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamt- mortalität	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	
	Studie	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]
P010 (106 Wochen)	122	0 (0,0%)	123	2 (1,6%)	0,14 [0,01; 2,18]	0,498
P251 (30 Wochen)	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)	-	-
P251 (30 Wochen)	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	-	-
P063 (54 Wochen)	149	0 (0,0%)	154	5 (3,2%)	0,14 [0,02; 0,80]	0,06
P063 (54 Wochen)	61	4 (6,6%)	58	3 (5,2%)	1,28 [0,28; 5,87]	1,000
P073 (54 Wochen)	64	6 (9,4%)	65	10 (15,4%)	0,58 [0,20; 1,64]	0,301

Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR  $\geq$  60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR  $\geq$  50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR  $<$  30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.

a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid

b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated

c: P010, P063, P073: Inklusive "Glycemic Rescue"- Phase

d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen  $\leq$  1 % in mindestens einer Zelle.

e: Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von  $<$  5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi2-Test

KI : Konfidenzintervall

Innerhalb von zwei Jahren traten bei Patienten mit keiner bis leichter Nierenfunktionsstörung unter Sitagliptin (100mg/Tag) im Vergleich zum Sulfonylharnstoff numerisch weniger Todesfälle auf. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 50 mg/Tag) bzw. mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 25 mg/Tag) finden sich gleichgerichtete Effekte.

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.

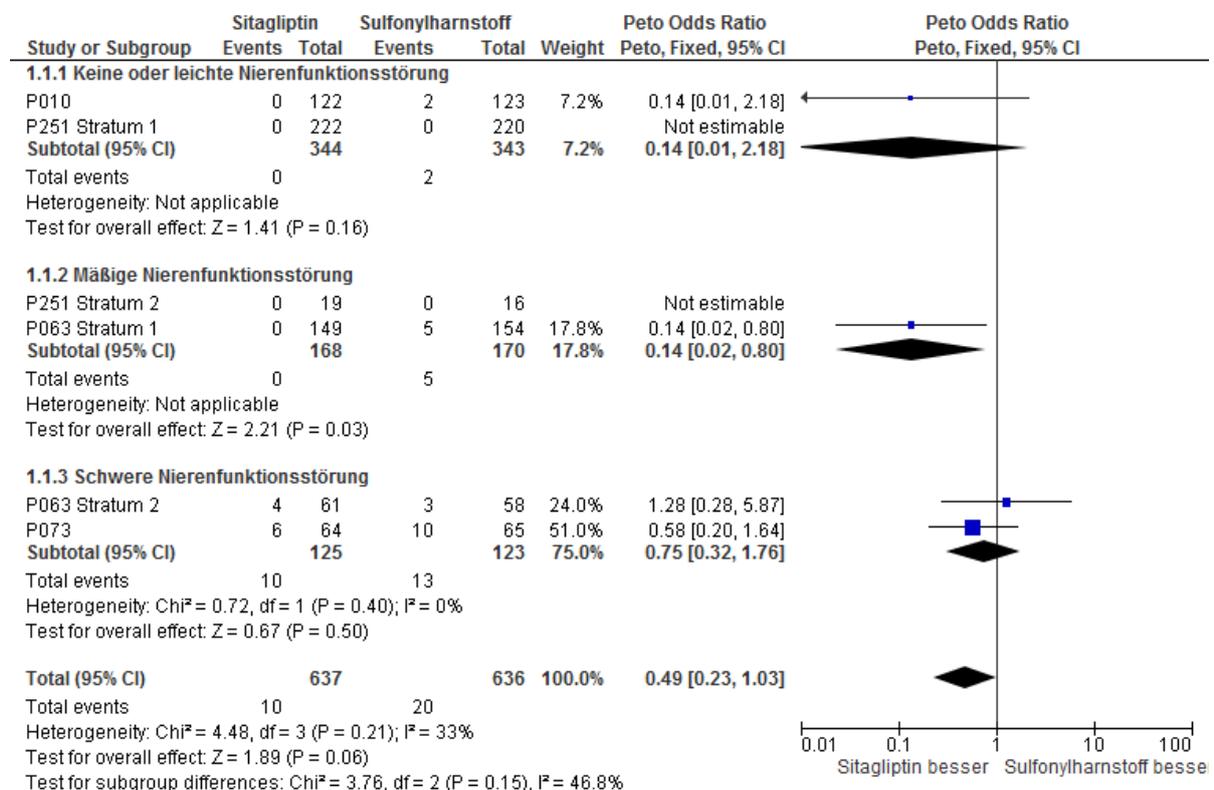


Abbildung 4-4: Meta-Analyse für „Gesamtmortalität“ (Peto Odds Ratio, Peto-Methode)

Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate bestätigt für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ einen Trend zugunsten von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker unzureichend senken (Peto Odds Ratio 0,49; 95%-KI [0,23; 1,03]; p=0,06). Das Auftreten der Ereignisse unter Sulfonylharnstoff verteilt sich über das erste Studienjahr, eine Häufung des Auftretens zu einem bestimmten

Zeitpunkt ist nicht zu beobachten. Abbildung 4-5 zeigt eine ergänzende gepoolte Analyse der individuellen Patientendaten aller vier Studien für den Endpunkt „Gesamtmortalität“.

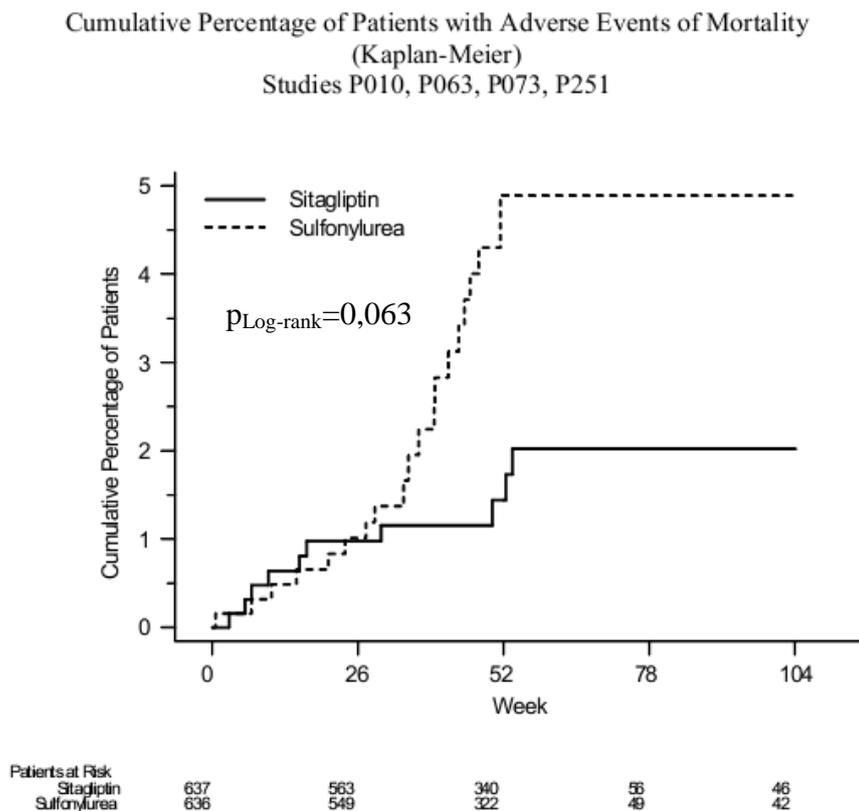


Abbildung 4-5: Kumulative Inzidenz für „Gesamtmortalität“ (Kaplan-Meier-Methode)

#### 4.3.1.3.1.2 Schwere kardiovaskuläre Ereignisse

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

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse wurden durch die verantwortlichen Studienärzte als unerwünschte Ereignisse erhoben und dokumentiert.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse"

Studie	Operationalisierung
P010	Der Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (major adverse cardiovascular events [MACE]) berücksichtigt das Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems.
P251	Der Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (major adverse cardiovascular events [MACE]) berücksichtigt das Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems.
P063	Der Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (major adverse cardiovascular events [MACE]) berücksichtigt das Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems.
P073	Der Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (major adverse cardiovascular events [MACE]) berücksichtigt das Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems.
Quellen: Studienreports CSR P010, CSR P010-10, CSR P010-20, CSR P251, CSR P063, CSR P073	

Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA fordert seit Dezember 2008 neben der Evaluierung der blutzuckersenkenden Wirkung auch den Nachweis für die kardiovaskuläre Sicherheit zum Zeitpunkt der Zulassung. Grundlage hierfür ist eine Analyse der in den klinischen Studien beobachteten „Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)“ (U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2008). Da Sitagliptin bereits vor 2008 zugelassen war, erfolgte diesbezüglich eine post-hoc Analyse basierend auf einer *a priori* Auswahl von Preferred Terms des MedDRA Systems. Im Nutzendossier wird der Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ als eine schwerwiegende Nebenwirkung für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus dargestellt.

Der Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (major adverse cardiovascular events [MACE]) berücksichtigt das Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems. Diese Operationalisierung enthält im Vergleich zu der von der FDA später vorgeschlagenen Operationalisierung des Sicherheitsendpunkts „FDA-defined costum major adverse events“

sechs zusätzliche Preferred Terms des MedDRA Systems (*Tabelle 4-17*). In P251, P073, P063 sowie in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen in P010 wurden keine Ereignisse einem dieser zusätzlichen Preferred Terms des MedDRA System zugeordnet, so dass beide Operationalisierungen identische Ergebnisse liefern.

Tabelle 4-17: A priori spezifizierte Auswahl von Preferred Terms des MedDRA Systems zur Operationalisierung des Endpunkts „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“

<b>Preferred Term</b>	<b>Sitagliptin (major adverse cardiovascular events, Engel et al., 2013)</b>	<b>FDA-defined custom major adverse cardiovascular events (Novo Nordisk NDA 22-341 Briefing Document, 2009)</b>
Basal ganglia infarction	X	
Sudden cardiac death	X	
Acute myocardial infarction	X*	X
Basilar artery thrombosis	X	X
Brain stem infarction	X	X
Brain stem stroke	X	X
Brain stem thrombosis	X	X
Carotid arterial embolus	X	X
Coronary bypass thrombosis	X	
Carotid artery thrombosis	X	X
Cerebellar infarction	X	X
Cerebral artery embolism	X	X
Cerebral artery thrombosis	X	X
Cerebral infarction	X	X
Cerebral thrombosis	X	X
Cerebrovascular accident	X*	X
Coronary artery thrombosis	X	X
Embolic cerebral infarction	X	X
Embolic stroke	X	X
Cerebellar artery thrombosis	X	
Cerebellar embolism	X	
Haemorrhagic cerebral infarction	X	X
Haemorrhagic stroke	X*	X
Haemorrhagic transformation stroke	X	X
Ischaemic cerebral infarction	X	X
Ischaemic stroke	X*	X
Lacunar infarction	X	X
Moyamoya disease	X	X
Myocardial infarction	X*	X
Papillary muscle infarction	X	X
Post procedural myocardial infarction	X	X
Post procedural stroke	X	X
Lateral medullary syndrome	X	X
Silent myocardial infarction	X	X
Stroke in evolution	X	X
Thalamic infarction	X	X
Thrombotic cerebral infarction	X	X

Thrombotic stroke	X	X
Wallenberg syndrome	X	X

\*Ereignisse in den für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen in P010 sowie in den Studien P073, P063.

*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 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	-As-treated-Auswertung ist nachvollziehbar	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
P010	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P251	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P063	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P073	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung*

In allen vier Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ ist somit als niedrig einzustufen.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt: "schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

In zwei der vier Studien (P251; P063) erfolgte eine stratifizierte Randomisierung nach Nierenstatus, wodurch pro Nierenfunktionsstadium jeweils zwei unabhängige Datenpools mit jeweils intakter Randomisierung zur Verfügung stehen.

Im Folgenden werden die Einzelstudienresultate nach Nierenstatus getrennt dargestellt.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>
P010 (106 Wochen)	122	0 (0,0%)	123	3 (2,4%)	0,13 [0,01; 1,30]	0,247
P251 (30 Wochen)	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)	-	-
P251 (30 Wochen)	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	-	-
P063 (54 Wochen)	149	3 (2,0%)	154	3 (1,9%)	1,03 [0,21; 5,04]	1,000
P063 (54 Wochen)	61	4 (6,6%)	58	3 (5,2%)	1,27 [0,30; 5,42]	1,000
P073 (54 Wochen)	64	2 (3,1%)	65	4 (6,2%)	0,51[0,10; 2,68]	0,680

Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR  $\geq$  60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR  $\geq$  50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.

a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid  
b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated  
c: P010, P063, P073: Inklusive "Glycemic Rescue" - Phase  
d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen  $\leq$  1 % in mindestens einer Zelle.  
e: Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von < 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi2-Test  
KI : Konfidenzintervall

Innerhalb von zwei Jahren (P010) treten bei Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung unter Sitagliptin (100mg/Tag) im Vergleich zum Sulfonylharnstoff numerisch weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf. In den kürzeren Studien P251/P063/P073 ist dies nicht erkennbar.

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.

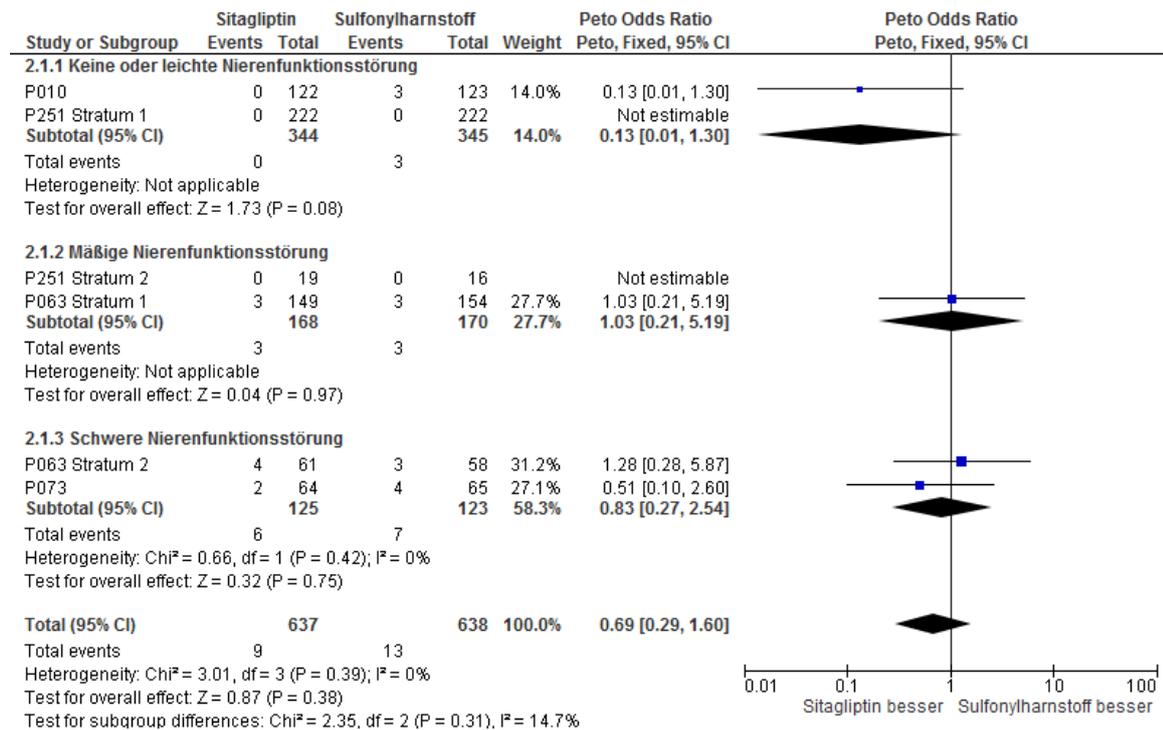


Abbildung 4-6: Meta-Analyse für „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (Peto Odds Ratio, Peto-Methode).

Die metaanalytischen Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt für den Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin. Das Auftreten der Ereignisse verteilt sich über das erste Studienjahr, eine Häufung des Auftretens zu einem bestimmten Zeitpunkt ist nicht zu beobachten. Abbildung 4-7 zeigt eine ergänzende gepoolte Analyse der individuellen Patientendaten aller vier Studien für den Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“.

Cumulative Percentage of Patients with Adverse Events of MACE  
(Kaplan-Meier)  
Studies P010, P063, P073, P251

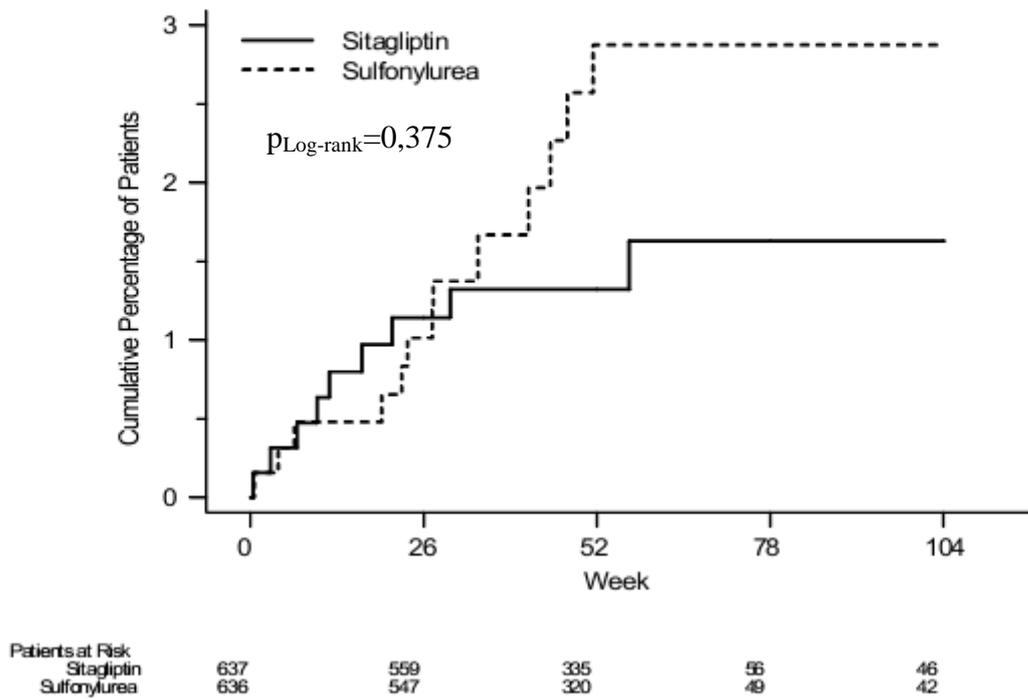


Abbildung 4-7: Kumulative Inzidenz für „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (Kaplan-Meier-Methode)

#### **4.3.1.3.1.3 Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien**

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

Das Auftreten von symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen war in allen vier Studien ein präspezifizierter Sicherheitsendpunkt.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien“

Studie	Operationalisierung
P010	<p>Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) <math>\leq 70</math> mg/dl (<math>\leq 3,9</math> mmol/l)</li> <li>• Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) <math>\leq 50</math> mg/dl (<math>\leq 2,8</math> mmol/l)</li> <li>• A priori operationalisierte schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die Fremdhilfe erfordern unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.</li> </ul> <p>Symptomatische Hypoglykämien unabhängig davon, ob ein bestätigender Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorliegt oder nicht</p>
P251	<p>Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) <math>\leq 70</math> mg/dl (<math>\leq 3,9</math> mmol/l)</li> <li>• Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) <math>\leq 50</math> mg/dl (<math>\leq 2,8</math> mmol/l)</li> <li>• A priori operationalisierte schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die Fremdhilfe erfordern oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.</li> </ul> <p>Symptomatische Hypoglykämien unabhängig davon, ob ein bestätigender Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorliegt oder nicht</p>
P063	<p>Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) <math>\leq 70</math> mg/dl (<math>\leq 3,9</math> mmol/l)</li> <li>• Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) <math>\leq 50</math> mg/dl (<math>\leq 2,8</math> mmol/l)</li> <li>• A priori operationalisierte schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die Fremdhilfe erfordern oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.</li> </ul> <p>Symptomatische Hypoglykämien unabhängig davon, ob ein bestätigender Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorliegt oder nicht</p>
P073	<p>Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) <math>\leq 70</math> mg/dl (<math>\leq 3,9</math> mmol/l)</li> <li>• Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) <math>\leq 50</math> mg/dl (<math>\leq 2,8</math> mmol/l)</li> <li>• A priori operationalisierte schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die Fremdhilfe erfordern oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon,</li> </ul>

ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. Symptomatische Hypoglykämien unabhängig davon, ob ein bestätigender Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorliegt oder nicht
Quellen: Studienreports CSR P010, CSR P010-10, CSR P010-20, CSR,251, CSR P063, CSR P073

Analog zum Vorgehen im Modul 4B wurde auch für die Studien P251, P073, P063 sowie für die für die Nutzenbewertung relevanten Studienarmen in P010 das Risiko für das Auftreten einer symptomatischen Hypoglykämie unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten im gesamten Zeitverlauf untersucht.

Die inferenzstatistische analytische Einheit dieser Analysen ist ein einzelner Tag unter Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff in Bezug auf das Auftreten hypoglykämischer Ereignisse. Die Cluster-Einheit ist ein einzelner Patient.

Durch dieses Vorgehen konnten berücksichtigt werden:

- Der letzte HbA1c-Wert vor dem hypoglykämischen Ereignis
- Die Zeit ab Randomisierung in Tagen
- Die statistische Abhängigkeit der inferenzstatistischen Einheiten (Tage) innerhalb eines Patienten (Cluster)
- Die aus Patientensicht letztlich entscheidende Frage, in den nächsten 24 Stunden Hypoglykämie(n) zu erleiden oder nicht.

Die Hazard-Ratios werden basierend auf komplementären Log-Log-Regressionsmodellen mit zufälligen Effekten bestimmt. Intraindividuell variierende Kovariablen sind der letzte HbA1c-Wert vor dem hypoglykämischen Ereignis und die Zeit ab Randomisierung in Tagen.

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien" 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
P010	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P251	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P063	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P073	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen vier Studien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor.

Die endpunktbezogene Ergebnissicherheit ist außergewöhnlich hoch:

- Nicht nur symptomatische Hypoglykämien, sondern auch symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test)
- Zum Teil vorab definierte Blutzuckerwert-Schwellenkriterien  $\leq 70$  mg/dL bzw.  $\leq 50$  mg/dL
- A priori operationalisierte "schwere Hypoglykämien"
- Adjustierung für den zuletzt gemessenen HbA1c-Wert vor dem hypoglykämischen Ereignis
- Berücksichtigung der Zeit ab Randomisierung

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

Die Ergebnisse der HbA1c-adjustierten Analysen werden nach Studie, nach Nierenstatus, sowie nierenstatusübergreifend dargestellt (Tabelle 4-22). Da bei Ereignisfreiheit unter Sitagliptin keine Effektschätzer für zusammenfassende Analysen gewonnen werden können, wurden für zusammenfassende Analysen individuelle Patientendaten gepoolt. Gepoolte Analysen können etwas engere Konfidenzintervalle liefern als Meta-Analysen von Studien, so dass für die Bewertung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auch die Lage der 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze des meta-analytisch zusammengefassten Anteils der Patienten mit Ereignissen relativ zum Schwellenwert KIs (Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02) geprüft wurde.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" (Effektmaß Hazard Ratio) nach Studie, nach Nierenstatus, sowie nierenstatusübergreifend mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf											
Studie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>c</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>d</sup>		
	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Hazard Ratio <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert	Hazard Ratio <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert	Hazard Ratio <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert	
<b>Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (≤3,9 mmol/l)<sup>e</sup></b>											
P010 (106 Wochen)	54397	1	47537	79	0,01 [0,00; 0,09]	<0,001	0,02 [0,01; 0,09]	<0,001	0,08 [0,04; 0,15]	< 0,001	
P251 (30 Wochen)	43388	1	41931	17	0,07 [0,00; 0,93]	0,044					
P251 (30 Wochen)	3286	0	3582	11	-	-	0,20 [0,07; 0,57]	0,003			
P063 (54 Wochen)	50332	17	53511	55	0,25 [0,09; 0,70]	0,008					
P063 (54 Wochen)	20608	3	19350	20	0,17 [0,04; 0,65]	0,010	0,22 [0,06; 0,75]	0,015			
P073 (54 Wochen)	21079	7	20623	16	0,36 [0,05; 2,71]	0,319					
<b>Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (≤2,8 mmol/l)<sup>e</sup></b>											
P010 (106 Wochen)	54397	0	47537	9	-	-	-	-	0,19 [0,08; 0,45]	< 0,001	
P251 (30 Wochen)	43388	0	41931	1	-	-					
P251 (30 Wochen)	3286	0	3582	0	-	-	0,27 [0,08; 0,88]	0,030			
P063 (54 Wochen)	50332	4	53511	16	0,26 [0,08; 0,84]	0,025					
P063 (54 Wochen)	20608	1	19350	7	0,13 [0,02; 1,05]	0,056	0,26 [0,05; 1,29]	0,099			
P073 (54 Wochen)	21079	5	20623	7	0,44 [0,03; 6,06]	0,539					
<b>Schwere hypoglykämische Ereignisse<sup>f</sup></b>											
P010 (106 Wochen)	54397	0	47537	6	-	-	0,08 [0,01; 0,95]	0,045	0,09 [0,02; 0,44]	0,003	
P251 (30 Wochen)	43388	1	41931	4	0,27 [0,02; 3,21]	0,297					
P251 (30 Wochen)	3286	0	3582	0	-	-	0,94 [0,11; 8,16]	0,958			
P063 (54 Wochen)	50332	3	53511	9	0,92 [0,11; 7,75]	0,941					
P063 (54 Wochen)	20608	0	19350	7	-	-					
P073 (54 Wochen)	21079	0	20623	8	-	-					
<b>Symptomatische hypoglykämische Ereignisse, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht</b>											
P010 (106 Wochen)	54397	17	47537	155	0,05 [0,02; 0,15]	< 0,001	0,10 [0,06; 0,15]	< 0,001	0,11 [0,08; 0,17]	< 0,001	
P251 (30 Wochen)	43388	2	41931	17	0,27 [0,02; 3,20]	0,297					
P251 (30 Wochen)	3286	0	3582	16	-	-	0,16 [0,05; 0,48]	0,001			
P063 (54 Wochen)	50332	18	53511	71	0,20 [0,07; 0,58]	0,003					
P063 (54 Wochen)	20608	4	19350	22	0,23 [0,06; 0,83]	0,024	0,25 [0,08; 0,82]	0,022			
P073 (54 Wochen)	21079	7	20623	16	0,36 [0,05; 2,71]	0,319					
Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.											
a: P010, P063, P073: Glipizid, P251: Glimperid											
b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten.											
c: Nierenstatusspezifische gepoolte HbA1c-adjustierte Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten.											
d: Nierenstatusübergreifende gepoolte HbA1c-adjustierte Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten.											
e: Nachweis eines Fingerstick-Blutglukosewertes von ≤70 mg/dl [≤3,9 mmol/l] und ≤50 mg/dl [≤2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen.											
f: Schweres hypoglykämisches Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.											
KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation: All Patients as Treated.											

Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl

Die nierenstatusspezifische Zusammenfassung der individuellen Patientendaten der Zulassungsstudie P010 und der Studie P251 („Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung“) ergibt für bestätigte Hypoglykämien  $\leq 70$  mg/dl eine Hazard Ratio von 0,02 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,09 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$ .

Die nierenstatusspezifische Zusammenfassung der individuellen Patientendaten der Studie P251 und der Zulassungsstudie P063 („Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung“) ergibt für bestätigte Hypoglykämien  $\leq 70$  mg/dl eine Hazard Ratio von 0,20 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,57 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,003$ .

Auch die nierenstatusspezifische Zusammenfassung der individuellen Patientendaten der Zulassungsstudien P063 und P073 („Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung“) ergibt für bestätigte Hypoglykämien  $\leq 70$  mg/dl eine Hazard Ratio von 0,22 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,75 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,015$ .

Die nierenstatusübergreifende Zusammenfassung auf der Basis der individuellen Patientendaten ergibt eine Hazard Ratio von 0,08 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,15 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$ .

Der meta-analytisch zusammengefasste Anteil der Patienten mit Ereignissen ergibt eine Peto Odds Ratio von 0,25 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,38 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  (Abbildung 4-8).

Gemäß AM-NutzenV entspricht dies sowohl nierenstatusspezifisch als auch nierenstatusübergreifend einem beträchtlichen Zusatznutzen in Form einer "bedeutsamen Vermeidung anderer (nicht-schwerwiegender) Nebenwirkungen". Alle Konfidenzintervalle liegen unter 0,8 – dem Schwellenkriterium für "beträchtlichen Zusatznutzen" gemäß Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02. Die American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia erachtet bereits eine 30%-ige Verringerung iatrogenen Hypoglykämien als klinisch relevant (American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005); erzielt wird eine nierenstatusübergreifende 86%-ige Vermeidung solcher Ereignisse.

Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dl

Für bestätigte Hypoglykämien  $\leq 50$  mg/dl konnte keine gepoolte HbA1c-adjustierte Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten der Zulassungsstudien P010 und der Studie P251 („Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung“) durchgeführt werden, da im Sitagliptin-Behandlungsarm kein Ereignis auftrat, während unter Sulfonylharnstoff 10 Ereignisse beobachtet wurden.

Die nierenstatusübergreifende Zusammenfassung auf der Basis der individuellen Patientendaten ergibt eine Hazard Ratio von 0,19 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,45 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$ .

Der meta-analytisch zusammengefasste Anteil der Patienten mit Ereignissen ergibt eine Peto Odds Ratio von 0,27 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,52 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  (Abbildung 4-9).

Gemäß AM-NutzenV entspricht dies einem beträchtlichen Zusatznutzen in Form einer "bedeutsamen Vermeidung anderer (nicht-schwerwiegender) Nebenwirkungen". Alle Konfidenzintervalle liegen unter 0,8 – dem Schwellenkriterium für "beträchtlichen Zusatznutzen" gemäß Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02. Die American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia erachtet bereits eine 30%-ige Verringerung iatrogenen Hypoglykämien als klinisch relevant (American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005); erzielt wird eine deutlich erheblichere Vermeidung solcher Ereignisse.

#### Schwere Hypoglykämien

Für schwere Hypoglykämien konnte keine gepoolte HbA1c-adjustierte Analyse auf Basis der individuellen Patientendaten der Zulassungsstudien P063 und P07 („Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung“) durchgeführt werden, da im Sitagliptin-Behandlungsarm kein Ereignis auftrat, während unter Sulfonylharnstoff 15 Ereignisse beobachtet wurden.

Die nierenstatusübergreifende Zusammenfassung auf der Basis der individuellen Patientendaten ergibt eine Hazard Ratio von 0,09 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,44 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,003$ .

Der meta-analytisch zusammengefasste Anteil der Patienten mit Ereignissen ergibt eine Peto Odds Ratio von 0,25 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,56 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,001$  (Abbildung 4-10).

Gemäß AM-NutzenV entspricht dies einem erheblichen Zusatznutzen in Form einer "weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen". Alle Konfidenzintervalle liegen unter 0,75 – dem Schwellenkriterium für "erheblichen Zusatznutzen" in der Zielgrößenkategorie "schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen" gemäß Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02. Die American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia erachtet bereits eine 15%-ige Verringerung schwerer iatrogenen Hypoglykämien als klinisch relevant (American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005); erzielt wird eine deutlich erheblichere Vermeidung solcher Ereignisse.

Symptomatische Hypoglykämien, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht

Die nierenstatusspezifische Zusammenfassung der individuellen Patientendaten der Zulassungsstudie P010 und der Studie P251 („Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung“) ergibt für symptomatische Hypoglykämien eine Hazard Ratio von 0,10 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,15 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$ .

Die nierenstatusspezifische Zusammenfassung der individuellen Patientendaten der Studie P251 und der Zulassungsstudie P063 („Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung“) ergibt für symptomatische Hypoglykämien eine Hazard Ratio von 0,16 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,48 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,001$ .

Auch die nierenstatusspezifische Zusammenfassung der individuellen Patientendaten der Zulassungsstudien P063 und P073 („Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung“) ergibt für symptomatische Hypoglykämien eine Hazard Ratio von 0,25 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,82 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,022$ .

Die nierenstatusübergreifende Zusammenfassung auf der Basis der individuellen Patientendaten ergibt eine Hazard Ratio von 0,11 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,17 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$ .

Der meta-analytisch zusammengefasste Anteil der Patienten mit Ereignissen ergibt eine Peto Odds Ratio von 0,35 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,56 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,001$  (Abbildung 4-11).

Gemäß AM-NutzenV entspricht dies sowohl nierenstatusspezifisch als auch nierenstatusübergreifend einem beträchtlichen Zusatznutzen in Form einer "bedeutsamen Vermeidung anderer (nicht-schwerwiegender) Nebenwirkungen". Alle Konfidenzintervalle liegen unter 0,8 – dem Schwellenkriterium für "beträchtlichen Zusatznutzen" gemäß Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02. Die American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia erachtet bereits eine 30%-ige Verringerung iatrogenen Hypoglykämien als klinisch relevant (American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005); erzielt wird eine nierenstatusübergreifende 85%-ige Vermeidung solcher Ereignisse.

Ereignisse pro Personenjahr

Im Unterschied zu den von uns vorgelegten HbA1c-adjustierten Analysen erlaubt die Anzahl der Ereignisse pro Personenjahr keine Berücksichtigung des letzten HbA1c-Wertes vor dem hypoglykämischen Ereignis, keine Berücksichtigung der Zeit ab Randomisierung, sowie keine Berücksichtigung der statistischen Abhängigkeit der Ereignisse innerhalb eines Patienten. Die Anzahl der Ereignisse pro Personenjahr lässt sich jedoch aus Tabelle 4-22 ableiten. Es gab keine Doppel- oder Mehrfachereignisse an einem bestimmten Tag.

### Anteile der Patienten mit Ereignissen

Im Unterschied zu den von uns vorgelegten HbA1c-adjustierten Analysen erlauben die Anteile der Patienten mit Ereignissen keine Berücksichtigung des letzten HbA1c-Wertes vor dem hypoglykämischen Ereignis, keine Berücksichtigung der Zeit ab Randomisierung bzw. keine Berücksichtigung rekurrenter Ereignisse. Aufgrund dieser Verzerrungspotentiale wird die 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze des meta-analytisch zusammengefassten Anteils der Patienten mit Ereignissen für die Bewertung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nur dann mit berücksichtigt, wenn Ereignisfreiheit unter Sitagliptin auf Einzelstudienebene bestand.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für Patienten mit "Symptomatischen Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" (Effektmaß Relatives Risiko) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien						
Studie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio <sup>f</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>g</sup>
<b>Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (≤3,9 mmol/l)<sup>d</sup></b>						
P010 (106 Wochen)	122	1 (0,8%)	123	26 (21,1%)	0,13 [0,06; 0,28]	0,000
P251 (30 Wochen)	222	1 (0,5%)	220	8 (3,6%)	0,20 [0,05; 0,76]	0,020
P251 (30 Wochen)	19	0 (0,0%)	16	3 (18,8%)	0,10 [0,01; 1,02]	0,086
P063 (54 Wochen)	149	9 (6,0%)	154	23 (14,9%)	0,40 [0,19; 0,85]	0,012
P063 (54 Wochen)	61	3 (4,9%)	58	11 (19,0%)	0,26 [0,08; 0,88]	0,023
P073 (54 Wochen)	64	4 (6,3%)	65	7 (10,8%)	0,58 [0,18; 1,89]	0,530
<b>Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (≤2,8 mmol/l)<sup>d</sup></b>						
P010 (106 Wochen)	122	0 (0,0%)	123	7 (5,7%)	0,13 [0,03; 0,58]	0,014
P251 (30 Wochen)	222	0 (0,0%)	220	1 (0,5%)	0,13 [0,00; 6,76]	0,498
P251 (30 Wochen)	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	-	-
P063 (54 Wochen)	149	4 (2,7%)	154	13 (8,4%)	0,32 [0,11; 0,95]	0,043
P063 (54 Wochen)	61	1 (1,6%)	58	6 (10,3%)	0,16 [0,02; 1,28]	0,057
P073 (54 Wochen)	64	2 (3,1%)	65	4 (6,2%)	0,51 [0,10; 2,68]	0,680
<b>Schwere hypoglykämische Ereignisse<sup>e</sup></b>						
P010 (106 Wochen)	122	0 (0,0%)	123	3 (2,4%)	0,13 [0,01; 1,30]	0,247
P251 (30 Wochen)	222	1 (0,5%)	220	3 (1,4%)	0,36 [0,05; 2,59]	0,371
P251 (30 Wochen)	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	-	-
P063 (54 Wochen)	149	3 (2,0%)	154	3 (1,9%)	1,03 [0,21; 5,04]	1,000
P063 (54 Wochen)	61	0 (0,0%)	58	3 (5,2%)	0,12 [0,01; 1,22]	0,113
P073 (54 Wochen)	64	0 (0,0%)	65	5 (7,7%)	0,13 [0,02; 0,77]	0,058
<b>Symptomatische hypoglykämische Ereignisse, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht</b>						
P010 (106 Wochen)	122	10 (8,2%)	123	40 (32,5%)	0,25 [0,13; 0,48]	0,000
P251 (30 Wochen)	222	2 (0,9%)	220	8 (3,6%)	0,29 [0,08; 1,02]	0,167
P251 (30 Wochen)	19	0 (0,0%)	16	3 (18,8%)	0,10 [0,01; 1,02]	0,086
P063 (54 Wochen)	149	9 (6,0%)	154	25 (16,2%)	0,37 [0,18; 0,77]	0,005
P063 (54 Wochen)	61	4 (6,6%)	58	11 (19,0%)	0,35 [0,12; 1,02]	0,054
P073 (54 Wochen)	64	4 (6,3%)	65	7 (10,8%)	0,58 [0,18; 1,89]	0,530
Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.						
a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid						
b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated						
c: P010, P063, P073: Vor Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie						
d: Nachweis eines Fingerstick-Blutglukosewertes von ≤70 mg/dl [≤3,9 mmol/l] und ≤50 mg/dl [≤2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen.						
e: Schweres hypoglykämische Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.						
f: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.						
g: Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von < 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi2-Test						
KI: Konfidenzintervall						

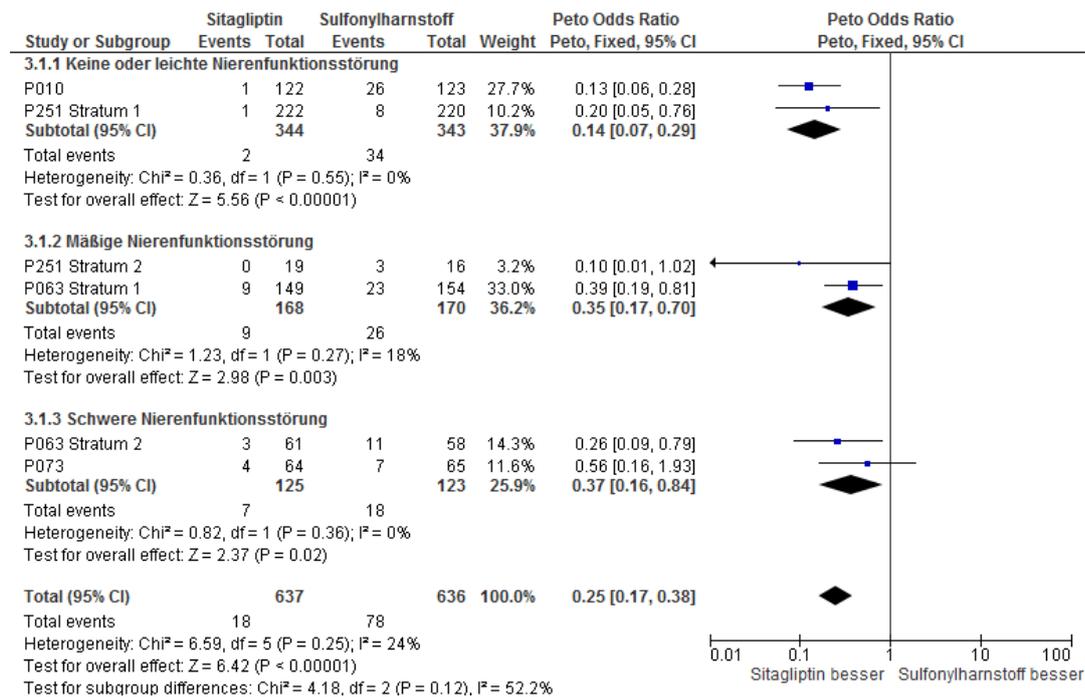


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für Patienten mit „Symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (3,9 mmol/dl)“ (Peto Odds Ratio, Peto-Modell)

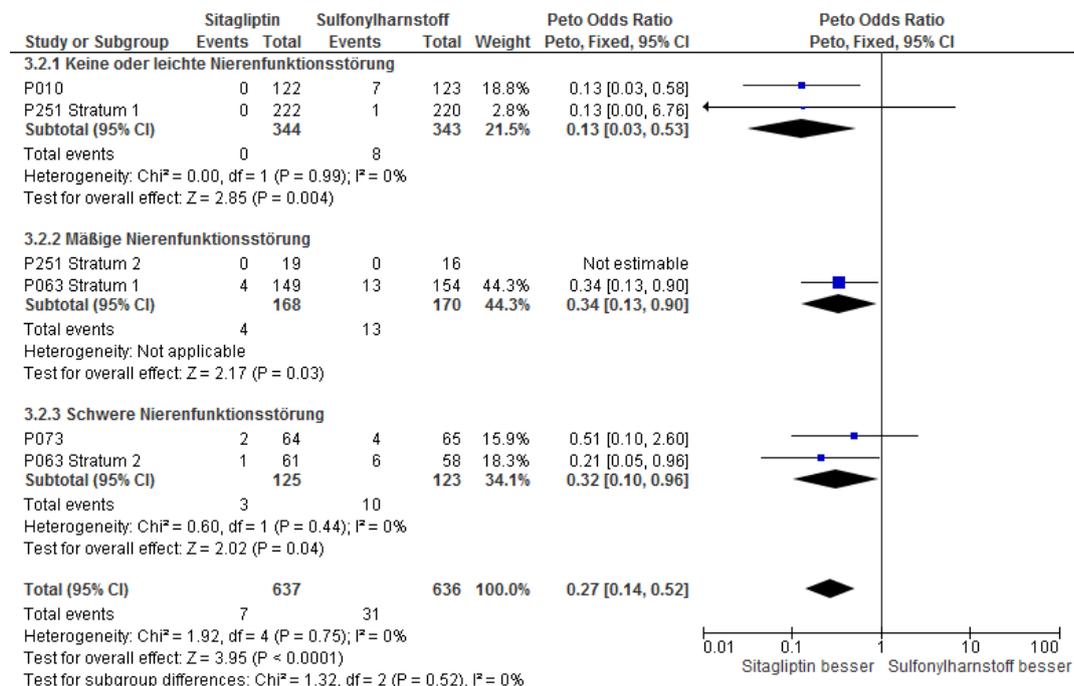


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Patienten mit „Symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (2,8 mmol/dl)“ (Peto Odds Ratio, Peto-Modell)

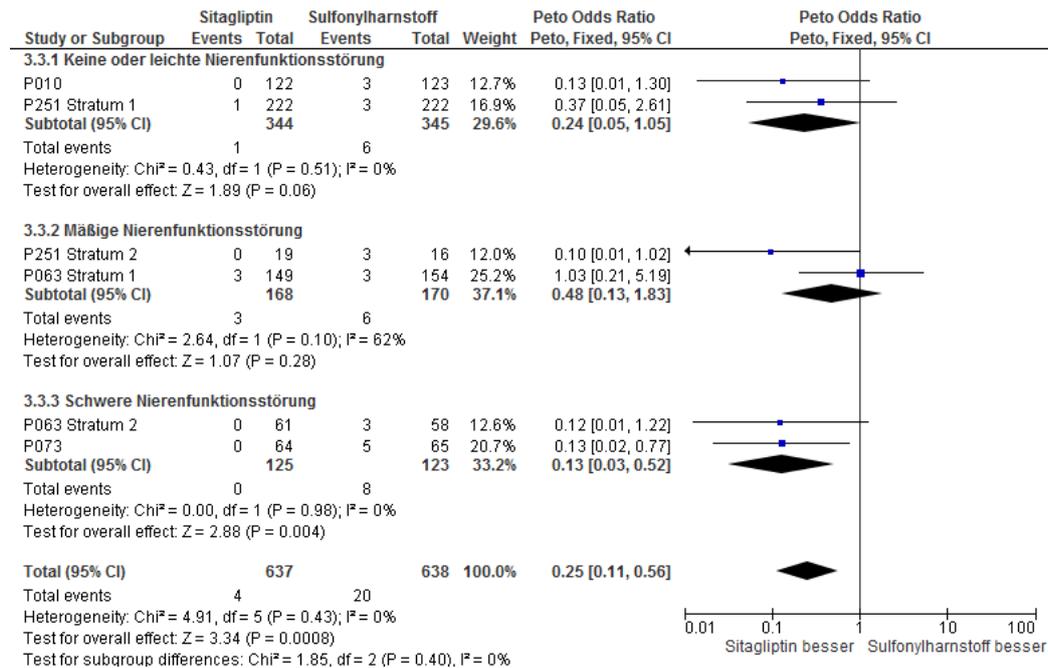


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für Patienten mit „Schweren hypoglykämischen Ereignissen“ (Peto Odds Ratio, Peto-Modell)

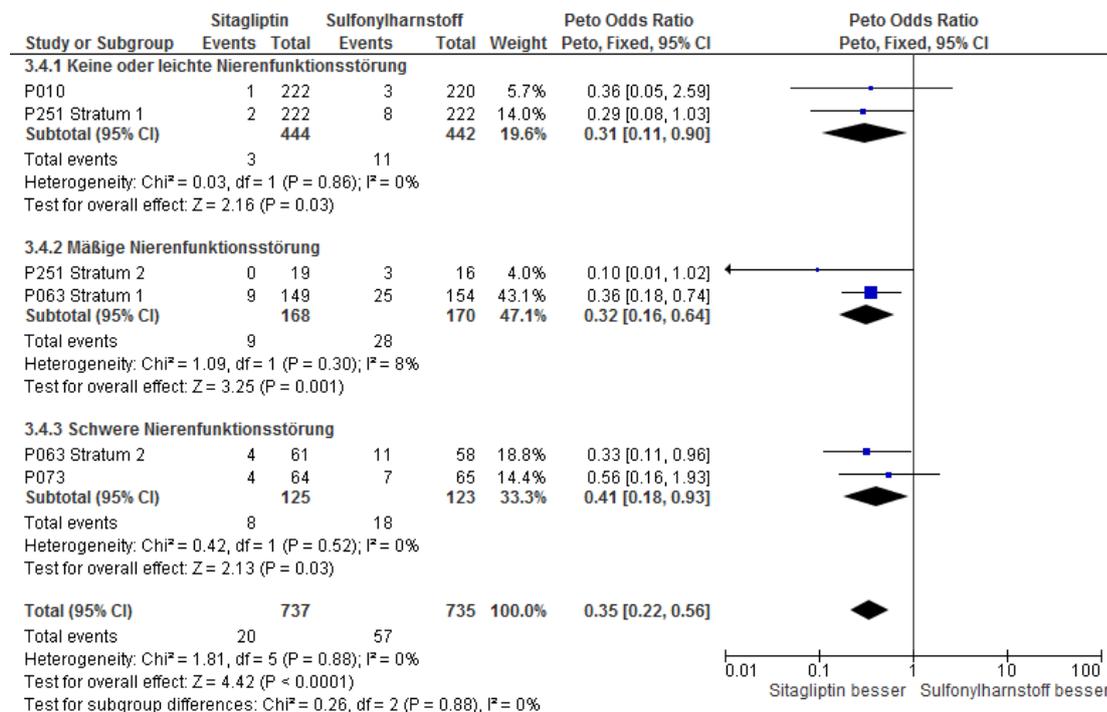


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für Patienten mit „Symptomatischen Hypoglykämien, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht“ (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

#### 4.3.1.3.1.4 Veränderung des Körpergewichts

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

Die Veränderung des Körpergewichts war in allen vier Studien ein präspezifizierter Sicherheitsendpunkt.

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts"

Studie	Operationalisierung
P010	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm.
P251	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm.
P063	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm.
P073	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm..
Quellen: Studienreports CSR P010, CSR P010-10, CSR P010-20, CSR P251, CSR P063, CSR P073	

Eine iatrogene Gewichtszunahme ist für viele Patienten mit Typ 2 Diabetes relevant, da die Mehrheit dieser Patienten übergewichtig bzw. adipös ist (Matthaei et al., 2009). Dies entspricht auch der Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschuss: "Die Vermeidung arzneimittelbedingter Gewichtszunahmen muss im Rahmen eines Gesamtkonzeptes der medikamentösen und nicht medikamentösen Diabetesbehandlung beachtet werden." (Gemeinsamer Bundesausschuss, Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Glitazone zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus, 2010). Es wird daher der Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ als relevante Nebenwirkung für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus dargestellt.

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" in RCTs 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
P010	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
P251	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P063	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P073	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen vier Studien wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft und die Verblindung adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ beruhen jedoch auf Complete-Case-Analysen, d.h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen.

Für die Studie P010 wird die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung des Ergebnisses des Endpunkts „Veränderung des Körpergewichts“ als hoch eingeschätzt, da nur 22 % der randomisierten Patienten bezogen auf das All Patients as Treated-Set in der Auswertung berücksichtigt wurde. Für die Studien P251, P063 und P073 wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft, da 86%, 69% bzw. 67% der Patienten in der Analyse berücksichtigt wurden. Auch ist der Anteil der in der Analyse berücksichtigten Patienten in den jeweiligen Studienarmen der drei Studien identisch. Die Analyse wird daher als adäquat angesehen.

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

In zwei der vier Studien (P251; P063) erfolgte eine stratifizierte Randomisierung nach Nierenstatus, wodurch pro Nierenfunktionsstadium jeweils zwei unabhängige Datenpools mit jeweils intakter Randomisierung zur Verfügung stehen.

Im Folgenden werden die Einzelstudienresultate nach Nierenstatus getrennt dargestellt.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für "Veränderung des Körpergewichts" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Körpergewichts (in Kilogramm)	Sitagliptin			Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>			Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	
	Studie	N <sup>b</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Mittelwertdifferenz <sup>c</sup> [95 %-KI]
	P010 (106 Wochen)	30	81,4 (16,2)	80,7 (15,4)	22	81,7 (16,2)	83,0 (18,2)	-2,1 [-4,8; 0,6]
	P251 (30 Wochen)	191	77,0 (14,6)	76,9 (13,7)	187	75,4 (16,4)	76,0 (15,9)	-0,7 [-1,3; -0,1]
	P251 (30 Wochen)	14	74,9 (21,6)	75,7 (21,5)	16	76,0 (17,5)	77,9 (17,8)	-1,2 [-2,9; 0,5]
	P063 (54 Wochen)	102	68,4 (15,5)	68,4 (15,2)	108	70,4 (16,1)	71,8 (15,7)	-1,6 [-2,5; -0,7]
	P063 (54 Wochen)	41	69,8 (14,7)	68,2 (13,3)	40	71,0 (14,7)	71,9 (14,8)	-2,5 [-4,0; -1,0]
	P073 (54 Wochen)	45	71,6 (16,0)	71,4 (16,2)	41	67,3 (13,9)	68,4 (12,8)	-1,0 [-2,8; 0,9]

Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR  $\geq$  60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR  $\geq$  50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR  $<$  30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.

a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid  
b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated, vor Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie; Anzahl Patienten für die Werte zum Studienbeginn und zum Studienende vorlagen  
c: adjustierte Werte (Least-Square mean) aus ANCOVA Model.  
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: Kovarianzanalyse

Am Ende der zweijährigen doppelblinden Studienphase zeigte sich bei Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung unter Sitagliptin ein mittlerer Gruppenunterschied mit einer 2,1 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (95%-KI [-4,80; 0,60]). Das Ergebnis ist eingeschränkt aussagekräftig, da lediglich bei 22% der Patienten Werte zu Studienbeginn und –ende vorlagen. Der Anteil der fehlenden Werte war jedoch in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. In der Studie P251 lag von 86% der Patienten Werte zu Studienbeginn und –ende vor, der Anteil der fehlenden Werte ist in

den Behandlungsarmen vergleichbar. Im Stratum 1 („keine oder leichte Nierenfunktionsstörung“) wie auch im Stratum 2 („mäßige Nierenfunktionsstörung“) dieser Studie zeigte sich am Ende der 30-wöchigen doppelblinden Studienphase ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 0,7 kg bzw. 1,2 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (95%-KI [-1,3; -0,1] bzw. 95%-KI [-2,9; -0,5]). In der Studie P063 lag von 69% der Patienten Werte zu Studienbeginn und –ende vor, der Anteil der fehlenden Werte ist in den Behandlungsarmen vergleichbar. Im Stratum 1 („mäßige Nierenfunktionsstörung“) wie auch im Stratum 2 („schwere Nierenfunktionsstörung“) dieser Studie zeigte sich am Ende der 54-wöchigen doppelblinden Studienphase ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 1,6 kg bzw. 2,5 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (95%-KI [-2,54; -0,66] bzw. 95%-KI [-4,0; -1,0]). In der Studie P073 lag von 67% der Patienten Werte zu Studienbeginn und –ende vor, auch war der Anteil der fehlenden Werte in den Behandlungsarmen vergleichbar. Am Ende der 54-wöchigen doppelblinden Studienphase zeigte sich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ein mittlerer Gruppenunterschied mit einer 1,0 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sitagliptin (95%-KI [-2,8; 0,9]).

*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.*

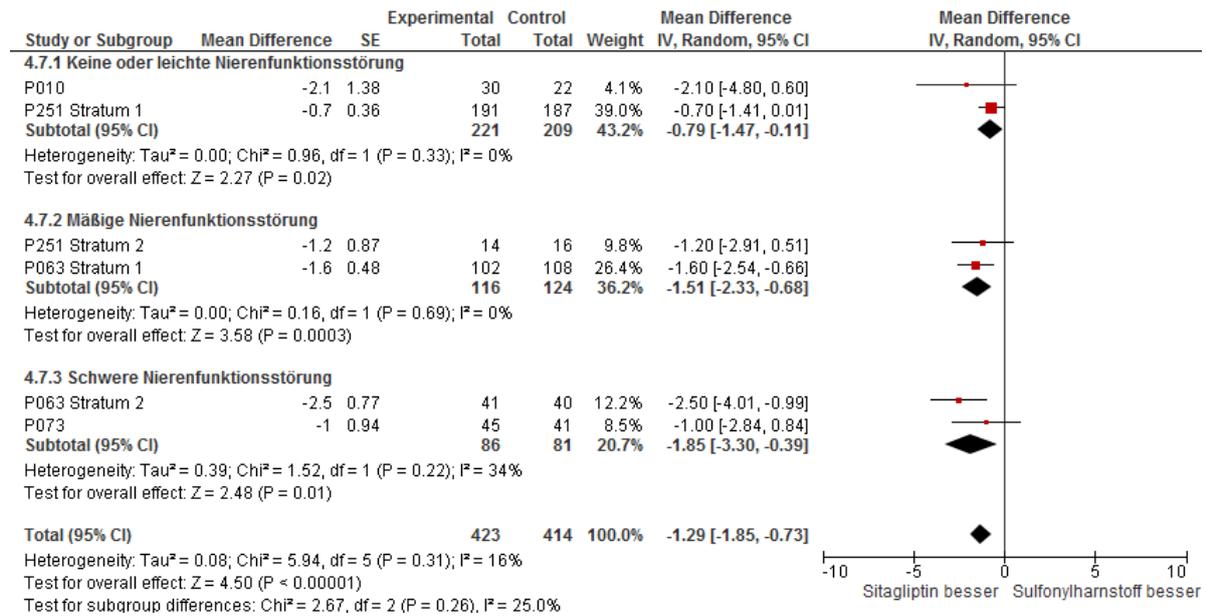


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für „Veränderung des Körpergewichts“. (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode)

Aufgrund der Homogenität der Datenlage werden die Daten von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sowie die Einzelstudienresultate der vier Studien metaanalytisch zusammengefasst: Über alle Patientenkollektive hinweg zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin und Sulfonamide bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker unzureichend senken (Mittelwertdifferenz in Kilogramm -1,29; 95%-KI [-1,85; -0,73];  $p < 0,001$ ).

#### 4.3.1.3.1.5 Sonstige unerwünschte Ereignisse

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 "unerwünschte Ereignisse"

Studie	Operationalisierung
P010	- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis - Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis - Anteil der Patienten mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
P251	- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis - Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis - Anteil der Patienten mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
P063	- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis - Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis - Anteil der Patienten mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
P073	- Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis - Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis - Anteil der Patienten mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
Quellen: Studienreports CSR P010, CSR P010-10, CSR P010-20, CSR P251, CSR P063, CSR P073	

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 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials von Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	-As-treated-Auswertung ist nachvollziehbar	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
P010	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P251	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P063	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P073	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

In allen vier Studien wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sonstige unerwünschte Ereignisse“ ist somit als niedrig einzustufen.

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

In zwei der vier Studien (P251; P063) erfolgte eine stratifizierte Randomisierung nach Nierenstatus, wodurch pro Nierenfunktionsstadium jeweils zwei unabhängige Datenpools mit jeweils intakter Randomisierung zur Verfügung stehen.

Im Folgenden werden die Einzelstudienresultate nach Nierenstatus getrennt dargestellt.

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt "Sonstige unerwünschte Ereignisse" mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sonstige unerwünschte Ereignisse	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>						
P010 (106 Wochen)	122	104 (85,2%)	123	96 (78,0%)	1,09 [0,97; 1,23]	0,147
P251 (30 Wochen)	222	111 (50,0%)	220	105 (47,7%)	1,05 [0,87; 1,27]	0,633
P251 (30 Wochen)	19	7 (36,8%)	16	10 (62,5%)	0,59 [0,29; 1,19]	0,130
P063 (54 Wochen)	149	111 (74,5%)	154	113 (73,4%)	1,02 [0,89; 1,16]	0,825
P063 (54 Wochen)	61	37 (60,7%)	58	43 (74,1%)	0,82 [0,64; 1,05]	0,119
P073 (54 Wochen)	64	54 (84,4%)	65	54 (83,1%)	1,02 [0,87; 1,18]	0,842
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>						
P010 (106 Wochen)	122	12 (9,8%)	123	19 (15,4%)	0,64 [0,32; 1,25]	0,187
P251 (30 Wochen)	222	6 (2,7%)	220	6 (2,7%)	0,99 [0,32; 3,03]	0,987
P251 (30 Wochen)	19	1 (5,3%)	16	0 (0,0%)	6,31 [0,12; 322,63]	1,000
P063 (54 Wochen)	149	27 (18,1%)	154	25 (16,2%)	1,12 [0,68; 1,83]	0,664
P063 (54 Wochen)	61	12 (19,7%)	58	13 (22,4%)	0,88 [0,44; 1,76]	0,715
P073 (54 Wochen)	64	23 (35,9%)	65	26 (40,0%)	0,90 [0,58; 1,40]	0,636
<b>Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis</b>						
P010 (106 Wochen)	122	5 (4,1%)	123	13 (10,6%)	0,39 [0,14; 1,05]	0,053
P251 (30 Wochen)	222	3 (1,4%)	220	4 (1,8%)	0,74 [0,17; 3,28]	0,723
P251 (30 Wochen)	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	-	-
P063 (54 Wochen)	149	9 (6,0%)	154	11 (7,1%)	0,85 [0,36; 1,98]	0,700
P063 (54 Wochen)	61	7 (11,5%)	58	7 (12,1%)	0,95 [0,36; 2,54]	0,920
P073 (54 Wochen)	64	7 (10,9%)	65	9 (13,8%)	0,79 [0,31; 1,99]	0,618
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR <math>\geq</math> 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR <math>\geq</math> 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR <math>&lt;</math> 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid  b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated  c: P010, P063, P073: Vor Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie  d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen <math>\leq</math> 1 % in mindestens einer Zelle.  e: Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von <math>&lt;</math> 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi2-Test  KI : Konfidenzintervall</p>						

**Unerwünschte Ereignisse gesamt**

In keiner der Studien mit Laufzeiten zwischen 30 und 106 Wochen fanden sich statistisch bzw. klinisch signifikante Unterschiede in der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse (Tabelle 4-29). In Bezug auf Pankreatitis wurde in den vier Studien kein Ereignis beobachtet. In Bezug auf akutes Nierenversagen wurden in der Studie P063 2 Ereignisse unter Sitagliptin und 3 Ereignisse unter Sulfonylharnstoff berichtet. Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse in Abbildung 4-13 bestätigt diese Ergebnisse (Relatives Risiko 1,01; 95%-KI [0,93; 1,10];  $p=0,77$ ).

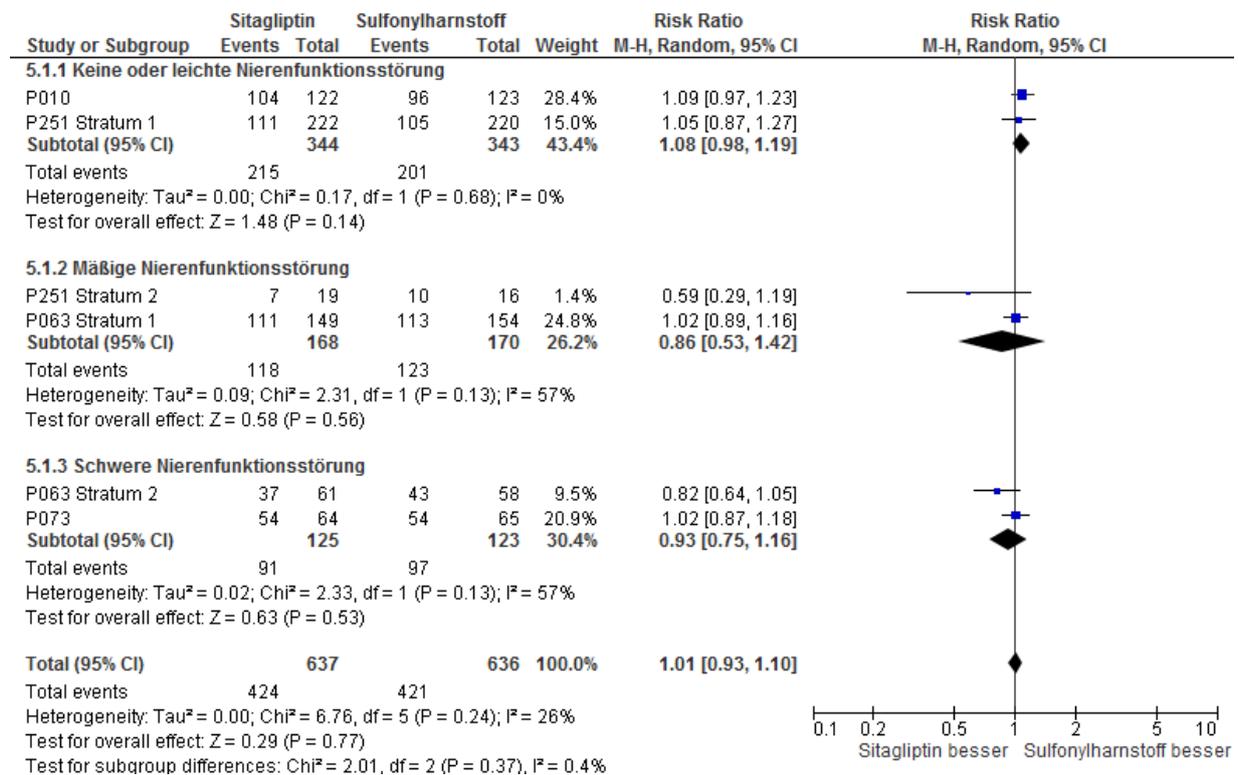


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

In keiner der Studien mit Laufzeiten zwischen 30 und 106 Wochen fanden sich statistisch bzw. klinisch signifikante Unterschiede in der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse (Tabelle 4-29). Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse in Abbildung 4-14 bestätigt diese Ergebnisse (Relatives Risiko 0,90; 95%-KI [0,64; 1,2];  $p=0,52$ ).

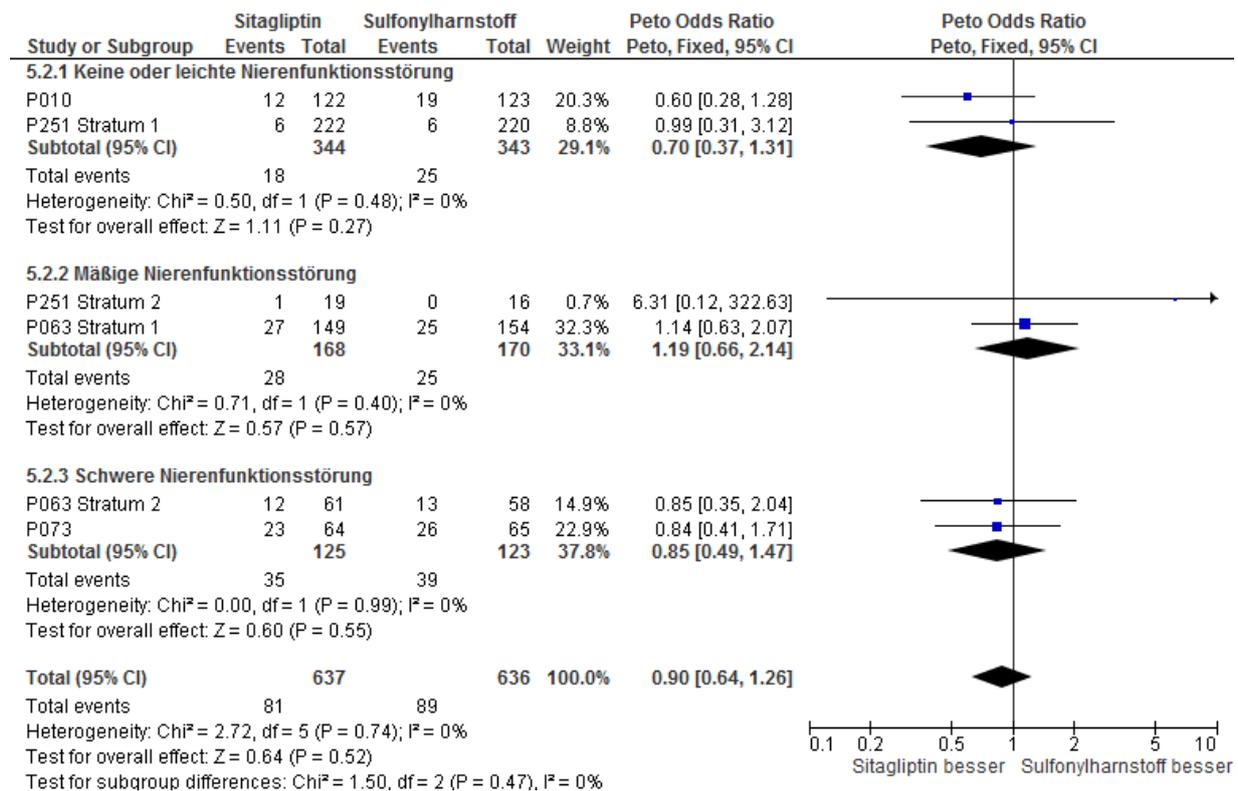


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (Peto Odds Ratio, Peto-Modell)

### Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis

In keiner der Studien mit Laufzeiten zwischen 30 und 106 Wochen fanden sich statistisch bzw. klinisch signifikante Unterschiede in der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse (Tabelle 4-29). In der 2-Jahresstudie P010 fanden sich unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff numerisch weniger Studienabbrüche wegen unerwünschtem Ereignis. Die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse in Abbildung 4-15 zeigt statistisch nicht signifikante, gleichgerichtete Effekte (Relatives Risiko 0,72; 95%-KI [0,46; 1,13];  $p=0,15$ ).

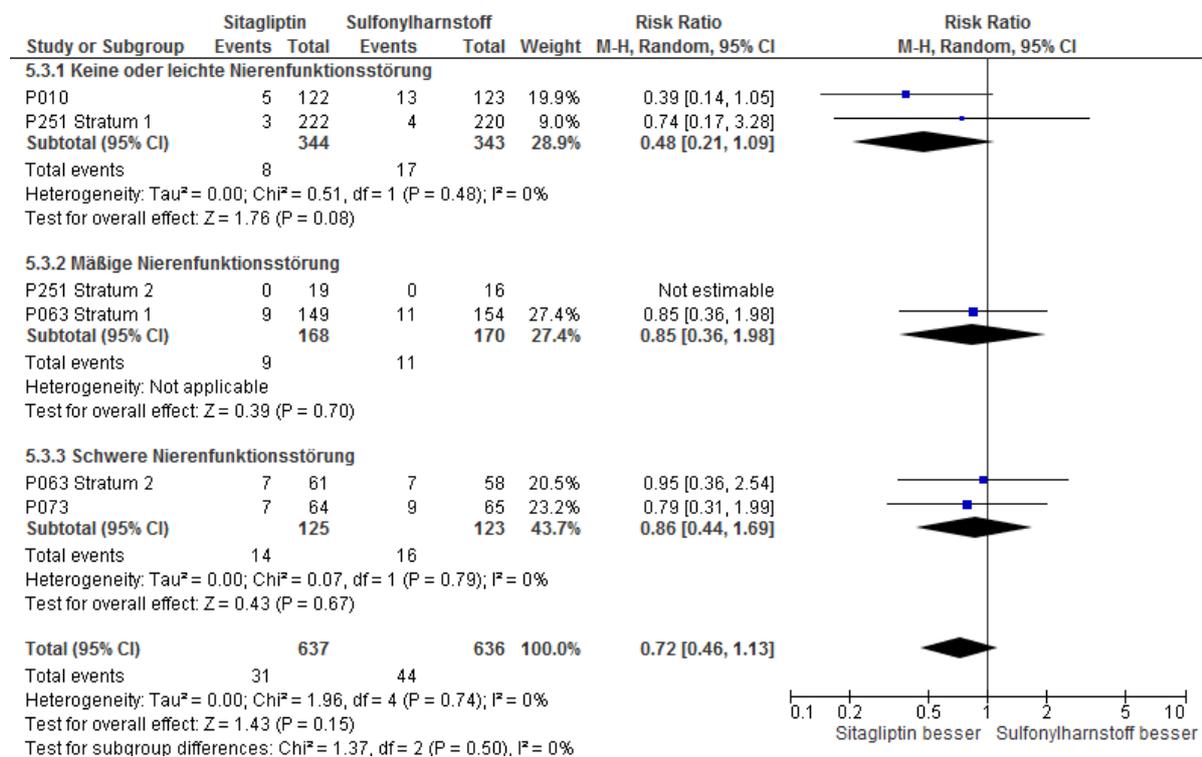


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für „Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

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.*

#### 4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität

Wegen der geringen Anzahl der in den Studien P010, P251, P063 und P073 beobachteten Todesfälle (Tabelle 4-15) wurden keine post-hoc Analysen nach Geschlecht und Alter durchgeführt.

Tabelle 4-30: Subgruppen, "Gesamtmortalität" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamtmortalität	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		
	Studie	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>
<b>Alter</b>					
P010					
< 65 Jahre	104	0 (0,0%)	101	2 (2,0%)	
≥ 65 Jahre	18	0 (0,0%)	22	0 (0,0%)	
P251					
< 65 Jahre	-	-	-	-	
≥ 65 Jahre	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)	
P251					
< 65 Jahre	-	-	-	-	
≥ 65 Jahre	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	
P063					
< 65 Jahre	67	0 (0,0%)	77	1 (1,3%)	
≥ 65 Jahre	82	0 (0,0%)	77	4 (5,2%)	
P063					
< 65 Jahre	34	4 (11,8%)	40	1 (2,5%)	
≥ 65 Jahre	27	0 (0,0%)	18	2 (11,1%)	
P073					
< 65 Jahre	42	4 (9,5%)	47	6 (12,8%)	
≥ 65 Jahre	22	2 (9,1%)	18	4 (22,2%)	
<b>Geschlecht</b>					
P010					
Frauen	65	0 (0,0%)	70	1 (1,4%)	
Männer	57	0 (0,0%)	53	1 (1,9%)	
P251					
Frauen	118	0 (0,0%)	131	0 (0,0%)	
Männer	104	0 (0,0%)	89	0 (0,0%)	
P251					
Frauen	12	0 (0,0%)	14	0 (0,0%)	
Männer	7	0 (0,0%)	2	0 (0,0%)	
P063					
Frauen	99	0 (0,0%)	93	2 (2,2%)	
Männer	50	0 (0,0%)	61	3 (4,9%)	
P063					
Frauen	31	0 (0,0%)	29	1 (3,4%)	
Männer	30	4 (13,3%)	29	2 (6,9%)	
P073					
Frauen	40	0 (0,0%)	37	5 (13,5%)	
Männer	24	6 (25,0%)	28	5 (17,9%)	
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR &lt; 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid  b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated  c: P010, P063, P073: Inklusive "Glycemic Rescue"- Phase</p>					

**4.3.1.3.2.2 Schwere kardiovaskuläre Ereignisse**

Wegen der geringen Anzahl der in den Studien P010, P251, P063 und P073 beobachteten schweren kardiovaskulären Ereignisse (Tabelle 4-19) wurden keine post-hoc Analysen nach Geschlecht und Alter durchgeführt.

Tabelle 4-31: Subgruppen, "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	
	Studie	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>	N <sup>b</sup>
<b>Alter</b>				
P010				
< 65 Jahre	104	0 (0,0%)	101	2 (2,0%)
≥ 65 Jahre	18	0 (0,0%)	22	1 (4,5%)
P251				
< 65 Jahre	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)
P251				
< 65 Jahre	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)
P063				
< 65 Jahre	67	2 (3,0%)	77	0 (0,0%)
≥ 65 Jahre	82	1 (1,2%)	77	3 (3,9%)
P063				
< 65 Jahre	34	4 (11,8%)	40	2 (5,0%)
≥ 65 Jahre	27	0 (0,0%)	18	1 (5,6%)
P073				
< 65 Jahre	42	1 (2,4%)	47	3 (6,4%)
≥ 65 Jahre	22	1 (4,5%)	18	1 (5,6%)
<b>Geschlecht</b>				
P010				
Frauen	65	0 (0,0%)	70	2 (2,9%)
Männer	57	0 (0,0%)	53	1 (1,9%)
P251				
Frauen	118	0 (0,0%)	131	0 (0,0%)
Männer	104	0 (0,0%)	89	0 (0,0%)
P251				
Frauen	12	0 (0,0%)	14	0 (0,0%)
Männer	7	0 (0,0%)	2	0 (0,0%)
P063				
Frauen	99	0 (0,0%)	93	1 (1,1%)
Männer	50	3 (6,0%)	61	2 (3,3%)
P063				
Frauen	31	0 (0,0%)	29	1 (3,4%)
Männer	30	4 (13,3%)	29	2 (6,9%)
P073				
Frauen	40	1 (2,5%)	37	1 (2,7%)
Männer	24	1 (4,2%)	28	3 (10,7%)
Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.				
a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid				
b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated				
c: P010, P063, P073: Inklusive "Glycemic Rescue"- Phase				

#### 4.3.1.3.2.3 Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien

Wegen Ereignisfreiheit unter Sitagliptin in einzelnen Subgruppen einzelner Nierenfunktionsstrata wurden die individuellen Patientendaten der vier Studien gepoolt und sodann auf Interaktionen nach Alter und Geschlecht untersucht. Keine dieser Analysen war präspezifiziert. Nur für symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dl fand sich ein Hinweis auf Altersinteraktion (p-Wert für Interaktion  $p=0,06$ ). Dieser Hinweis fand sich nicht für symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl, für schwere Hypoglykämien bzw. für symptomatische Hypoglykämien, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht (Tabelle 4-32).

Für Patienten  $\geq 65$  Jahre mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 100 mg/Tag) war für „Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl (3,9 mmol/dl)“ ein Vergleich der HbA1c-adjustierten Risikoreduktion durch Sitagliptin relativ zu Glipizid bzw. Glimperid möglich.

Tabelle 4-32: Subgruppen, "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf							
Studie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		p-Wert für Heterogenität
	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Hazard Ratio <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert	
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (≤3,9 mmol/l) <sup>c</sup>							
<b>Alter</b>							
P010							
< 65 Jahre	48.522	0	40.684	66	-	-	0,997
≥ 65 Jahre	5.875	1	6.853	13	0,09 [0,01; 0,66]	0,018	
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	43.388	1	41.931	17	0,07 [0,00; 0,93]	0,044	
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	3.286	0	3.582	11	-	-	
P063							
< 65 Jahre	23.205	14	27.889	17	0,86 [0,22; 3,38]	0,830	0,019
≥ 65 Jahre	27.127	3	25.622	38	0,07 [0,01; 0,34]	0,001	
P063							
< 65 Jahre	10.878	1	12.878	19	0,05 [0,01; 0,46]	0,008	-
≥ 65 Jahre	9.730	2	6.472	1	1,57 [0,12; 19,79]	0,728	
P073							
< 65 Jahre	13.683	6	15.254	9	0,99 [0,09; 11,34]	0,991	0,200
≥ 65 Jahre	7.396	1	5.369	7	0,05 [0,00; 2,23]	0,124	
<b>Insgesamt</b>							
< 65 Jahre	96.288	21	96.705	111	0,08 [0,04; 0,17]	< 0,001	0,646
≥ 65 Jahre	96.802	7	89.829	87	0,08 [0,03; 0,20]	< 0,001	
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR &lt; 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid, P251: Glimepirid                      b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten.                      c: Nachweis eines Fingerstick-Blutglukosewertes von ≤70 mg/dl [≤3,9 mmol/l] und ≤50 mg/dl [≤2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen.                      d: Schweres hypoglykämische Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.                      KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation: All Patients as Treated.</p>							

(Fortsetzung)

Tabelle 4-32: Subgruppen, "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf							
Studie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		p-Wert für Heterogenität
	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Hazard Ratio <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert	
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert $\leq 70$ mg/dl ( $\leq 3,9$ mmol/l) <sup>c</sup>							
<b>Geschlecht</b>							
P010							
Männer	26.509	0	28.524	45	-	-	0,996
Frauen	27.888	1	19.013	34	0,03 [0,00; 0,19]	< 0,001	
P251							
Männer	20.295	1	17.006	7	0,28 [0,01; 6,13]	0,421	-
Frauen	23.093	0	24.925	10	-	-	
P251							
Männer	1.412	0	636	3	-	-	-
Frauen	1.874	0	2.946	8	-	-	
P063							
Männer	33.574	11	31.396	25	0,24 [0,06; 1,00]	0,050	0,986
Frauen	16.758	6	22.115	30	0,25 [0,05; 1,14]	0,073	
P063							
Männer	9.811	1	9.738	5	0,26 [0,03; 2,51]	0,243	0,663
Frauen	10.797	2	9.612	15	0,14 [0,03; 0,73]	0,02	
P073							
Männer	12.528	3	11.363	5	0,48 [0,03; 6,50]	0,577	0,731
Frauen	8.551	4	9.260	11	0,23 [0,01; 5,76]	0,372	
<b>Insgesamt</b>							
Männer	104.129	16	98.663	90	0,08 [0,03; 0,18]	< 0,001	0,998
Frauen	88.961	13	87.871	108	0,08 [0,03; 0,18]	< 0,001	
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR <math>\geq 60</math> ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR <math>\geq 50</math> ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR &lt; 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid, P251: Glimperid</p> <p>b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten.</p> <p>c: Nachweis eines Fingerstick-Blutglukosewertes von <math>\leq 70</math> mg/dl [<math>\leq 3,9</math> mmol/l] und <math>\leq 50</math> mg/dl [<math>\leq 2,8</math> mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen.</p> <p>d: Schweres hypoglykämisches Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation: All Patients as Treated.</p>							

(Fortsetzung)

Tabelle 4-32: Subgruppen, "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. (Fortsetzung)

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf							
Studie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		p-Wert für Heterogenität
	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Hazard Ratio <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert	
<b>Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (≤2,8 mmol/l)<sup>c</sup></b>							
<b>Alter</b>							
P010							
< 65 Jahre	48.522	0	40.684	5	-	-	-
≥ 65 Jahre	5.875	0	6.853	4	-	-	-
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	43.388	0	41.931	1	-	-	-
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	3.286	0	3.582	0	-	-	-
P063							
< 65 Jahre	23.205	4	27.889	6	0,83 [0,21; 3,25]	0,791	-
≥ 65 Jahre	27.127	0	25.622	10	-	-	-
P063							
< 65 Jahre	10.878	0	12.878	6	-	-	-
≥ 65 Jahre	9.730	1	6.472	1	0,93 [0,06; 15,42]	0,958	-
P073							
< 65 Jahre	13.683	5	15.254	2	1,99 [0,12; 32,12]	0,628	-
≥ 65 Jahre	7.396	0	5.369	5	-	-	-
<b>Insgesamt</b>							
< 65 Jahre	96.288	9	96.705	19	0,38 [0,14; 1,05]	0,061	0,061
≥ 65 Jahre	96.802	1	89.829	21	0,04 [0,00; 0,34]	0,003	
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR &lt; 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid, P251: Glimperid</p> <p>b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten.</p> <p>c: Nachweis eines Fingerstick-Blutglukosewertes von ≤70 mg/dl [≤3,9 mmol/l] und ≤50 mg/dl [≤2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen.</p> <p>d: Schweres hypoglykämische Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation: All Patients as Treated.</p>							

(Fortsetzung)

Tabelle 4-32: Subgruppen, "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. (Fortsetzung)

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf							
Studie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		p-Wert für Heterogenität
	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Hazard Ratio <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert	
<b>Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (≤2,8 mmol/l)<sup>c</sup></b>							
<b>Geschlecht</b>							
P010							
Männer	26.509	0	28.524	6	-	-	-
Frauen	27.888	0	19.013	3	-	-	-
P251							
Männer	20.295	0	17.006	1	-	-	-
Frauen	23.093	0	24.925	0	-	-	-
P251							
Männer	1.412	0	636	0	-	-	-
Frauen	1.874	0	2.946	0	-	-	-
P063							
Männer	33.574	2	31.396	6	0,30 [0,06; 1,59]	0,157	0,834
Frauen	16.758	2	22.115	10	0,23 [0,05; 1,20]	0,082	
P063							
Männer	9.811	0	9.738	2	-	-	-
Frauen	10.797	1	9.612	5	0,17 [0,02; 1,46]	0,106	-
P073							
Männer	12.528	1	11.363	1	1,08 [0,02; 68,80]	0,972	0,622
Frauen	8.551	4	9.260	6	0,28 [0,01; 7,95]	0,458	
<b>Insgesamt</b>							
Männer	104.129	3	98.663	16	0,16 [0,04; 0,62]	0,008	0,729
Frauen	88.961	7	87.871	24	0,21 [0,07; 0,66]	0,008	
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR &lt; 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid, P251: Glimperid  b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten.  c: Nachweis eines Fingerstick-Blutzuckerwertes von ≤70 mg/dl [≤3,9 mmol/l] und ≤50 mg/dl [≤2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen.  d: Schweres hypoglykämische Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.  KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation: All Patients as Treated.</p>							

(Fortsetzung)

Tabelle 4-32: Subgruppen, "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. (Fortsetzung)

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf							
Studie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		p-Wert für Heterogenität
	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Hazard Ratio <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert	
<b>Schwere hypoglykämische Ereignisse<sup>d</sup></b>							
<b>Alter</b>							
P010							
< 65 Jahre	48.522	0	40.684	3	-	-	-
≥ 65 Jahre	5.875	0	6.853	3	-	-	-
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	43.388	1	41.931	4	0,27 [0,02; 3,21]	0,297	-
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	3.286	0	3.582	0	-	-	-
P063							
< 65 Jahre	23.205	3	27.889	1	6,09 [0,29; 128,41]	0,245	-
≥ 65 Jahre	27.127	0	25.622	8	-	-	-
P063							
< 65 Jahre	10.878	0	12.878	6	-	-	-
≥ 65 Jahre	9.730	0	6.472	1	-	-	-
P073							
< 65 Jahre	13.683	0	15.254	4	-	-	-
≥ 65 Jahre	7.396	0	5.369	4	-	-	-
<b>Insgesamt</b>							
< 65 Jahre	96.288	3	96.705	14	0,20 [0,03; 1,18]	0,075	0,263
≥ 65 Jahre	96.802	1	89.829	20	0,03 [0,00; 0,50]	0,015	
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR &lt; 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid, P251: Glimperid                      b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten.                      c: Nachweis eines Fingerstick-Blutglukosewertes von ≤70 mg/dl [≤ 3,9 mmol/l] und ≤50 mg/dl [≤2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen.                      d: Schweres hypoglykämisches Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.                      KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation: All Patients as Treated.</p>							

(Fortsetzung)

Tabelle 4-32: Subgruppen, "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. (Fortsetzung)

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf							
Studie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		p-Wert für Heterogenität
	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Hazard Ratio <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert	
<b>Schwere hypoglykämische Ereignisse<sup>d</sup></b>							
<b>Geschlecht</b>							
P010							
Männer	26.509	0	28.524	6	-	-	-
Frauen	27.888	0	19.013	0	-	-	-
P251							
Männer	20.295	0	17.006	1	-	-	-
Frauen	23.093	1	24.925	3	0,41 [0,03; 5,89]	0,513	-
P251							
Männer	1.412	0	636	0	-	-	-
Frauen	1.874	0	2.946	0	-	-	-
P063							
Männer	33.574	1	31.396	0	-	-	-
Frauen	16.758	2	22.115	9	0,47 [0,04; 5,38]	0,542	-
P063							
Männer	9.811	0	9.738	0	-	-	-
Frauen	10.797	0	9.612	7	-	-	-
P073							
Männer	12.528	0	11.363	4	-	-	-
Frauen	8.551	0	9.260	4	-	-	-
<b>Insgesamt</b>							
Männer	104.129	1	98.663	11	0,04 [0,00; 0,74]	0,030	0,462
Frauen	88.961	3	87.871	23	0,15 [0,02; 0,98]	0,048	
Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR $\geq$ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR $\geq$ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR $<$ 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.							
a: P010, P063, P073: Glipizid, P251: Glimperid							
b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten.							
c: Nachweis eines Fingerstick-Blutglukosewertes von $\leq$ 70 mg/dl [ $\leq$ 3,9 mmol/l] und $\leq$ 50 mg/dl [ $\leq$ 2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen.							
d: Schweres hypoglykämisches Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.							
KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation: All Patients as Treated.							

(Fortsetzung)

Tabelle 4-32: Subgruppen, "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. (Fortsetzung)

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf							
Studie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		p-Wert für Heterogenität
	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Hazard Ratio <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert	
<b>Symptomatische hypoglykämische Ereignisse, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht</b>							
<b>Alter</b>							
P010							
< 65 Jahre	48.522	15	40.684	133	0,09 [0,05; 0,16]	< 0,001	0,969
≥ 65 Jahre	5.875	2	6.853	22	0,09 [0,02; 0,39]	0,001	
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	43.388	2	41.931	17	0,16 [0,02; 1,25]	0,080	-
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	3.286	0	3.582	16	-	-	-
P063							
< 65 Jahre	23.205	15	27.889	20	0,78 [0,19; 3,22]	0,732	0,014
≥ 65 Jahre	27.127	3	25.622	51	0,05 [0,01; 0,27]	0,001	
P063							
< 65 Jahre	10.878	2	12.878	21	0,11 [0,02; 0,60]	0,011	0,104
≥ 65 Jahre	9.730	2	6.472	1	1,51 [0,11; 21,01]	0,760	
P073							
< 65 Jahre	13.683	6	15.254	9	0,99 [0,09; 11,34]	0,991	0,200
≥ 65 Jahre	7.396	1	5.369	7	0,05 [0,00; 2,23]	0,124	
<b>Insgesamt</b>							
< 65 Jahre	96.288	38	96.705	183	0,12 [0,08; 0,19]	< 0,001	0,425
≥ 65 Jahre	96.802	10	89.829	114	0,08 [0,04; 0,20]	< 0,001	
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR &lt; 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glimepirid, P251: Glimperid                      b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten.                      c: Nachweis eines Fingerstick-Blutglukosewertes von ≤70 mg/dl [≤ 3,9 mmol/l] und ≤50 mg/dl [≤2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen.                      d: Schweres hypoglykämische Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.                      KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation: All Patients as Treated.</p>							

(Fortsetzung)

Tabelle 4-32: Subgruppen, "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. (Fortsetzung)

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf							
Studie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		p-Wert für Heterogenität
	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Tage insgesamt N	Tage mit Ereignis n	Hazard Ratio <sup>b</sup> [95 %-KI]	p-Wert	
<b>Symptomatische hypoglykämische Ereignisse, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht</b>							
<b>Geschlecht</b>							
P010							
Männer	26.509	4	28.524	80	0,06 [0,02; 0,15]	< 0,001	0,207
Frauen	27.888	13	19.013	75	0,12 [0,07; 0,22]	< 0,001	
P251							
Männer	20.295	1	17.006	7	0,27 [0,01; 5,89]	0,402	0,691
Frauen	23.093	1	24.925	10	0,12 [0,01; 1,79]	0,123	
P251							
Männer	1.412	0	636	8	-	-	-
Frauen	1.874	0	2.946	8	-	-	
P063							
Männer	33.574	12	31.396	34	0,21 [0,05; 0,92]	0,038	0,892
Frauen	16.758	6	22.115	37	0,18 [0,04; 0,89]	0,036	
P063							
Männer	9.811	2	9.738	6	0,46 [0,07; 3,01]	0,417	0,354
Frauen	10.797	2	9.612	16	0,14 [0,02; 0,79]	0,027	
P073							
Männer	12.528	3	11.363	5	0,48 [0,03; 6,50]	0,577	0,731
Frauen	8.551	4	9.260	11	0,23 [0,01; 5,76]	0,372	
<b>Insgesamt</b>							
Männer	104.129	22	98.663	140	0,10 [0,05; 0,19]	< 0,001	0,670
Frauen	88.961	26	87.871	157	0,12 [0,07; 0,20]	< 0,001	
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR <math>\geq</math> 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR <math>\geq</math> 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR &lt; 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid, P251: Glimperid  b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung sowie für Alter und Geschlecht. Die Breite des Konfidenzintervalls berücksichtigt die statistische Abhängigkeit der Beobachtungseinheiten (Tage) innerhalb jedes Patienten.  c: Nachweis eines Fingerstick-Blutglukosewertes von <math>\leq</math>70 mg/dl [<math>\leq</math> 3,9 mmol/l] und <math>\leq</math>50 mg/dl [<math>\leq</math> 2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen.  d: Schweres hypoglykämische Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.  KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation: All Patients as Treated.</p>							

#### **4.3.1.3.2.4 Veränderung des Körpergewichts**

Daten nach Geschlecht und Alter für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ wurden aus post-hoc durchgeführten Analysen gewonnen. Tabelle 4-33 fasst die Ergebnisse zur Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert für den Vergleich von Sitagliptin und Sulfonylharnstoff nach Alter und Geschlecht zusammen und zeigen die zugehörigen Meta-Analysen. Für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ zeigen sich weder für das Merkmal Alter noch Geschlecht unterschiedliche Behandlungseffekte.

Tabelle 4-33: Subgruppen, "Veränderung des Körpergewichts" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Körpergewichts (in Kilogramm)	Sitagliptin			Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>			Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>
	N <sup>b</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Mittelwertdifferenz <sup>c</sup> [95 %-KI]
<b>Studie</b>							
<b>Alter</b>							
P010							
< 65 Jahre	26	81,3 (16,5)	80,4 (15,5)	20	81,1 (16,4)	83,5 (19,0)	-3,2 [0,7; 5,7]
≥ 65 Jahre	4	81,5 (16,4)	82,7 (16,8)	2	87,5 (18,3)	78,7 (8,1)	7,7 [-43,3; 27,9]
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	191	77,0 (14,6)	76,9 (13,7)	187	75,4 (16,4)	76,0 (15,9)	-0,7 [-1,3; -0,1]
P251							
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	14	74,9 (21,6)	75,7 (21,5)	16	76,0 (17,5)	77,9 (17,8)	-1,2 [-2,9; 0,5]
P063							
< 65 Jahre	47	68,3 (15,5)	68,6 (15,5)	57	73,0 (18,7)	74,5 (18,1)	-1,4 [-2,6; -0,2]
≥ 65 Jahre	55	68,6 (15,7)	68,2 (15,0)	51	67,5 (12,0)	68,8 (11,9)	-1,7 [-2,8; -0,5]
P063							
< 65 Jahre	21	70,7 (18,0)	69,3 (15,6)	25	72,6 (15,8)	73,7 (16,3)	-2,6 [-5,1; -0,1]
≥ 65 Jahre	20	69,0 (10,5)	67,2 (10,6)	15	68,4 (12,9)	68,8 (11,9)	-2,2 [-5,1; 0,6]
P073							
< 65 Jahre	28	74,3 (16,6)	74,0 (16,8)	33	68,4 (14,8)	69,1 (13,2)	-0,6 [-2,8; 1,6]
≥ 65 Jahre	17	67,3 (14,4)	67,0 (14,5)	8	62,9 (8,8)	65,4 (11,4)	-2,4 [-6,0; 1,3]
<b>Geschlecht</b>							
P010							
Frauen	16	79,0 (18,1)	79,0 (17,2)	6	77,3 (17,5)	78,3 (16,5)	-0,8 [-2,0; 3,6]
Männer	14	84,0 (13,8)	82,7 (13,5)	16	83,4 (16,0)	84,8 (19,0)	-2,9 [-1,5; 7,3]
P251							
Frauen	100	71,4 (12,4)	71,1 (11,7)	109	71,3 (13,7)	71,9 (13,5)	-1,0 [-1,7; 0,2]
Männer	91	83,2 (14,3)	83,3 (13,0)	78	81,2 (18,1)	81,8 (17,2)	-0,4 [-1,3; 0,5]
P251							
Frauen	9	65,7 (18,6)	67,1 (19,4)	14	73,2 (16,8)	74,8 (16,5)	-0,3 [-2,4; 1,9]
Männer	5	91,5 (16,9)	91,2 (16,8)	2	95,2 (10,1)	99,5 (12,3)	-4,3 [-10,2; 1,6]
P063				0,1667			
Frauen	38	61,4 (13,8)	61,8 (13,4)	44	63,7 (11,6)	65,9 (11,9)	-1,9 [-3,2; -0,5]
Männer	64	72,6 (15,1)	72,3 (14,9)	64	75,0 (17,1)	75,9 (16,7)	-1,3 [-2,4; -0,2]
P063							
Frauen	21	65,3 (13,3)	63,2 (10,5)	21	65,1 (15,3)	66,2 (14,9)	-3,2 [-5,7; -0,6]
Männer	20	74,6 (14,8)	73,6 (14,1)	19	77,6 (11,2)	78,1 (12,2)	-1,9 [-4,5; 0,7]
P073							
Frauen	19	63,5 (11,5)	63,1 (11,8)	18	61,2 (9,3)	63,1 (9,4)	-2,1 [-4,9; 0,7]
Männer	26	77,6 (16,4)	77,4 (16,4)	23	72,1 (15,2)	72,5 (13,7)	-0,2 [-2,6; 2,3]
Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.							
a: P010, P063, P073: Glipizid, P251: Glimperid							
b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated, vor Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie; Anzahl Patienten für die Werte zum Studienbeginn und zum Studienende vorlagen							
c: adjustierte Werte (Least-Square mean) aus ANCOVA Model.							
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: Kovarianzanalyse							

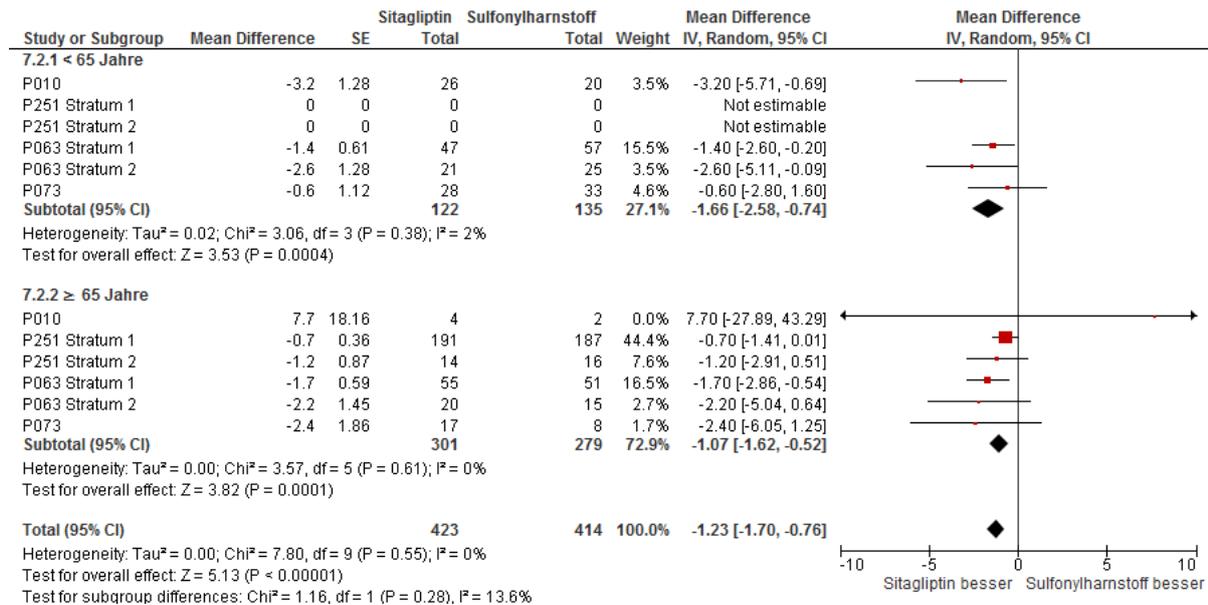


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für „Veränderung des Körpergewichts“ nach Alter (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode)

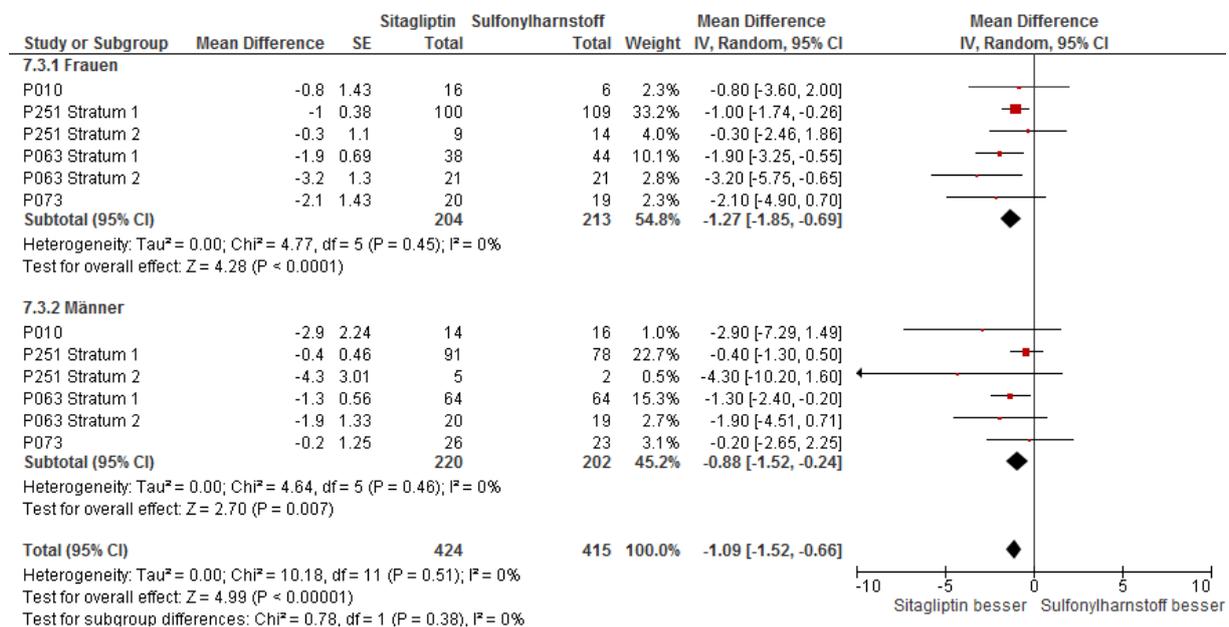


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für „Veränderung des Körpergewichts“ nach Geschlecht (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode)

#### **4.3.1.3.2.5 Sonstige unerwünschte Ereignisse**

Daten nach Geschlecht und Alter für den Endpunkt „Sonstige unerwünschte Ereignisse“ wurden aus post-hoc durchgeführten Analysen gewonnen.

Tabelle 4-34 fasst die Ergebnisse für den Vergleich von Sitagliptin und Sulfonylharnstoff nach Alter und Geschlecht zusammen. Abbildung 4-18 bis

Abbildung 4-23 zeigen die zugehörigen Meta-Analysen. Für das Merkmal „Alter“ gibt es einen Hinweis auf unterschiedliche Effekte bei „Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis“. Alle anderen Subgruppenanalysen für Alter und Geschlecht ergaben keinen Hinweis auf unterschiedliche Effekte.

Tabelle 4-34: Subgruppen, "Sonstige unerwünschte Nebenwirkungen" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sonstige unerwünschte Ereignisse	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>
<b>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</b>						
<b>Alter</b>						
P010						
< 65 Jahre	104	91 (87,5%)	101	81 (80,2%)	1,09 [0,97; 1,23]	0,155
≥ 65 Jahre	18	13 (72,2%)	22	15 (68,2%)	1,06 [0,71; 1,59]	0,781
P251						
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	222	111 (50,0%)	220	105 (47,7%)	1,05 [0,87; 1,27]	0,633
P251						
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	19	7 (36,8%)	16	10 (62,5%)	0,59 [0,29; 1,19]	0,130
P063						
< 65 Jahre	67	52 (77,6%)	77	55 (71,4%)	1,09 [0,90; 1,32]	0,592
≥ 65 Jahre	82	59 (72,0%)	77	58 (75,3%)	0,77 [0,41; 1,46]	0,630
P063						
< 65 Jahre	34	21 (61,8%)	40	32 (80,0%)	1,06 [0,88; 1,28]	0,083
≥ 65 Jahre	27	16 (59,3%)	18	11 (61,1%)	0,97 [0,60; 1,57]	0,901
P073						
< 65 Jahre	42	36 (85,7%)	47	38 (80,9%)	1,06 [0,88; 1,28]	0,541
≥ 65 Jahre	22	18 (81,8%)	18	16 (88,9%)	0,92 [0,71; 1,19]	0,533
<b>Geschlecht</b>						
P010						
Frauen	57	51 (89,5%)	53	41 (77,4%)	1,16 [0,98; 1,37]	0,086
Männer	65	53 (81,5%)	70	55 (78,6%)	1,04 [0,88; 1,23]	0,667
P251						
Frauen	118	64 (54,2%)	131	60 (45,8%)	1,18 [0,92; 1,52]	0,184
Männer	104	47 (45,2%)	89	45 (50,6%)	0,89 [0,67; 1,20]	0,457
P251						
Frauen	12	5 (41,7%)	14	8 (57,1%)	0,73 [0,32; 1,64]	0,431
Männer	7	2 (28,6%)	2	2 (100,0%)	0,29 [0,09; 0,92]	0,167
P063						
Frauen	50	41 (82,0%)	61	52 (85,2%)	0,96 [0,81; 1,14]	0,644
Männer	99	70 (70,7%)	93	61 (65,6%)	1,08 [0,89; 1,31]	0,050
P063						
Frauen	30	19 (63,3%)	29	20 (69,0%)	0,92 [0,64; 1,32]	0,648
Männer	31	18 (58,1%)	29	23 (79,3%)	0,73 [0,51; 1,04]	0,077
P073						
Frauen	24	18 (75,0%)	28	26 (92,9%)	0,81 [0,63; 1,04]	0,075
Männer	40	36 (90,0%)	37	28 (75,7%)	1,19 [0,96; 1,47]	0,094
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR &lt; 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid                      b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated                      c: Inklusive "Glycemic Rescue"-Phase                      d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.                      e: Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von &lt; 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi2-Test                      KI : Konfidenzintervall</p>						

(Fortsetzung)

Tabelle 4-34: Subgruppen, "Sonstige unerwünschte Nebenwirkungen" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Sonstige unerwünschte Ereignisse	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschter Ereignisse</b>						
<b>Alter</b>						
P010						
< 65 Jahre	104	9 (8,7%)	101	15 (14,9%)	0,58 [0,27; 1,27]	0,168
≥ 65 Jahre	18	3 (16,7%)	22	4 (18,2%)	0,92 [0,23; 3,58]	1,000
P251						
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	222	6 (2,7%)	220	6 (2,7%)	0,99 [0,32; 3,03]	0,987
P251						
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	19	1 (5,3%)	16	0 (0,0%)	6,31 [0,12; 322,63]	1,000
P063						
< 65 Jahre	67	13 (19,4%)	77	8 (10,4%)	1,87 [0,82; 4,23]	0,126
≥ 65 Jahre	82	14 (17,1%)	77	17 (22,1%)	0,77 [0,41; 1,46]	0,426
P063						
< 65 Jahre	34	8 (23,5%)	40	10 (25,0%)	0,94 [0,42; 2,11]	0,883
≥ 65 Jahre	27	4 (14,8%)	18	3 (16,7%)	0,89 [0,23; 3,51]	1,000
P073						
< 65 Jahre	42	17 (40,5%)	47	19 (40,4%)	1,00 [0,60; 1,66]	0,996
≥ 65 Jahre	22	6 (27,3%)	18	7 (38,9%)	0,70 [0,29; 1,72]	0,435
<b>Geschlecht</b>						
P010						
Frauen	57	2 (3,5%)	53	8 (15,1%)	0,23 [0,05; 1,05]	0,047
Männer	65	10 (15,4%)	70	11 (15,7%)	0,98 [0,45; 2,15]	0,958
P251						
Frauen	118	1 (0,8%)	131	3 (2,3%)	0,40 [0,06; 2,90]	0,624
Männer	104	5 (4,8%)	89	3 (3,4%)	1,43 [0,35; 5,80]	0,728
P251						
Frauen	12	1 (8,3%)	14	0 (0,0%)	8,73 [0,17; 445,08]	0,462
Männer	7	0 (0,0%)	2	0 (0,0%)	-	-
P063						
Frauen	50	12 (24,0%)	61	9 (14,8%)	1,63 [0,75; 3,55]	0,216
Männer	99	15 (15,2%)	93	16 (17,2%)	0,88 [0,46; 1,68]	0,699
P063						
Frauen	30	1 (3,3%)	29	7 (24,1%)	0,14 [0,02; 1,05]	0,026
Männer	31	11 (35,5%)	29	6 (20,7%)	1,72 [0,73; 4,04]	0,204
P073						
Frauen	24	6 (25,0%)	28	14 (50,0%)	0,50 [0,23; 1,10]	0,065
Männer	40	17 (42,5%)	37	12 (32,4%)	1,43 [0,77; 2,64]	0,244
Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.						
a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid						
b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated						
c: Inklusive "Glycemic Rescue"-Phase						
d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.						
e: Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von < 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi2-Test						
KI: Konfidenzintervall						

(Fortsetzung)

Tabelle 4-34: Subgruppen, "Sonstige unerwünschte Nebenwirkungen" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Sonstige unerwünschte Ereignisse	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	
	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>	N <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%) <sup>c</sup>	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio <sup>d</sup> [95 %-KI]	p-Wert <sup>e</sup>
<b>Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis</b>						
<b>Alter</b>						
P010						
< 65 Jahre	104	5 (4,8%)	101	11 (10,9%)	0,44 [0,16; 1,23]	0,105
≥ 65 Jahre	18	0 (0,0%)	22	2 (9,1%)	0,15 [0,01; 2,60]	0,492
P251						
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	222	3 (1,4%)	220	4 (1,8%)	0,74 [0,17; 3,28]	0,723
P251						
< 65 Jahre	-	-	-	-	-	-
≥ 65 Jahre	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	-	-
P063						
< 65 Jahre	67	4 (6,0%)	77	1 (1,3%)	4,60 [0,53; 40,13]	0,184
≥ 65 Jahre	82	5 (6,1%)	77	10 (13,0%)	0,47 [0,17; 1,31]	0,137
P063						
< 65 Jahre	34	5 (14,7%)	40	5 (12,5%)	1,18 [0,37; 3,72]	0,782
≥ 65 Jahre	27	2 (7,4%)	18	2 (11,1%)	0,67 [0,10; 4,31]	1,000
P073						
< 65 Jahre	42	4 (9,5%)	47	6 (12,8%)	0,75 [0,23; 2,46]	0,142
≥ 65 Jahre	22	3 (13,6%)	18	3 (16,7%)	0,82 [0,19; 3,57]	1,000
<b>Geschlecht</b>						
P010						
Frauen	57	2 (3,5%)	53	9 (17,0%)	0,21 [0,05; 0,91]	0,025
Männer	65	3 (4,6%)	70	4 (5,7%)	0,81 [0,19; 3,47]	1,000
P251						
Frauen	118	1 (0,8%)	131	2 (1,5%)	0,57 [0,06; 5,51]	1,000
Männer	104	1 (1,0%)	89	0 (0,0%)	6,40 [0,13; 326,23]	1,000
P251						
Frauen	12	0 (0,0%)	14	0 (0,0%)	-	-
Männer	7	0 (0,0%)	2	0 (0,0%)	-	-
P063						
Frauen	50	3 (6,0%)	61	4 (6,6%)	0,92 [0,21; 3,90]	1,000
Männer	99	6 (6,1%)	93	7 (7,5%)	0,81 [0,28; 2,31]	0,686
P063						
Frauen	30	1 (3,3%)	29	4 (13,8%)	0,24 [0,03; 2,04]	0,195
Männer	31	6 (19,4%)	29	3 (10,3%)	1,87 [0,51; 6,80]	0,474
P073						
Frauen	24	0 (0,0%)	28	3 (10,7%)	0,14 [0,01; 1,47]	0,240
Männer	40	7 (17,5%)	37	6 (16,2%)	1,08 [0,40; 2,92]	0,881
<p>Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR &lt; 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.</p> <p>a: P010, P063, P073: Glipizid; P251: Glimperid                      b: P010, P063, P073, P251: All Patients as Treated                      c: Inklusive "Glycemic Rescue"-Phase                      d: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.                      e: Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von &lt; 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi2-Test                      KI : Konfidenzintervall</p>						

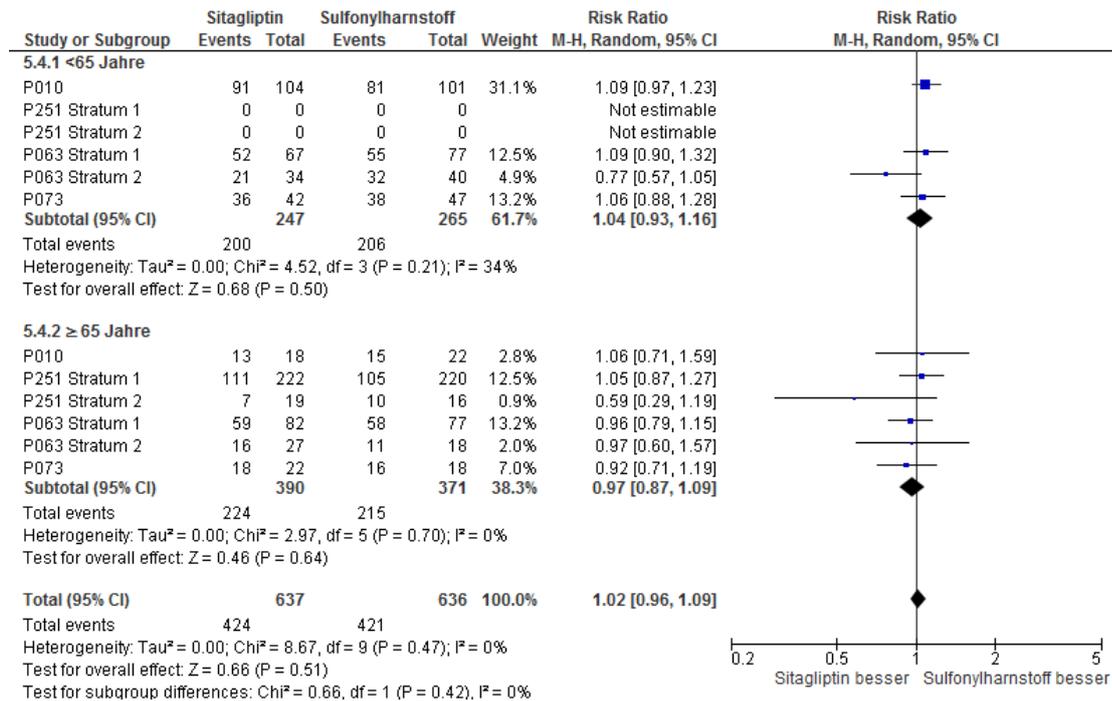


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

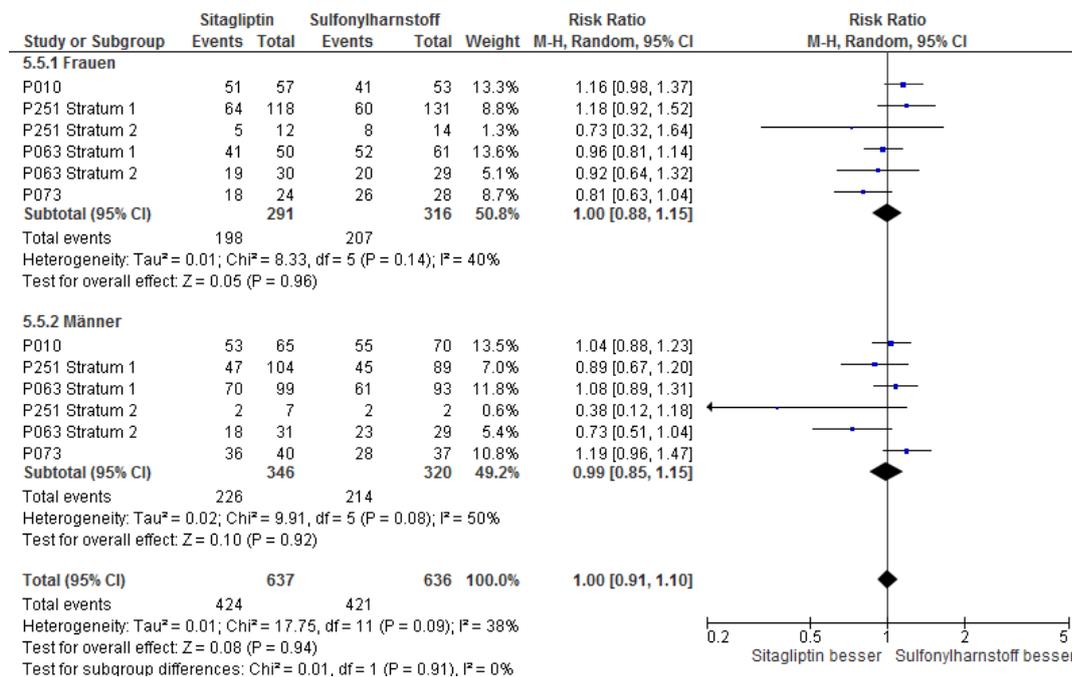


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

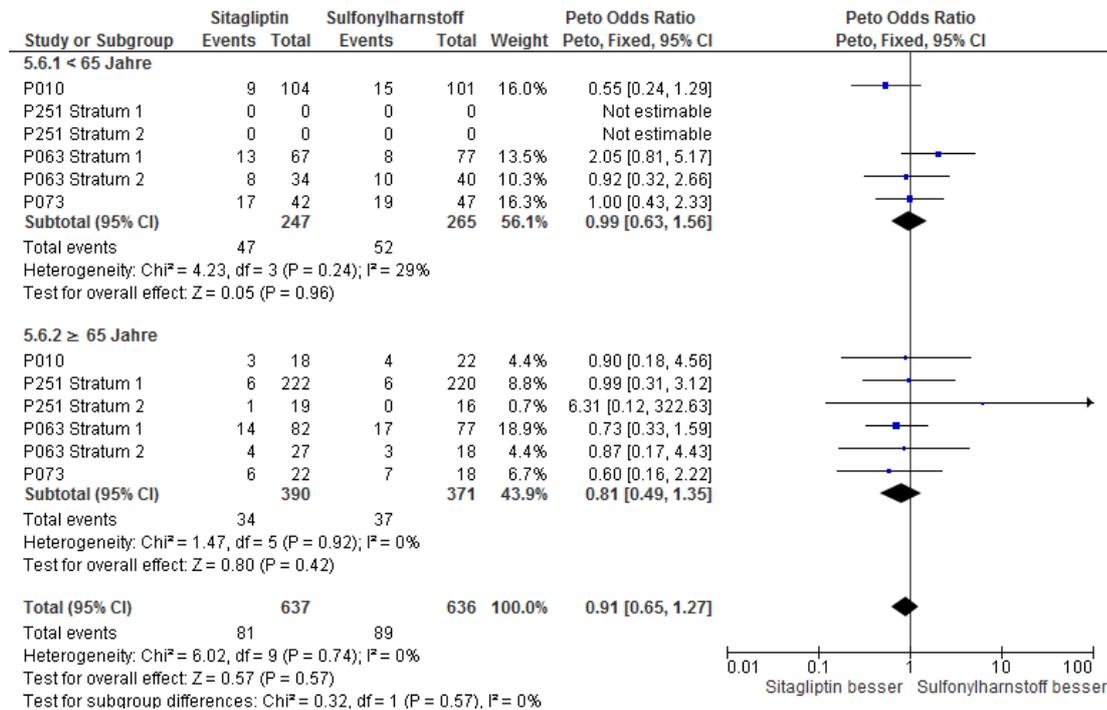


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach Alter (Peto Odds Ratio, Peto-Modell)

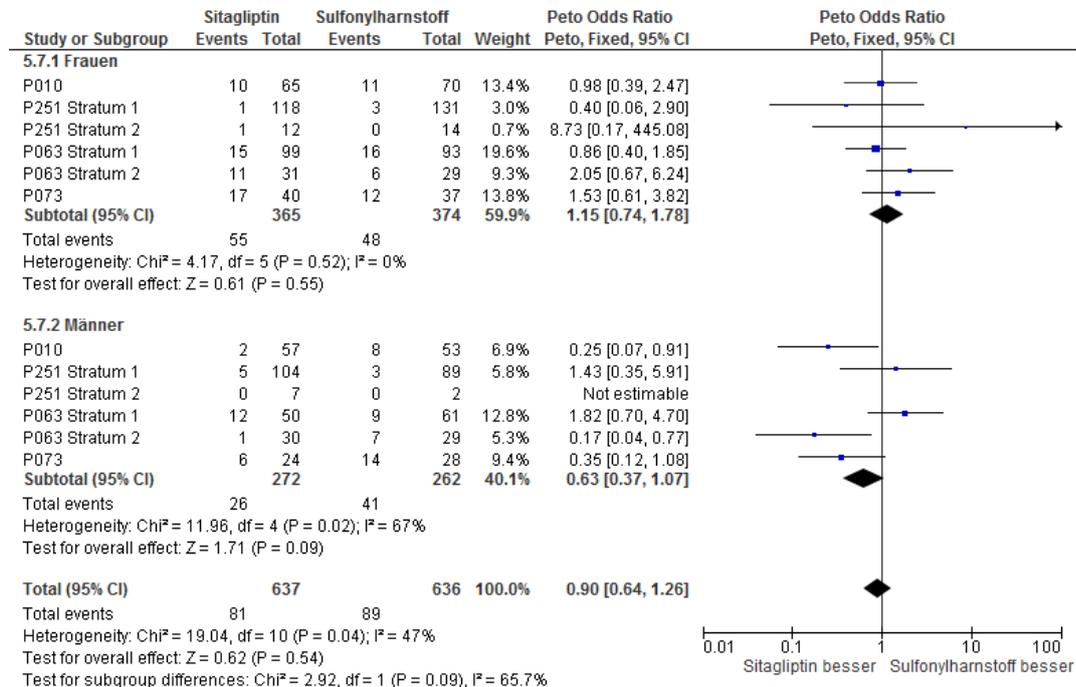


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach Geschlecht (Peto Odds Ratio, Peto-Modell)

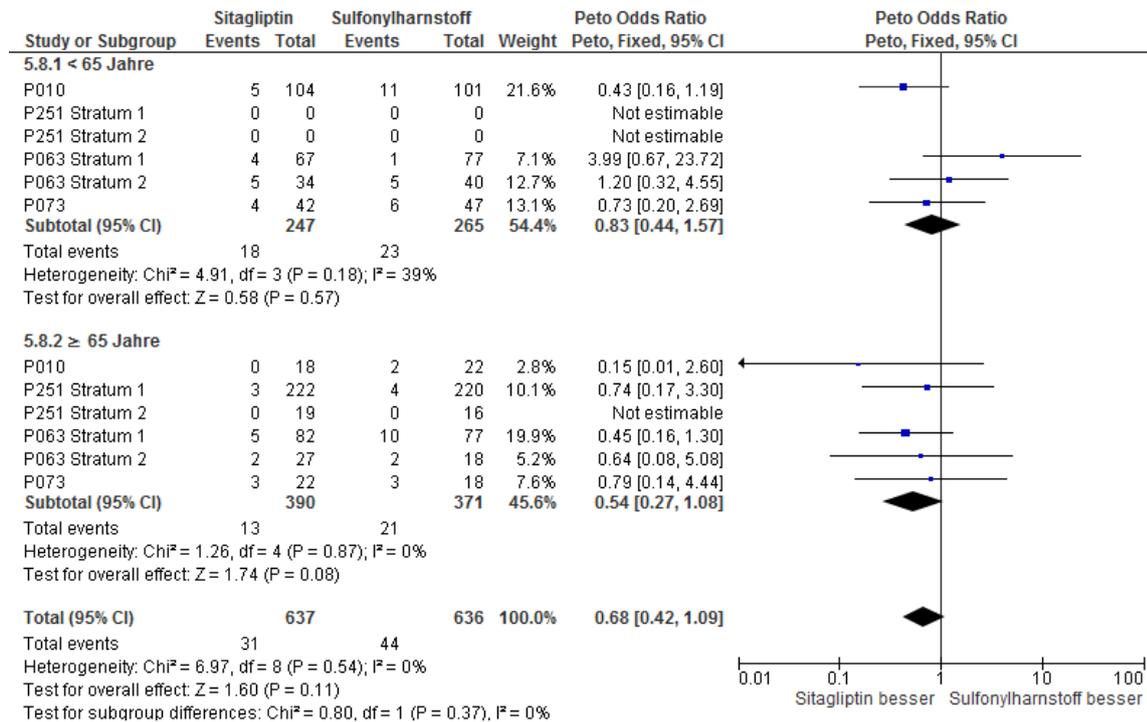


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für „Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ nach Alter (Peto Odds Ratio, Peto-Modell)

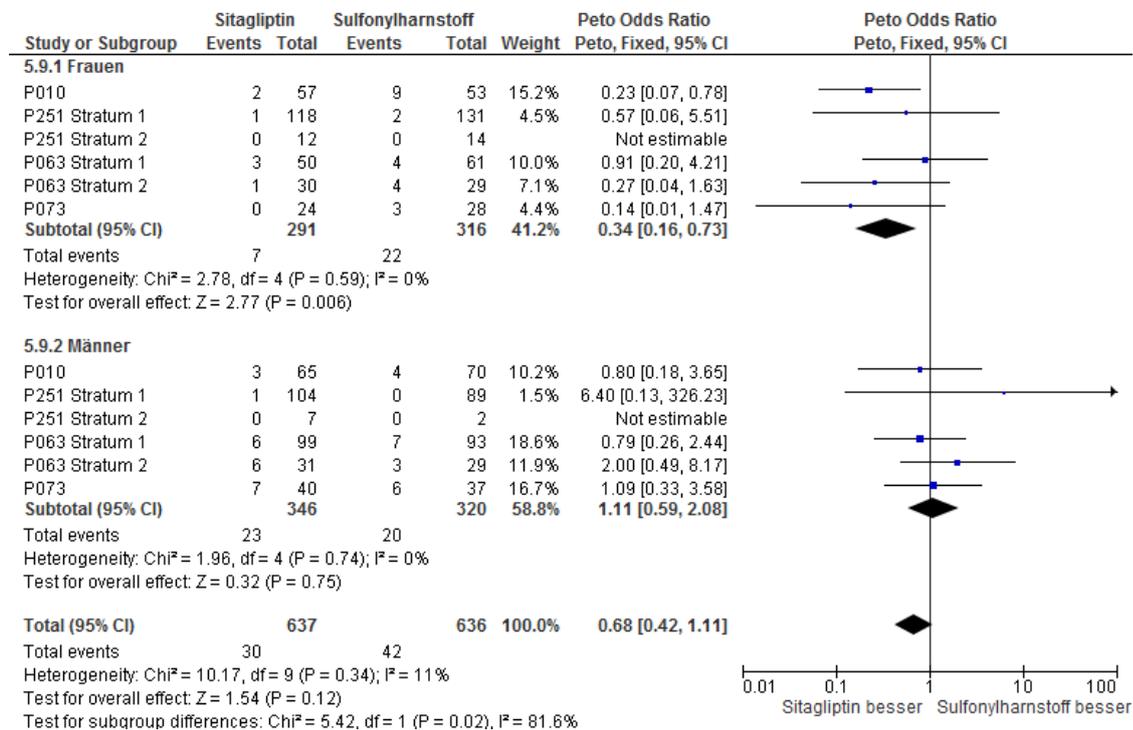


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für „Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ nach Geschlecht (Peto Odds Ratio, Peto-Modell)

#### **4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

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

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

Die Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen von vier aktiv-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden klinischen Studien der Evidenzstufe 1b (P010, P251, P063 und P073). Insgesamt wurden in den vier Studien 1273 erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen am HbA1c-Wert) unter Diät und Bewegung alleine eingeschlossen. Die randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase dauerte in der Studie P010 für die in dieser Nutzenbewertung relevante Studienpopulation insgesamt 106 Wochen, während sie in den Studien P063 und P073 54 Wochen bzw. in der Studie P251 30 Wochen betrug. In der Studie P251 wurde eine Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu einer Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff Glimperid untersucht. In den drei Zulassungsstudien (P010, P063 und P073) wurde eine Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu einer Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid untersucht. Zum Stellenwert von Glipizid in diesem Bestandsmarktverfahren verweisen wir auf Kapitel 3A inklusive der dortigen Anlagen.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten bzw. deren metaanalytische Zusammenfassung können Tabelle 4-35 entnommen werden.

Tabelle 4-35: Übersicht der Ergebnisse des direkten Vergleichs zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

Monotherapie		Sitagliptin		Sulfonylharnstoff		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>b</sup>	
		Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	p-Wert	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	p-Wert
<b>Mortalität</b>									
Gesamt mortalität	P010	122	0 (0,0%)	123	2 (1,6%)	0,14 [0,01; 2,18]	0,16	0,49 [0,23; 1,03]	0,06
	P251 Stratum 1	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)				
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)				
	P063 Stratum 1	149	0 (0,0%)	154	5 (3,2%)				
	P063 Stratum 2	61	4 (6,6%)	58	3 (5,2%)				
P073	64	6 (9,4%)	65	10 (15,4%)	0,75 [0,32; 1,76]	0,50			
<b>Morbidität</b>									
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	P010	122	0 (0,0%)	123	3 (2,4%)	0,13 [0,01; 1,30]	0,08	0,69 [0,29; 1,60]	0,38
	P251 Stratum 1	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)				
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)				
	P063 Stratum 1	149	3 (2,0%)	154	3 (1,9%)				
	P063 Stratum 2	61	4 (6,6%)	58	3 (5,2%)				
	P073	64	2 (3,1%)	65	4 (6,2%)	0,83 [0,27; 2,54]	0,75		
<b>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien<sup>d</sup></b>		<b>Tage insgesamt</b>	<b>Tage mit Ereignis</b>	<b>Tage insgesamt</b>	<b>Tage mit Ereignis</b>	<b>Harzard Ratio [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Harzard Ratio [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	P010	54397	1	47537	79	0,02 [0,01; 0,09]	<0,001	0,08 [0,04; 0,15]	< 0,001
	P251 Stratum 1	43388	1	41931	17				
	P251 Stratum 2	3286	0	3582	11				
	P063 Stratum 1	50332	17	53511	55				
	P063 Stratum 2	20608	3	19350	20				
	P073	21079	7	20623	16	0,22 [0,06; 0,75]	0,015		
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	P010	54397	0	47537	9	-	-	0,19 [0,08; 0,45]	< 0,001
	P251 Stratum 1	43388	0	41931	1				
	P251 Stratum 2	3286	0	3582	0				
	P063 Stratum 1	50332	4	53511	16				
	P063 Stratum 2	20608	1	19350	7				
	P073	21079	5	20623	7	0,26 [0,05; 1,29]	0,099		
Schwere hypoglykämische Ereignisse	P010	54397	0	47537	6	0,08 [0,01; 0,95]	0,045	0,09 [0,02; 0,44]	0,003
	P251 Stratum 1	43388	1	41931	4				
	P251 Stratum 2	3286	0	3582	0				
	P063 Stratum 1	50332	3	53511	9				
	P063 Stratum 2	20608	0	19350	7				
	P073	21079	0	20623	8	-	-		
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt	P010	54397	17	47537	155	0,10 [0,06; 0,15]	< 0,001	0,11 [0,08; 0,17]	< 0,001
	P251 Stratum 1	43388	2	41931	17				
	P251 Stratum 2	3286	0	3582	16				
	P063 Stratum 1	50332	18	53511	71				
	P063 Stratum 2	20608	4	19350	22				
	P073	21079	7	20623	16	0,25 [0,08; 0,82]	0,022		
<b>Veränderung des Körpergewichts</b>		<b>Gesamt N</b>	<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>Gesamt N</b>	<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>Mittelwertdifferenz [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Mittelwertdifferenz z [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Veränderung zum Ausgangswert in kg	P010	30	-0,6 (3,1)	22	1,3 (6,1)	-0,79 [-1,47; -0,11]	0,02	-1,29 [-1,85; -0,73]	<0,001
	P251 Stratum 1	191	-0,2 (3,2)	187	0,6 (2,9)				
	P251 Stratum 2	14	0,8 (2,2)	16	1,9 (2,2)				
	P063 Stratum 1	102	0,0 (3,0)	108	1,4 (3,3)				
	P063 Stratum 2	41	-1,6 (5,1)	40	0,8 (3,3)				
	P073	45	-0,3 (4,1)	41	1,1 (4,5)	-1,85 [-3,30; -0,39]	0,01		
<b>Sonstige unerwünschte Ereignisse</b>		<b>Gesamt N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Gesamt N</b>	<b>n (%)</b>	<b>Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio<sup>c</sup> [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio<sup>c</sup> [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Unerwünschte Ereignisse gesamt	P010	122	104 (85,2%)	123	96 (78,0%)	1,08 [0,98; 1,19]	0,14	1,01 [0,93; 1,10]	0,77
	P251 Stratum 1	222	111 (50,0%)	220	105 (47,7%)				
	P251 Stratum 2	19	7 (36,8%)	16	10 (62,5%)				
	P063 Stratum 1	149	111 (74,5%)	154	113 (73,4%)				
	P063 Stratum 2	61	37 (60,7%)	58	43 (74,1%)				
	P073	64	54 (84,4%)	65	54 (83,1%)	0,93 [0,75; 1,16]	0,53		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	P010	122	12 (9,8%)	123	19 (15,4%)	0,70 [0,37; 1,31]	0,27	0,90 [0,64; 1,26]	0,52
	P251 Stratum 1	222	6 (2,7%)	220	6 (2,7%)				
	P251 Stratum 2	19	1 (5,3%)	16	0 (0,0%)				
	P063 Stratum 1	149	27 (18,1%)	154	25 (16,2%)				
	P063 Stratum 2	61	12 (19,7%)	58	13 (22,4%)				
	P073	64	23 (35,9%)	65	26 (40,0%)	0,85 [0,49; 1,47]	0,55		
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	P010	122	5 (4,1%)	123	13 (10,6%)	0,47 [0,21; 1,05]	0,07	0,69 [0,43; 1,10]	0,12
	P251 Stratum 1	222	3 (1,4%)	220	4 (1,8%)				
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)				
	P063 Stratum 1	149	9 (6,0%)	154	11 (7,1%)				
	P063 Stratum 2	61	7 (11,5%)	58	7 (12,1%)				
	P073	64	7 (10,9%)	65	9 (13,8%)	0,85 [0,40; 1,81]	0,67		

a: Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.

b: Nierenstatusübergreifende Auswertung

c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1% in mindestens einer Zelle.

d: Unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten im gesamten Zeitverlauf.

Studiendauer: P010: 106 Wochen; P251: 30 Wochen; P063: 54 Wochen; P073: 54 Wochen

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignissen; kg: Kilogramm; eGFR = Glomeruläre Filtrationsrate

### *Gesamtmortalität*

Unabhängig vom Nierenstatus ist über bis zu zwei Jahre bezüglich inzidenter Todesfälle ein numerischer Vorteil von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff sichtbar. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 50mg/Tag) zeigt sich sogar ein statistisch signifikanter Effekt (Peto Odds Ratio 0,14; 95%-KI [0,02; 0,80]; p=0,03) zugunsten von Sitagliptin. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt eine numerisch geringere Gesamtmortalität unter Sitagliptin (p=0,06).

### *Schwere kardiovaskuläre Ereignisse*

In der zweijährigen Studie P010 treten numerisch weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff auf (Peto Odds Ratio 0,13; 95%-KI [0,01; 1,30]; p=0,08). Dieser Unterschied ist bei den kürzeren Studien P251, P063 und P073 nicht erkennbar. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt für den Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin.

### *Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf*

Unabhängig vom Nierenstatus treten unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff deutlich weniger symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl bzw.  $\leq 50$  mg/dl einschließlich schwerer Hypoglykämien auf. Die nierenstatusübergreifende Zusammenfassung ergibt für jeden dieser Endpunkte einen statistisch hochsignifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin.

### *Veränderung des Körpergewichts*

In den adipösen bzw. prä-adipösen Studienpopulationen P010 (BMI=31 kg/m<sup>2</sup>), P251 (BMI=30 kg/m<sup>2</sup>), P063 (BMI=27 kg/m<sup>2</sup>) und P073 (BMI=27 kg/m<sup>2</sup>) zeigt sich eine geringere Körpergewichtszunahme unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin.

### *Sonstige unerwünschte Ereignisse*

In keinem Nierenfunktionsstadium zeigt sich unter Sitagliptin im Vergleich zum Sulfonylharnstoff ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse oder Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate bestätigt dies.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

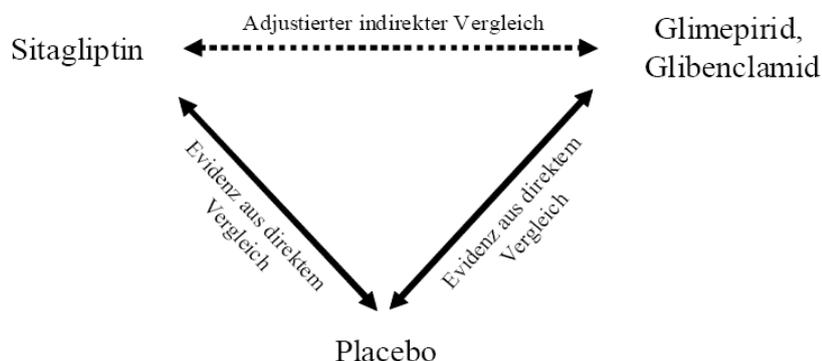
Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie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

Im vorliegenden Dossier wurden primär direkt vergleichende Studien betrachtet, da diese eine höhere Aussagekraft und Ergebnissicherheit besitzen. Um die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin gegenüber den Sulfonylharnstoffen als Monotherapie bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker unzureichend senken, zu untersuchen, wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt:



Die Kriterien für den Studieneinschluss in den indirekten Vergleich (Tabelle 4-36) wurden dabei entsprechend der Kriterien für den Studieneinschluss in den direkten Vergleich (Tabelle

4-1) gewählt. Die European Medicines Agency empfiehlt für placebo-kontrollierte Studien allerdings eine Maximalstudiendauer von maximal 24 Wochen (European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2012). Somit würde eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen als Einschlusskriterium für placebo-kontrollierte Studien für den indirekten Vergleich faktisch nur 24-Wochenstudien zulassen. Daher wurde für den indirekten Vergleich eine Studiendauer  $\geq 16$  Wochen festgelegt und in einer Sensitivitätsanalyse die Robustheit der Ergebnisse für Studien  $\geq 24$  Wochen geprüft.

Tabelle 4-36: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss in den indirekten Vergleich

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken
E2	Prüfintervention: Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff, Anwendung entsprechend Zulassung
E3	Vergleichsintervention: Plazebo
E4	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Zielgrößen: Mortalität, symptomatische Hypoglykämien, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, 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

**4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers: Sitagliptin vs. Plazebo**

Tabelle 4-37: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers für einen adjustierten indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P010	ja	abgeschlossen	Basisstudie 12 Wochen Extensions- phasen 40 bzw. 52 Wochen	- Sitagliptin 5; 12,5; 25 oder 50mg BID/100mg QD - Glipizid 5mg/d (Aufdosierung bis 20mg/d) - Plazebo
P014	ja	abgeschlossen	12 Wochen	- Sitagliptin 25; 50 oder 100mg QD; 50mg BID - Plazebo
P021	ja	abgeschlossen	Phase A: 24 Wochen Phase B: 80 Wochen	<b>Phase A:</b> - Sitagliptin 100; 200mg QD - Plazebo <b>Phase B:</b> - Sitagliptin 100; 200mg QD
P023	ja	abgeschlossen	Phase A: 18 Wochen Phase B: 36 Wochen	<b>Phase A:</b> - Sitagliptin 100, 200mg QD - Plazebo <b>Phase B:</b> - Sitagliptin 100, 200mg QD - Pioglitazon 30mg QD
P028	ja	abgeschlossen	Phase A: 12 Wochen Phase B: 42 Wochen	<b>Phase A:</b> - Sitagliptin 25; 50mg QD - Plazebo <b>Phase B:</b> - Sitagliptin 25; 50mg QD - Glipizid 5mg/d (Aufdosierung bis

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				20mg/d)
P036	ja	abgeschlossen	Phase A: 24 Wochen Phase B: 30 Wochen Phase C: 50 Wochen	- Sitagliptin 100 mg QD - Metformin 500 mg BID - Metformin 1000 mg BID - Sitagliptin/Metformin 50/500 mg BID - Sitagliptin/Metformin 50/1000 mg BID. - Plazebo  Nicht-randomisierte Open-Label-Kohorte:  Ko-Administration von Sitagliptin/Metformin 50/1000 mg BID
P040	ja	abgeschlossen	18 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
P043	nein	abgeschlossen	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
P044	nein	abgeschlossen	12 Wochen	- Sitagliptin 25; 50; 100; 200mg QD - Plazebo
P045	nein	abgeschlossen	4 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Sitagliptin 50mg BID - Plazebo
P047	ja	abgeschlossen	24 Wochen	- Sitagliptin 50mg oder 100mg QD - Plazebo
P049	ja	abgeschlossen	24 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Metformin 1.000mg BID
P054	nein	abgeschlossen	12 Wochen	- Sitagliptin 50mg QD - Voglibose 0,2mg TID

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P059	nein	abgeschlossen	6 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
P063	ja	abgeschlossen	54 Wochen	- Sitagliptin 25mg oder 50mg QD - Glipizid 2,5mg/d (Aufdosierung bis 20mg/d)
P068	nein	abgeschlossen	Phase A: 12 Wochen Phase B: 28 Wochen	- Sitagliptin/Metformin: Phase A: Sitagliptin 100 mg QD + Plazebo (Pioglitazone) . Phase B: Sitagliptin/Metformin Fixdosiskombination (50/500 mg BID - 50/1000 mg BID) + Plazebo (Pioglitazon) - Pioglitazon Phase A: Pioglitazon (15 mg QD – 30 mg QD) + Plazebo (Sitagliptin). Phase B: Pioglitazon 45 mg QD + Plazebo (Sitagliptin / Metformin)
P073	ja	abgeschlossen	54 Wochen	- Sitagliptin 25mg QD - Glipizid 2,5mg/d (Aufdosierung bis 20mg/d)
P121	nein	abgeschlossen, Studienbericht wird erstellt	24 Wochen	- Sitagliptin 50 mg + Metformin 500 mg BID - Sitagliptin 50 mg + Metformin 850 mg BID - Metformin 500 mg BID - Metformin 850 mg BID - Sitagliptin 100 mg QD - Plazebo

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P136	nein	laufend	24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD + Plazebo</li> <li>- Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD + Metformin 500 mg QD</li> <li>- Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD + Metformin 250 mg BID</li> </ul>
P158	nein	abgeschlossen	24 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sitagliptin 100 mg QD</li> <li>- Sitagliptin 100 mg QD + Metformin</li> <li>- Individuelle Standardbehandlung, jedoch Behandlung mit einem DPP-4-Hemmer ausgeschlossen</li> </ul>
P251	nein	abgeschlossen Studienbericht wird erstellt	30 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sitagliptin 50; 100mg QD</li> <li>- Glimeperide 1-6mg QD</li> </ul>
P262†	nein	abgeschlossen	31 Tage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sitagliptin 100 mg QD mit oder ohne Metformin</li> <li>- Sulfonylharnstoff (individuelle Dosierung nach Bedarf) mit oder ohne Metformin</li> </ul>
P263†	nein	abgeschlossen	31 Tage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sitagliptin 100 mg QD mit oder ohne Metformin</li> <li>- Sulfonylharnstoff (individuelle Dosierung nach Bedarf) mit oder ohne Metformin</li> </ul>
†Die Studien P262 und P263 haben das gleiche Design, wurden aber unter verschiedenen Protokollen in unterschiedlichen Ländern durchgeführt.				
<b>Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war</b>				
069-00	nein	abgeschlossen	12 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sitagliptin 100mg</li> <li>- Metformin</li> </ul>

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
071-00	nein	abgeschlossen	24 Wochen	- Sitagliptin 100mg - Plazebo
075-00	nein	abgeschlossen	2 Tage	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
087-00	nein	abgebrochen	Einzeldosis	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
091-00	nein	laufend	16 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Metformin 850mg BID - Sitagliptin 100mg QD + Metformin 850mg BID
092-00	nein	abgeschlossen	6 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
093-00	nein	laufend	12 Monate	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
097-00	nein	abgeschlossen	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
099-00	nein	abgeschlossen	4 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD
101-00	nein	abgeschlossen	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
107-00	nein	abgeschlossen	22 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Metformin 500mg BID - Sitagliptin 100mg QD+ Metformin 500mg BID - Plazebo
114-00	nein	abgeschlossen	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
117-00	nein	abgeschlossen	4 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD
119-00	nein	abgeschlossen	6 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Metformin 1000mg BID - Sitagliptin 100mg QD+

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				Metformin 1000mg BID - Plazebo
159-00	nein	laufend	8 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
171-00	nein	abgeschlossen	16 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Glutamin 15 oder 30g - Sitagliptin 100mg QD + Glutamine 15g - Diät ohne Pharmakotherapie
172-00	nein	abgeschlossen	4 Wochen	- Metformin 850 mg BID (7 Tage) mit Sitagliptin oder Plazebo an Tag 5 und 8 - 14 Tage Auswaschphase - Metformin 850mg BID oder Plazebo (7 Tage) mit Sitagliptin oder Plazebo an Tag 5 und 8
175-00	nein	abgeschlossen	4 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
186-00	nein	abgebrochen	24 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
187-00	nein	abgeschlossen	18 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD
188-00	nein	laufend	18 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
200-00	nein	abgeschlossen	8 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
205-00	nein	laufend	24 Monate	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
206-00	nein	laufend	12 Monate	- Sitagliptin 100mg, Dosisreduktion auf 50mg bzw. 25mg
207-00	nein	abgebrochen	10 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				- Glimepiride 1mg/d
208-00	nein	abgebrochen	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
210-00	nein	laufend	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Tocilizumab - Plazebo oder Plazebo aber ohne körperlicher Aktivität
264-00	nein	laufend	104 Wochen	- Sitagliptin 50-100mg QD - Glimepiride 0,5-6,0mg QD
268-00	nein	laufend	44 Monate	- Sitagliptin 100mg QD - Metformin 1000mg BID - Plazebo
270-00	nein	abgeschlossen	24 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
271-00	nein	laufend	52 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
273-00	nein	laufend	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
276-00	nein	abgeschlossen	20 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
308-00	nein	laufend	6 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
309-00	nein	laufend	12 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
316-00	nein	laufend	6 Wochen	- Sitagliptin 100mg QD - Plazebo
327-00	nein	laufend	1 Woche	- Sitagliptin 100mg QD
335-00	nein	laufend	12 Woche	- Sitagliptin 100mg QD

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
405-00	nein	abgeschlossen	10 Tage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sitagliptin 50-100mg QD + Lispro falls erforderlich</li> <li>- Sitagliptin 50-100mg QD + Glargin + Lispro falls erforderlich</li> <li>- Basis Bolus Regime mit Glargin und Lispro</li> </ul>
406-00	nein	laufend	16 Wochen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sitagliptin 100mg QD</li> <li>- Plazebo</li> </ul>

Stand der Information: 01.02.2013

Tabelle 4-38: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
P010	<b>E6:</b> Studiendauer ist zu kurz
P014	<b>E6:</b> Studiendauer ist zu kurz
P028	<b>E6:</b> Studiendauer ist zu kurz
P043	<b>E6:</b> Studiendauer ist zu kurz
P044	<b>E6:</b> Studiendauer ist zu kurz
P045	<b>E6:</b> Studiendauer ist zu kurz
P049	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Metformin durchgeführt. Entspricht nicht der gesuchten Vergleichstherapie
P054	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Voglibose durchgeführt. Entspricht nicht der gesuchten Vergleichstherapie
P059	<b>E6:</b> Studiendauer ist zu kurz
P063	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Glipizid durchgeführt. Entspricht nicht der gesuchten Vergleichstherapie
P068	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Pioglitazon durchgeführt. Entspricht nicht der gesuchten Vergleichstherapie
P073	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Glipizid durchgeführt. Entspricht nicht der gesuchten Vergleichstherapie
P121	<b>E8:</b> Studienbericht wird derzeit erstellt
P136	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
P158	<b>E3:</b> Studie wurde gegen eine „Individuelle Standardbehandlung“ durchgeführt. Entspricht nicht der gesuchten Vergleichstherapie
P251	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Glimепirid durchgeführt. Entspricht nicht der gesuchten Vergleichstherapie
P262	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Sulfonylharnstoff durchgeführt. Entspricht nicht der gesuchten Vergleichstherapie
P263	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Sulfonylharnstoff durchgeführt. Entspricht nicht der gesuchten Vergleichstherapie
<b>Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war</b>	
069-00	<b>E4:</b> Primärer Endpunkt ist Sekretion und Wirkung des Inkretin-Hormons. Entspricht nicht der Definition einer patientenrelevanten Zielgröße des vorliegenden Dossiers <b>E6:</b> Studiendauer ist zu kurz
071-00	<b>E4:</b> Primärer Endpunkte sind Insulinsensitivität und Betazellfunktion. Entspricht nicht der Definition einer patientenrelevanten Zielgröße des vorliegenden Dossiers
075-00	<b>E6:</b> Studiendauer ist zu kurz
087-00	<b>E7:</b> Die Studie wurde abgebrochen.
091-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
092-00	<b>E6:</b> Studiendauer ist zu kurz
093-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
097-00	<b>E6:</b> Studiendauer ist zu kurz
099-00	<b>E5:</b> Keine randomisierte Studie
101-00	<b>E6:</b> Studiendauer ist zu kurz
107-00	<b>E6:</b> Behandlungsdauer ist zu kurz (4-Perioden-Crossover-Design mit je 6 Tagen Behandlungsdauer gefolgt von einer 4-wöchigen Wash-out-Periode)
114-00	<b>E6:</b> Studiendauer ist zu kurz
117-00	<b>E5:</b> Keine randomisierte Studie
119-00	<b>E6:</b> Studiendauer ist zu kurz
159-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
171-00	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Glutamin bzw. Diät ohne Pharmakotherapie durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
172-00	<b>E6:</b> Studiendauer ist zu kurz
175-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
186-00	<b>E7:</b> Die Studie wurde abgebrochen
187-00	<b>E1:</b> Studie wurde bei Gesunden durchgeführt.
188-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
200-00	<b>E1:</b> Studie wurde bei Typ 1 Diabetes durchgeführt
205-00	<b>E1:</b> Studie wurde bei zystischer Fibrose induziertem Diabetes durchgeführt <b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
206-00	<b>E1:</b> Studie wurde bei Diabetes nach Nierentransplantation durchgeführt <b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
207-00	<b>E7:</b> Die Studie wurde abgebrochen
208-00	<b>E1:</b> Studie wurde bei Patienten mit milder stabiler Hyperglykämie durchgeführt <b>E7:</b> Die Studie wurde abgebrochen
210-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
264-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
268-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
270-00	<b>E1:</b> Studie wurde bei Patienten mit HIV Infektion durchgeführt
271-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
273-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
276-00	<b>E1:</b> Studie wurde bei Typ 1 Diabetes durchgeführt
308-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
309-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
316-00	<b>E7:</b> Die Studie ist noch nicht abgeschlossen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
327-00	E7: Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
335-00	E7: Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
405-00	E3: Studie wurde gegen Insulin durchgeführt. Entspricht nicht der gesuchten Vergleichstherapie
406-00	E7: Die Studie ist noch nicht abgeschlossen

#### 4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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 „Sitagliptin vs. Plazebo“ wurden am 25.02.2013 mit Stichtag 01.02.2013 durchgeführt. Die Recherchen „Sulfonylharnstoff vs. Plazebo“ wurden mit Stichtag 01.02.2013 am 22.02.2013 in EMBASE und MEDLINE und am 27.02.2013 in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.

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

#### 4.3.2.1.1.3

##### Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche: Sitagliptin vs. Plazebo

Es wurden 7 relevante Publikationen zu 5 randomisierten kontrollierten Studien gefunden. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen sind unter Angabe des Ausschlussgrundes im Anhang 4-C aufgelistet.

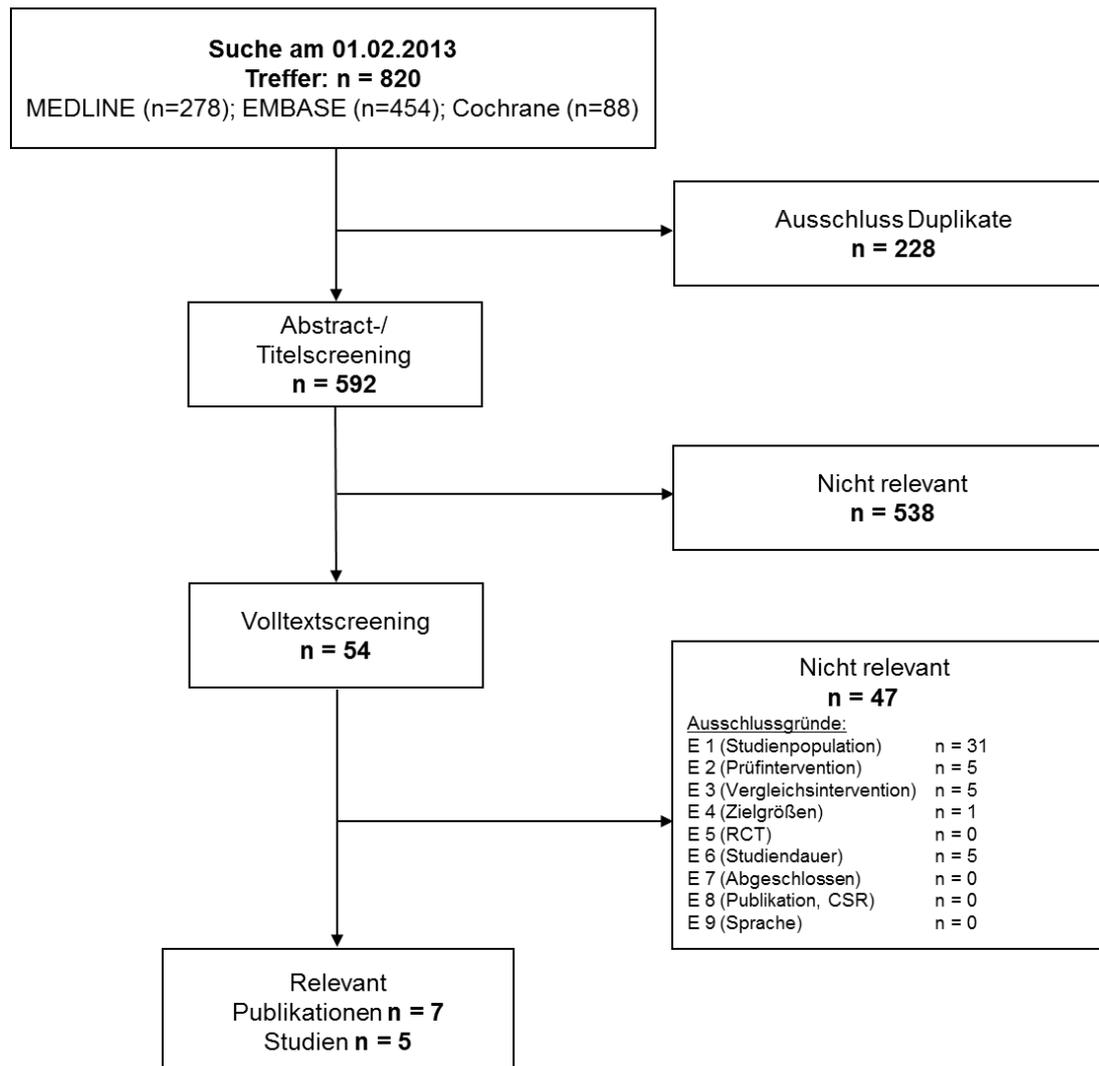


Abbildung 4-24: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien Sitagliptin vs. Plazebo für einen indirekten Vergleich

##### Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche: Sulfonylharnstoff vs. Plazebo

Es wurden 7 relevante Publikationen zu 7 randomisierten kontrollierten Studien gefunden. Die hier als relevant identifizierte Publikation von Coniff (Coniff et al., 1995) beschreibt eine

Studie mit dem Erstgenerations-Sulfonylharnstoff Tolbutamid. Da im Rahmen einer geplanten Sensitivitätsanalyse jedoch nur Zweitgenerations-Sulfonylharnstoffe berücksichtigt werden, werden die Ergebnisse dieser Studie nicht berichtet bzw. für den indirekten Vergleich herangezogen. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen sind unter Angabe des Ausschlussgrundes im Anhang 4-C aufgelistet.

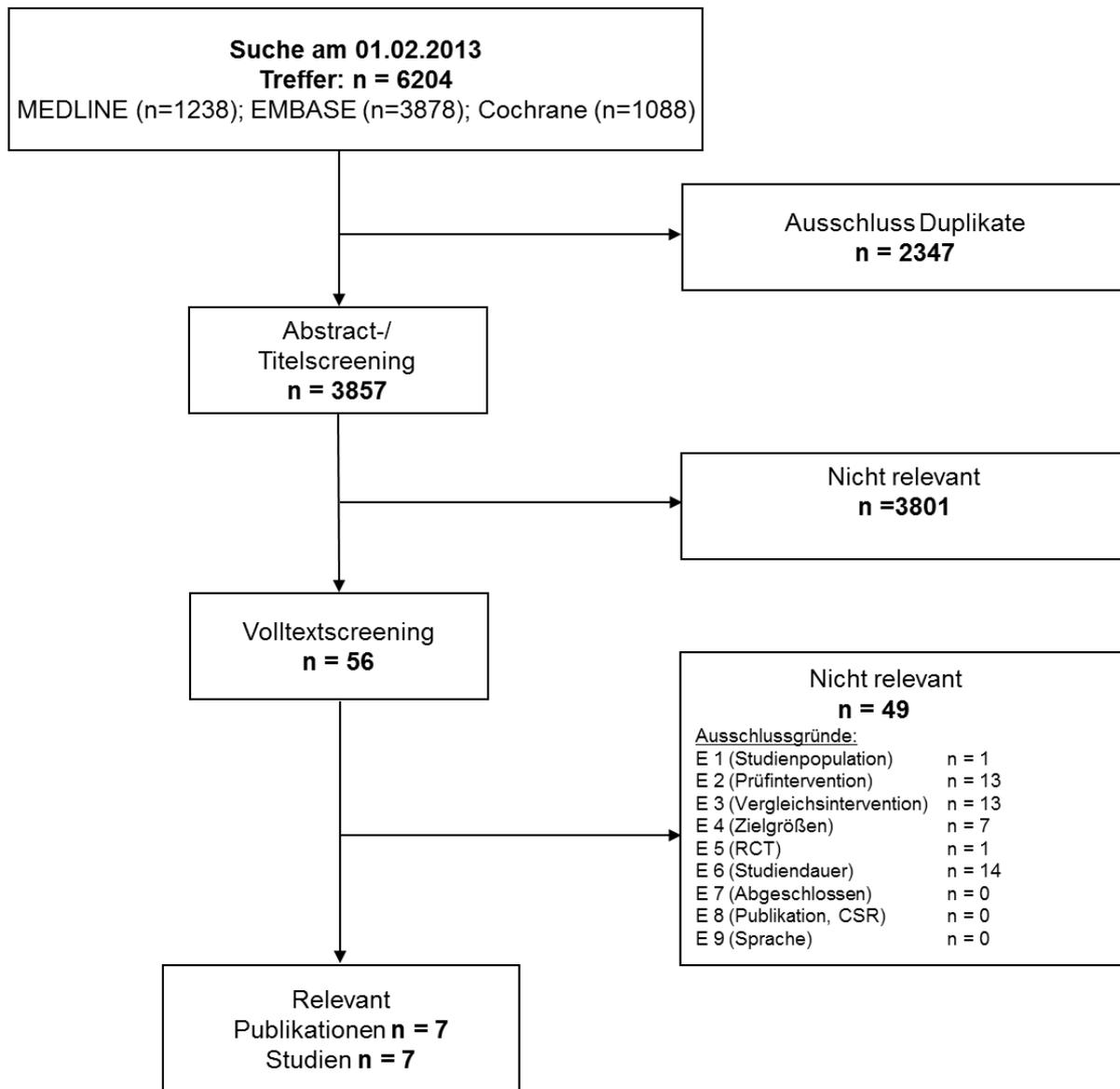


Abbildung 4-25: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien Sulfonylharnstoff vs. Plazebo für einen indirekten Vergleich

#### 4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche in Studienregistern

Die Suche erfolgte im Studienregister [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal ICTRP. Eine Suche im Studienregister [clinicalstudyresults.org](http://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 Recherchen zu Sitagliptin und Sulfonylharnstoffen wurden am 01.02.2013 durchgeführt. Die jeweilige Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B dokumentiert.

#### Ergebnis der Studienregistersuche: Sitagliptin vs. Plazebo

Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Sitagliptin vs. Plazebo für einen indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
P021	<b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00087516?term=NCT00087516&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00087516?term=NCT00087516&amp;rank=1</a>	ja	ja
P023	<b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094757?term=Sitagliptin+and+023&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094757?term=Sitagliptin+and+023&amp;rank=1</a>	ja	ja
P036	<b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103857?term=NCT00103857&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103857?term=NCT00103857&amp;rank=1</a>	ja	ja
P040	<b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289848?term=Sitagliptin+and+040&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289848?term=Sitagliptin+and+040&amp;rank=1</a>	ja	ja
P047	<b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00305604?term=NCT00305604&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00305604?term=NCT00305604&amp;rank=1</a>	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			

#### Ergebnis der Studienregistersuche: Sulfonylharnstoff vs. Plazebo

Tabelle 4-40: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Sulfonylharnstoff vs. Plazebo für einen indirekten Vergleich

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

**4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-41: Resultierender Studienpool für indirekten Vergleich

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Studien Sitagliptin vs. Plazebo</b>						
P021 <sup>d</sup>	ja	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00087516?term=NCT00087516&amp;rank=1">clinicaltrials.gov http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00087516?term=NCT00087516&amp;rank=1</a>	ja Aschner et al., 2006
P023	ja	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094757?term=Sitagliptin+and+023&amp;rank=1">clinicaltrials.gov http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094757?term=Sitagliptin+and+023&amp;rank=1</a>	ja Raz et al., 2006
P036 <sup>d</sup>	ja	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103857?term=NCT00103857&amp;rank=1">clinicaltrials.gov http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00103857?term=NCT00103857&amp;rank=1</a>	ja Goldstein et al., 2007; Williams-Herman et al., 2009; Williams-Herman et al., 2010
P040	ja	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289848?term=Sitagliptin+and+040&amp;rank=1">clinicaltrials.gov http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289848?term=Sitagliptin+and+040&amp;rank=1</a>	ja Mohan et al., 2009
P047 <sup>d</sup>	ja	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	<a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00305604?term=NCT00305604&amp;rank=1">clinicaltrials.gov http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00305604?term=NCT00305604&amp;rank=1</a>	ja Barzilai et al., 2011
<b>Studien Sulfonylharnstoff vs. Plazebo</b>						
Garber	nein	nein	ja	nein	kein Registereintrag	ja Garber et al., 2002 SPC (US) GLUCOVANCE
Hoffmann & Spengler <sup>d</sup>	nein	nein	ja	nein	kein Registereintrag	ja Hoffman & Spengler, 1994
Johnston <sup>d</sup>	nein	nein	ja	nein	kein Registereintrag	ja Johnston et al., 1998
Kovacevic <sup>d</sup>	nein	nein	ja	nein	kein Registereintrag	ja Kovacevic et al., 1997
Schade	nein	nein	ja	nein		ja

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
					kein Registereintrag	Schade et al., 1998 SPC (US) AMARYL
Segal <sup>d</sup>	nein	nein	ja	nein	kein Registereintrag	ja Segal et al., 1997

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.

d: Studienpool der Sensitivitätsanalyse (Mindeststudiendauer von 24 Wochen) berücksichtigt.

#### 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.*

Das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien sind in den nachfolgenden Tabellen beschrieben. Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F hinterlegt.

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

Tabelle 4-42: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für indirekten Vergleich – Sitagliptin vs. Plazebo

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
	RCT (doppel-blind, einfach verblindet, offen, parallel, cross-over, etc)	Relevante Charakteristika	Zahl der randomisierten Patienten	Ggfs run in; Behandlung; Nachbehandlung		Patientenrelevante Endpunkte
<b>P 021</b>	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert - multizentrisch	Männliche und weibliche Patienten ( $\geq 18$ und $\leq 75$ Jahre) mit Typ 2 Diabetes und unzureichend eingestelltem Blutzucker	3 Behandlungsarme Plazebo (n=253) Sitagliptin 100mg QD (n=238) Sitagliptin 200mg QD (n=250)	Einfach verblindete placebo-run in Phase: Randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase: 24 Wochen Phase B: 80 Wochen (separates Protokoll)	111 Studienzentren davon: U.S. (56) Europa (16) Sonstige: (39) Studienzeitraum:	<u>Primärer Endpunkt</u> Veränderung des HbA1c Wertes im Vergleich zu Plazebo nach 24 Wochen Sicherheit und Verträglichkeit nach 24 Wochen <u>Weitere Endpunkte (Auswahl):</u> Plasma Glukose Profil nach standard meal challenge
<b>P 023</b>	- RCT - doppelblind - parallel - placebo-kontrolliert	Männliche und weibliche Patienten ( $\geq 18$ und $\leq 75$ Jahre) mit Typ 2 Diabetes und unzureichend eingestelltem Blutzucker	3 Behandlungsarme Plazebo (n=110) Sitagliptin 100mg QD (n=205) Sitagliptin 200mg QD (n=206)	Einfach verblindete placebo run in Phase: Randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase: 18 Wochen	114 Studienzentren davon: U.S. (60) Europa: (37) Sonstige (17) Studienzeitraum: 10/2004 – 08/2005	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c Wertes im Vergleich zu Plazebo nach 18 Wochen Sicherheit und Verträglichkeit nach 18 Wochen <u>Weitere Endpunkte (Auswahl)</u> Veränderung FPG im Vergleich zu Plazebo Blutzucker Notfallbehandlung
<b>P 036</b>	- RCT - doppelblind - parallel - placebo- und aktivkontrolliert - faktoriell	Männliche und weibliche Patienten ( $\geq 18$ und $\leq 78$ Jahre) mit Typ 2 Diabetes und unzureichend eingestelltem Blutzucker	7 Behandlungsarme Plazebo (n=176) Sitagliptin 100mg QD (n=179) Metformin 500mg BID (n=182) Metformin 1000mg BID (n=182) Sitagliptin 50mg BID + Metformin 500mg BID (n=190) Sitagliptin 50mg BID + Metformin 1000mg BID (n=182) Sitagliptin 50mg BID + Metformin 1000mg BID OLC	Einfach verblindete placebo run in Phase: 2 Wochen Randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase: 24 Wochen	140 Studienzentren, davon: U.S. (89) Europa: 18 Sonstige: 33 Studienzeitraum: 04/2005 – 07/2006	<u>Primärer Endpunkt</u> Veränderung des HbA1c Wertes von Sitagliptin + Metformin vs. Sitagliptin Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin + Metformin

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

			(n=117)			
<b>P 040</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebo-kontrolliert</li> </ul>	Männliche und weibliche Patienten $\geq 18$ Jahre mit Typ 2 Diabetes und unzureichend eingestelltem Blutzucker	2 Behandlungsarme Plazebo (n=178) Sitagliptin 100mg QD (n=352)	Einfach verblindete placebo-run in Phase: 2 Wochen  Randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase: 18 Wochen	28 Studienzentren, davon China (9) Indien (9) Korea (10) Studienzeitraum: 04/2006 – 03/2007	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c Wertes im Vergleich zu Plazebo nach 18 Wochen  Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin  <u>Weitere Endpunkte (Auswahl)</u> Veränderung des FPG-Wertes im Vergleich zu Plazebo nach 18 Wochen  Post-prandialer Blutzucker nach Standard 2h meal challenge
<b>P 047</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebo-kontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	Männliche und weibliche Patienten $\geq 65$ Jahre mit Typ 2 Diabetes und unzureichend eingestelltem Blutzucker	2 Behandlungsarme Plazebo (n=104) Sitagliptin 100mg QD (n=102)	Einfach verblindete placebo-run in Phase: 2 Wochen  Randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase: 24 Wochen	60 Studienzentren, davon: U.S. (60) Studienzeitraum: 03/2006 – 03/2008	<u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c Wertes im Vergleich zu Plazebo nach 18 Wochen  Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin  <u>Weitere Endpunkte (Auswahl)</u> Veränderung des FPG Wertes im Vergleich zu Plazebo nach 24 Wochen  Post-prandialer Blutzucker nach Standard 2h meal challenge
Quellen: Studienreports CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047						

Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien für indirekten Vergleich – Sulfonylharnstoff vs. Plazebo

Studie	Studiendesign	Population	Intervention	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
	RCT (doppel-blind, einfach verblindet, offen, parallel, cross-over, etc	relevante Charakteristika	Zahl der randomisierten Patienten	ggfs run in; Behandlung; Nachbehandlung		Patientenrelevante Endpunkte
<b>Garber</b>	- RCT - doppelblind - parallel - placebo- und aktivkontrolliert - multizentrisch	Männliche und weibliche Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker	5 Behandlungsarme Plazebo (n=161) Glyburide 2,5mg (n=161) Metformin 500mg (n=161) Glyburide 1,25mg + Metformin 250mg (n=158) Glyburide 2,5mg + Metformin 500mg (n=165)	Einfach verblindete placebo-run in Phase: 2 Wochen Randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase: 20 Wochen	158 Studienzentren in den USA keine Angaben zum Studienzeitraum verfügbar	<u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> Veränderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und Studienende nach 20 Wochen <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> Veränderung des Nüchternblutzuckers im Serum (FPG), postprandiale Glukosekonzentration (PPG, 2-Stunden Wert), Nüchtern- und 2 Stunden-Insulin und Körpergewicht zwischen Studienbeginn und Studienende nach 20 Wochen <u>Sicherheit und Verträglichkeit:</u> Anzahl unerwünschter Ereignisse, hypoglykämischer Ereignisse und Veränderung von Laborparametern

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

<p><b>Hoffmann &amp; Spengler</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- einfach- und doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebo- und aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	<p>Männliche und weibliche Patienten (35 – 70 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker</p>	<p>3 Behandlungsarme                  Plazebo (n=32)                  Acarbose 300mg (n=32)                  Glibenclamide; 3,5-7mg, mean = 4,3mg (n=32)</p>	<p>Screening Periode: 6 Wochen max.                  Randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase: 24 Wochen</p>	<p>4 Studienzentren in Deutschland                  Keine Angaben zum Studienzeitraum verfügbar</p>	<p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u>                  Veränderung der postprandialen Insulins zwischen Studienbeginn und Studienende nach 20 Wochen  <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u>                  Veränderung des HbA1c, Blutzuckers, Nüchtern-Insulin und Uringlukose Konzentration</p>
<p><b>Johnston</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebo-kontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	<p>Männliche und weibliche Patienten (≥ 60 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker</p>	<p>4 Behandlungsarme                  Plazebo (n = 101)                  Glibenclamid QD; 1,25 – 20 mg/Tag (n = 104)                  Miglitol 25 mg TID (n = 102)                  Miglitol 50 mg TID (n = 104)</p>	<p>Screening Periode: 2 Wochen                  Run in Phase: 6 Woche                  Randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase: 56 Wochen</p>	<p>30 Studienzentren in den USA                  Keine Angaben zum Studienzeitraum verfügbar</p>	<p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u>                  Veränderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und Studienende  <u>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt</u>                  Veränderung des Seruminsulins, Plasma-Glucose und Triglycerid-Spiegel zwischen Studienbeginn und Studienende</p>
<p><b>Kovacevic</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- randomisiert</li> <li>- einfach verblindet</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	<p>Männliche und weibliche Patienten mit nicht Insulin abhängigen Diabetes mellitus (NIDDM) und unzureichend eingestelltem Blutzucker</p>	<p>3 Behandlungsarme                  Diät und Plazebo (n = 34)                  Diät und Acarbose 300mg/Tag (n = 34)                  Diät und Glibenclamid 3,5-10,5 mg/Tag (n = 34)</p>	<p>Vorbehandlung mit Diät: 6 Wochen                  Behandlungsphase: 24 Wochen</p>	<p>Keine Angaben zur Anzahl der Studienzentren und dem Studienzeitraum verfügbar</p>	<p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u>                  Veränderung des HbA1c und des relativen Anstieg des postprandialen Seruminsulins zwischen Studienbeginn und Studienende nach 24 Wochen  <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u>                  Veränderung des Nüchternblutzuckers, des postprandialen Blutzuckers (1h Wert), des Nüchternseruminsulins, des postprandialen Seruminsulin (1h Wert) und des Urinzuckers  <u>Sicherheit und Verträglichkeit</u>                  Mittels klinischer und Laborparameter</p>
<p><b>Schade</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> </ul>	<p>Männliche und weibliche</p>	<p>2 Behandlungsarme</p>	<p>Wash out Phase: 3</p>	<p>25 Studienzentren in</p>	<p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u></p>

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

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebo-kontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	Patienten (30 – 75 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker	<p>Plazebo (n=126)</p> <p>Glimeperid 1-8mg (n=123)</p>	<p>Wochen</p> <p>Titrationphase: 10 Wochen</p> <p>Erhaltungphase: 12 Wochen</p>	den USA Keine Angaben zum Studienzeitraum verfügbar	<p>Veränderung des Nüchternblutzuckers im Serum (FPG), HbA1c und des postprandialen Blutzuckers (PPG, 2h Wert) zwischen Studienbeginn und Studienende nach 22 Wochen</p> <p><u>Sekundärer Wirksamkeitsendpunkt</u></p> <p>Veränderung des C-Peptid (nüchtern und 2h postprandial) und der Insulin-Konzentration</p> <p><u>Sicherheit und Verträglichkeit</u></p> <p>Nicht als Endpunkt definiert und dokumentiert mittels deskriptiver Statistik</p>
<b>Segal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebo-kontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	Männliche und weibliche Patienten (30 – 70 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker	<p>3 Behandlungsarme</p> <p>Plazebo (n = 42)</p> <p>Migliitol 50-100mg TID (n = 47)</p> <p>Glibenclamid 3,5 – 7,0 mg QD (n = 69)</p>	<p>Einfach verblindete placebo-run in Phase von 4 Wochen</p> <p>Randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase von 24 Wochen</p>	18 Studienzentren in 4 Ländern Keine Angaben zum Studienzeitraum verfügbar	<p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u></p> <p>Veränderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und Studienende nach 24 Wochen</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p>Veränderung des Nüchternblutzuckers, des postprandialen Blutzuckers, des Seruminulins, der Triglyzeride und des Körpergewichts</p>
<p>Quellen:</p> <p>Publikationen: Garber AJ et al., 2002; 1996; Hoffmann J &amp; Spengler M, 1994; Johnston PS et al., 1998; Kovačević I et al., 1997; Schade DS et al., 1998; Segal P et al., 1997</p>						

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Intervention für indirekten Vergleich

Studie	Intervention	Vergleichspräparat	Plazebo run-in; Notfallmedikation
<b>Studien mit Sitagliptin</b>			
<b>P 021</b>	Sitagliptin (100mg QD)	Plazebo	Einfach verblindete Plazebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
<b>P 023</b>	Sitagliptin (100mg QD)	Plazebo	Einfach verblindete Plazebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
<b>P 036</b>	Sitagliptin (100mg QD)	Plazebo	Einfach verblindete Plazebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
<b>P 040</b>	Sitagliptin (100mg QD)	Plazebo	Einfach verblindete Plazebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
<b>P 047</b>	Sitagliptin (100mg QD)	Plazebo	Einfach verblindete Plazebo run-in Phase (Dauer 2 Wochen)
<b>Studien mit Sulfonylharnstoff</b>			
<b>Garber</b>	Glyburide (2,5mg)	Plazebo	Einfach verblindete Plazebo run-in Phase: 2 Wochen; keine Angaben zur Notfallmedikation verfügbar
<b>Hoffman &amp; Spengler</b>	Glibenclamid (3,5-75mg)	Plazebo	Screening Periode 6 Wochen max; keine Angaben zur Notfallmedikation verfügbar
<b>Johnston</b>	Glibenclamid QD (1,25 – 20 mg/Tag)	Plazebo	Screening Periode 2 Wochen; Run in Phase 6 Wochen; keine Angaben zur Notfallmedikation verfügbar
<b>Kovacevic</b>	Glibenclamid (3,5 – 10,5 mg/Tag)	Plazebo	Diät-Run in Phase von 6 Wochen Dauer; keine Angaben zur Notfallmedikation verfügbar
<b>Schade</b>	Glimepirid (1-8mg)	Plazebo	Wash-out Phase: 4 Wochen; keine Angaben zur Notfallmedikation verfügbar
<b>Segal</b>	Glibenclamid (3,5 – 7,0mg QD)	Plazebo	Einfach verblindete Plazebo run-in: 4 Wochen; keine Angaben zur Notfallmedikation verfügbar
Quellen: Studienreports: CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047; Publikationen: Garber AJ et al., 2002; 1996; Hoffmann J & Spengler M, 1994; Johnston PS et al., 1998; Kovačević I et al., 1997; Schade DS et al., 1998; Segal P et al., 1997			

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulation für indirekten Vergleich (1)

Studie/Gruppe	Patienten	Alter	Geschlecht	Dauer Diabetes- erkrankung
	N	(Jahre)	m/w (%)	(Jahre)
<b>Studien mit Sitagliptin</b>				
<b>P 021</b>				
Sitagliptin	238	53,4 (9,5)	57,1 (42,9)	4,3 (4,9)
Plazebo	253	54,3 (10,1)	51,4 (48,6)	4,6 (4,7)
<b>P 023</b>				
Sitagliptin	205	54,5 (10,0)	53,7/46,3	4,5 (4,3)
Plazebo	110	55,5 (10,1)	62,7/37,3	4,7 (5,0)
<b>P 036</b>				
Sitagliptin	179	53,3 (10,2)	52,0/48,0	4,4 (4,6)
Plazebo	176	53,6 (10,0)	52,8/47,2	4,6 (4,9)
<b>P 040</b>				
Sitagliptin	352	50,9 (9,3)	56,8/43,2	2,1 (1,7)
Plazebo	178	50,9 (9,3)	59,6/40,4	1,9 (1,6)
<b>P 047</b>				
Sitagliptin	102	71,6 (6,1)	47,1/52,9	7,2 (7,3)
Plazebo	104	72,1 (6,0)	47,1/52,9	7,0 (7,5)
<b>Studien mit Sulfonylharnstoff</b>				
<b>Garber</b>				
Glyburide	161	56,5 (10,5) <sup>2</sup>	50,9/49,1	2,81 (3,14) <sup>2</sup>
Plazebo	161	55,4 (10,5) <sup>2</sup>	47,2/52,8	2,76 (2,83) <sup>2</sup>
<b>Hoffmann &amp; Spengler</b>				
Glibenclamid	27	59,9 (5,7) <sup>2</sup>	48,0/52,0	1,5 (1,1) <sup>2</sup>
Plazebo	30	56,9 (6,7) <sup>2</sup>	40,0/60,0	1,0 (0,9) <sup>2</sup>
<b>Johnston</b>				
Glibenclamid	92	67,7 (0,6) <sup>1</sup>	64,1/35,9	7,2 (0,8) <sup>1</sup>
Plazebo	92	68,5 (0,6) <sup>1</sup>	71,7/28,3	7,0 (0,8) <sup>1</sup>
<b>Kovacevic</b>				
Glibenclamid	33	nicht verfügbar	nicht verfügbar	nicht verfügbar
Plazebo	31			
<b>Schade</b>				
Glimepirid	123	52 (10) <sup>2</sup>	nicht verfügbar	3,1 (4,5) <sup>2</sup>
Plazebo	126	54 (12) <sup>2</sup>		3,1 (4,3) <sup>2</sup>
<b>Segal</b>				
Glibenclamid	37	56	62,1/37,8	nicht verfügbar
Plazebo	42	59	57,1/42,9	
Quellen: Studienreports CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047 Publikationen: Garber AJ et al., 2002; 1996; Hoffmann J & Spengler M, 1994; Johnston PS et al., 1998; Kovačević I et al., 1997; Schade DS et al., 1998; Segal P et al., 1997; <sup>1</sup> mean (SE); <sup>2</sup> mean (SD)				

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulation für indirekten Vergleich (2)

Studie/Gruppe	HbA1c				Körpergewicht		Nüchtern- insulin	Nüchtern- plasmaglukose
	N	(%)	≤9% (N)	>9% (N)	(kg)	BMI	microIU/ml	mg/dl
<b>Studient mit Sitagliptin</b>								
<b>P 021</b>								
Sitagliptin	236	8,0 (0,9)	197	39	85,0 (18,4)	30,3 (5,2)	14,5 (13,1)	170,7 (43,0)
Plazebo	253	8,0 (0,8)	217	36	85,0 (18,1)	30,8 (5,5)	14,9 (10,8)	176,1 (41,8)
<b>P 023</b>								
Sitagliptin	205	8,0 (0,8)	173	29	89,7 (19,1)	31,8 (5,3)	14,7 (8,9)	180,2 (43,3)
Plazebo	110	8,0 (0,9)	89	20	92,8 (18,8)	32,5 (5,2)	17,5 (16,8)	183,7 (48,5)
<b>P 036</b>								
Sitagliptin	179	8,9 (1,0)	99	80	86,1 (22,0)	31,2 (5,9)	12,5 (8,6)	201,6 (49,3)
Plazebo	176	8,7 (1,0)	104	71	90,3 (22,2)	32,5 (6,8)	12,9 (9,1)	197,0 (47,1)
<b>P 040</b>								
Sitagliptin	352	8,74 (1,01)	218	134	66,8 (10,2)	25,1 (3,4)	9,7 (8,2)	189,0 (44,0)
Plazebo	178	8,75 (1,06)	108	70	66,6 (11,4)	24,9 (3,4)	10,0 (8,9)	190,2 (46,2)
<b>P 047</b>								
Sitagliptin	102	7,8 (0,8)	89	13	85,6 (16,6)	30,8 (5,9)	15,7 (11,7)	176,1 (49,3)
Plazebo	104	7,8 (0,7)	98	6	85,8 (16,5)	31,1 (7,2)	14,5 (11,5)	169,5 (37,8)
<b>Studien mit Sulfonylharnstoff</b>								
<b>Garber</b>								
Glyburide	161	8,21 (1,09) <sup>2</sup>	nicht verfügbar		87,2 (15,3) <sup>2</sup>	30,3 (3,9) <sup>2</sup>	119 (76) <sup>2,7</sup>	179 (46,4) <sup>2,8</sup>
Plazebo	161	8,21 (1,00) <sup>2</sup>			86,2 (16,6) <sup>2</sup>	30,2 (4,6) <sup>2</sup>	136 (237) <sup>2,7</sup>	177 (51,2) <sup>2,8</sup>
<b>Hoffmann &amp; Spengler</b>								
Glibenclamid	27	8,30 (0,37) <sup>4</sup>	30%	70%	nicht verfügbar	26,5 (2,1) <sup>2</sup>	162 (1,74) <sup>5</sup>	9,0 (1,07) <sup>5</sup>
Plazebo	30	8,29 (0,37) <sup>4</sup>	20%	80%	nicht verfügbar	26,8 (1,5) <sup>2</sup>	149 (1,60) <sup>5</sup>	9,0 (1,08) <sup>5</sup>
<b>Johnston</b>								
Glibenclamid	92	8,40 (0,10) <sup>12</sup>	nicht verfügbar		nicht verfügbar	29,3 (0,6) <sup>12</sup>	13,6 (1,0) <sup>9,12</sup>	195 (4,1) <sup>11,12</sup>
Plazebo	92	8,40 (0,10) <sup>12</sup>			nicht verfügbar	30,4 (0,6) <sup>12</sup>	14,2 (1,1) <sup>9,12</sup>	195 (4,5) <sup>11,12</sup>
<b>Kovacevic</b>								
Glibenclamid	33	9,0 (1,0)	nicht verfügbar		nicht verfügbar		11,0 (1,60) <sup>8</sup>	13,9 (4,2) <sup>8</sup>
Plazebo	31	8,1 (1,09)					13,0 (1,65) <sup>8</sup>	11,9 (3,3) <sup>8</sup>
<b>Schade</b>								
Glimepirid	123	9,1 <sup>3</sup>	nicht verfügbar		86,8 (16,1) <sup>2</sup>	nicht verfügbar	nicht verfügbar	212 <sup>3,11</sup>
Plazebo	126	8,9 <sup>3</sup>			87,3 (15,0) <sup>2</sup>	verfügbar		205 <sup>3,11</sup>
<b>Segal</b>								
Glibenclamid	37	7,96	nicht verfügbar		nicht verfügbar	29,2	11,7 <sup>6</sup>	173 <sup>11</sup>
Plazebo	42	8,25			nicht verfügbar	29,1	12,7 <sup>6</sup>	172 <sup>11</sup>
Quellen:								
Studienreports CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047								
Publikationen: Garber AJ et al., 2002; 1996; Hoffmann J & Spengler M, 1994; Johnston PS et al., 1998; Kovačević I et al., 1997; Schade DS et al., 1998; Segal P et al., 1997								
<sup>1</sup> mean (SE); <sup>2</sup> mean (SD); <sup>3</sup> median; <sup>4</sup> LS mean (SD); <sup>5</sup> geometrischer LS mean (SD); <sup>6</sup> Einheit (pU/ml); <sup>7</sup> Einheit (pmol/l); <sup>8</sup> Einheit (mmol/l); <sup>9</sup> Einheit microIU/ml; <sup>10</sup> mean; <sup>11</sup> mg/dl; <sup>12</sup> Least-squares mean (SE); <sup>13</sup> Umrechnungsfaktor kg/pounds: 1:2,204								

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

Für den indirekten Vergleich wurden 5 Studien Sitagliptin vs. Plazebo und 6 Studien Sulfonylharnstoff vs. Plazebo identifiziert. Alle 11 Studien waren multizentrisch, verblindet, randomisiert und placebokontrolliert und wurden mit Typ 2 Diabetes mellitus Patienten, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker unzureichend senken, durchgeführt. Die Ein- und Ausschlusskriterien der betrachteten Studien sind vergleichbar. Nach einer Screening bzw. Run-in Phase folgte eine verblindete Behandlungsphase zwischen 18 bis 56 Wochen. Der Patientenfluss der einzelnen Studien ist in Form eines Flow-Charts im Anhang F dokumentiert. Alle Studien untersuchten als primären Endpunkt die Veränderung des Ausgangswertes des HbA1c am Ende der Behandlungsphase. Darüber hinaus untersuchte patientenrelevante Endpunkte sind in Tabelle 4-48 dargestellt.

Tabelle 4-47: Verzerrungspotential auf Studienebene für indirekten Vergleich

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
<Studie1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
<b>Studien mit Sitagliptin</b>							
P021	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
P023	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
P036	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
P040	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
P047	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig
<b>Studien mit Sulfonylharnstoff</b>							
Garber	unklar	unklar	unklar	unklar	nein	nein	hoch
Hoffmann & Spengler	ja	unklar	unklar	unklar	nein	nein	hoch
Johnston	unklar	unklar	unklar	unklar	nein	nein	hoch
Kovacevic	unklar	unklar	unklar	unklar	nein	nein	hoch
Schade	unklar	unklar	unklar	unklar	nein	nein	hoch
Segal	unklar	unklar	unklar	unklar	nein	nein	hoch

### 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 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Gesamt-mortalität	Symptomatische Hypoglykämien	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Sonstige Unerwünschte Ereignisse	Veränderung des Körpergewichts	Veränderung der Lebensqualität
<b>Studien mit Sitagliptin</b>						
<b>P 021</b>	ja	ja	ja	ja	ja	nein
<b>P 023</b>	ja	ja	ja	ja	ja	nein
<b>P 036</b>	ja	ja	ja	ja	ja	nein
<b>P 040</b>	ja	ja	ja	ja	ja	nein
<b>P 047</b>	ja	ja	ja	ja	ja	nein
<b>Studien mit Sulfonylharnstoff</b>						
<b>Garber</b>	ja	ja	nein	ja	ja	nein
<b>Hoffmann &amp; Spengler</b>	nein	ja	nein	ja	nein	nein
<b>Johnston</b>	ja	ja	nein	ja	ja	nein
<b>Kovacevic</b>	nein	nein	nein	ja	nein	nein
<b>Schade</b>	nein	ja	nein	ja	ja	nein
<b>Segal</b>	nein	nein	nein	ja	ja	nein
Quellen: Studienreports: CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047 Publikationen: Garber AJ et al., 2002 [Bristol-Myers Squibb: GLUCOVANCE Prescribing Information (US)]; 1996; Hoffmann J & Spengler M, 1994; Johnston PS et al., 1998; Kovačević I et al., 1997; Schade DS et al., 1998 [Sanofi-Aventis: AMARYL Prescribing Information (US)]; Segal P et al., 1997						

#### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

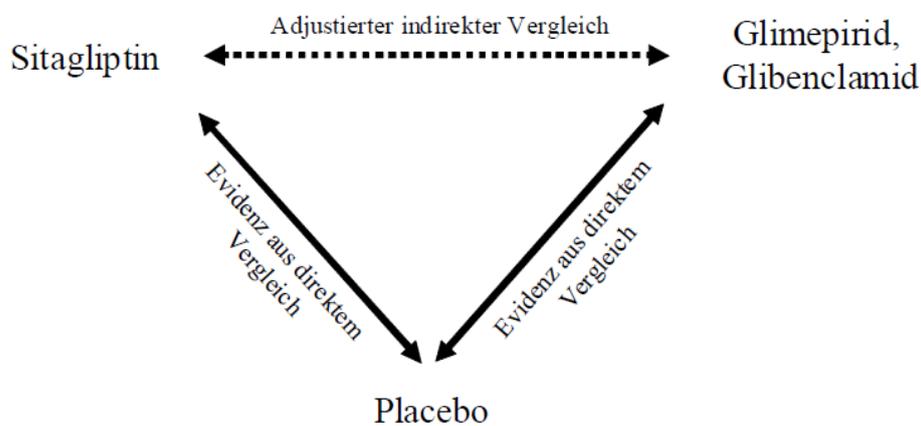
Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der 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 4-49: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Sitagliptin	Plazebo	Sulfonylharnstoff
5	P021, P023, P036, P040, P047	•	•	
6	Garber, Hoffmann, Johnston, Kovacevic, Schade, Segal		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.



#### 4.3.2.1.3.1.1 Gesamtmortalität

Tabelle 4-50: Studien für den indirekten Vergleich für den Endpunkt "Gesamtmortalität"

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Sitagliptin	Plazebo	Sulfonylharnstoff
5	P021, P023, P036, P040, P047	•	•	
2	Garber, Johnston		•	•

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Endpunkt "Gesamtmortalität" – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
<b>Studien mit Sitagliptin</b>	
P021	Auftreten tödlicher Ereignisse im Verlauf der Studie, Dokumentiert als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis..
P023	Auftreten tödlicher Ereignisse im Verlauf der Studie, Dokumentiert als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis..
P036	Auftreten tödlicher Ereignisse im Verlauf der Studie, Dokumentiert als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis..
P040	Auftreten tödlicher Ereignisse im Verlauf der Studie, Dokumentiert als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis..
P047	Auftreten tödlicher Ereignisse im Verlauf der Studie, Dokumentiert als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis..
<b>Studien mit Sulfonylharnstoff</b>	
Garber	Auftreten tödlicher Ereignisse im Verlauf der Studie in Assoziation mit aktiver Behandlung. Erhebungsmethode nicht weiter definiert.
Johnston	Auftreten tödlicher Ereignisse im Verlauf der Studie. Erhebungsmethode nicht näher definiert.
Quellen: Studienreports: CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047 Publikationen: Garber AJ et al., 2002; Johnston PS et al., 1998	

*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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Gesamtmortalität" - 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>
<b>Studien mit Sitagliptin</b>						
P021	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P023	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P036	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P040	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P047	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
<b>Studien mit Sulfonylharnstoff</b>						
Garber	hoch	unklar	unklar	unklar	nein	hoch
Johnston	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Quellen: Studienreports: CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047 Publikationen: Garber AJ et al., 2002; Hoffmann J & Spengler M, 1994; Johnston PS et al., 1998; Schade DS et al., 1998						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Bewertung des Verzerrungspotentials basiert auf den Ergebnissen der unter 4-G durchgeführten, und durch Quellen belegten Einschätzung des Verzerrungspotentials der aufgeführten Studien und Publikationen.

Für den in den Studien P021, P023, P036, P040 und P047 berichteten Endpunkt "Gesamtmortalität" wurde ein niedriges Verzerrungspotential ermittelt. Die Einschätzung des Verzerrungspotentials erfolgte auf der Basis des jeweiligen klinischen Studienreports.

Für den in den Publikationen Garber und Johnston berichteten Endpunkt "Gesamtmortalität" wurde ein hohes Verzerrungspotential ermittelt. Die Einschätzung resultiert primär aus einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene, das sich aus einer unklaren Dokumentation der Randomisierung, Allokation und Verblindung in jeder Einzelstudie ergibt.

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.

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.

Der indirekte Vergleich zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen Sitagliptin und Glimperid/Glibenclamid (Tabelle 4-53) und bestätigt somit die Ergebnisse des direkten Vergleichs Sitagliptin vs. Glipizid (siehe Kapitel 4.3.1.3.1.1).

Tabelle 4-53: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Endpunkt "Gesamtmortalität"

Gesamtmortalität		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Placebo <sup>a</sup>		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>b</sup>		Indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>
Arm	Studie	Gesamt N	n	Gesamt N	n	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	I <sup>2</sup>	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]
Sitagliptin	P021	238	0	253	0	0,70 [0,04; 12,11]	66% p = 0,09	0,10 [0,00 ; 29,4] p = 0,42
	P023	205	0	110	0			
	P036	179	1	176	0			
	P040	352	0	178	1			
	P047	102	0	104	0			
Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	0	161	0	7,25 [0,45; 116,72]	nicht anwendbar	
	Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.			
	Johnston, 1998	104	2	101	0			
	Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.			
	Schade, 1998	123	k.A.	126	k.A.			
Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.				

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimperid: Schade, 1998;  
b: Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung  
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.  
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen  
k.A.: keine Angaben verfügbar

Die Sensitivitätsanalyse basierend auf Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen bestätigt dieses Ergebnis (Peto Odd Ratio 1,00; 95%-KI [0,00; 6484,26]; p = 1,000).

**4.3.2.1.3.1.2 Schwere kardiovaskuläre Ereignisse**

Tabelle 4-54: Studien für den indirekten Vergleich für den Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse"

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Sitagliptin	Plazebo	Sulfonylharnstoff
5		•	•	
0			•	•

Tabelle 4-55: Operationalisierung von Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
<b>Studien mit Sitagliptin</b>	
P021	Der Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (major adverse cardiovascular events [MACE]) berücksichtigt das Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems*.
P023	Der Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (major adverse cardiovascular events [MACE]) berücksichtigt das Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems*.
P036	Der Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (major adverse cardiovascular events [MACE]) berücksichtigt das Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems*.
P040	Der Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (major adverse cardiovascular events [MACE]) berücksichtigt das Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems*.
P047	Der Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (major adverse cardiovascular events [MACE]) berücksichtigt das Ereignis kardiovaskulärer Tod sowie Ereignisse aus einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems*.
Quellen: Studienreports: CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047 * Ergänzende Informationen zur Operationalisierung: siehe Kapitel 4.3.1.3.1.2	

*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 4-56: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" - 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>
<b>Studien mit Sitagliptin</b>						
P021	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P023	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P036	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P040	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P047	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
Quellen: Studienreports: CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Bewertung des Verzerrungspotentials basiert auf den Ergebnissen der unter 4-G durchgeführten, und durch Quellen belegten Einschätzung des Verzerrungspotentials der aufgeführten Studien und Publikationen.

Für den in den Studien P021, P023, P036, P040 und P047 berichteten Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" wurde ein niedriges Verzerrungspotential ermittelt. Die Einschätzung des Verzerrungspotentials erfolgte auf der Basis des jeweiligen klinischen Studienreports.

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.

Da keine der Studien Sulfonylharnstoff vs. Plazebo Ergebnisse zum Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" berichtet, war die Berechnung eines indirekten Vergleichs nicht möglich (Tabelle 4-57).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" - RCT für indirekte Vergleiche

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Placebo <sup>a</sup>		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>b</sup>		Indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>
Arm	Studie	Gesamt N	n	Gesamt N	n	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	I <sup>2</sup>	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]
Sitagliptin	P021	238	0	253	2	0,83 [0,27; 2,54]	24%	keine Daten
	P023	205	4	110	0			
	P036	179	1	176	2 <sup>e</sup>			
	P040	352	2	178	1			
	P047	91 <sup>d</sup>	0	92 <sup>d</sup>	1			
Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	k.A.	161	k.A.	keine Daten		
	Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.			
	Johnston, 1998	104	k.A.	101	k.A.			
	Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.			
	Schade, 1998	123	k.A.	126	k.A.			
	Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.			

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimperid: Schade, 1998;  
b: Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung  
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.  
d: In die Auswertung wurden nur Patienten eingeschlossen, die Sitagliptin 100 mg oder Sitagliptin-Placebo 100 mg erhalten haben.  
e: Zwei weitere schwere kardiovaskuläre Ereignisse ereigneten sich in der Placebogruppe nach Woche 24, nachdem die Patienten auf Metformin umgestellt wurden.  
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen  
k.A.: keine Angaben verfügbar

Aufgrund der Datenlage konnte keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden.

#### 4.3.2.1.3.1.3 Symptomatische Hypoglykämien

##### *Ausmaß der Blutzuckereinstellung*

Das Ausmaß der Blutzuckereinstellung (Veränderung des HbA1c-Wertes) unter Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff wird ergänzend vor der Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt „Symptomatische Hypoglykämien“ berichtet, um eine schlüssige Bewertung dieses patientenrelevanten Endpunkts zu ermöglichen. In die Berechnung des indirekten Vergleichs zur Beurteilung der Veränderung des HbA1c-Wertes wurden daher nur diejenigen Studien eingeschlossen, die auch Basis der Berechnung des indirekten Vergleichs der Hypoglykämien waren.

Tabelle 4-58: Studien für den indirekten Vergleich für den Endpunkt "Ausmaß der Blutzuckereinstellung"

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Sitagliptin	Plazebo	Sulfonylharnstoff
5	P021, P023, P036, P040, P047	•	•	
4	Garber, Hoffmann, Johnston, Schade		•	•

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von Endpunkt "Ausmaß der Blutzuckereinstellung" – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
<b>Studien mit Sitagliptin</b>	
P021	Messung des HbA1c-Wertes in % zum Studienbeginn und Studienende nach 24 Wochen (Studienphase A)
P023	Messung des HbA1c-Wertes in % zum Studienbeginn und Studienende nach 18 Wochen (Studienphase A)
P036	Messung des HbA1c-Wertes in % zum Studienbeginn und Studienende nach 24 Wochen (Studienphase A)
P040	Messung des HbA1c-Wertes in % zum Studienbeginn und Studienende nach 18 Wochen
P047	Messung des HbA1c-Wertes in % zum Studienbeginn und Studienende nach 24 Wochen
<b>Studien mit Sulfonylharnstoff</b>	
Garber	Messung des HbA1c-Wertes in % zum Studienbeginn und Studienende nach 20 Wochen
Hoffmann & Spengler	Messung des HbA1c-Wertes in % zum Studienbeginn und Studienende nach 24 Wochen
Johnston	Messung des HbA1c-Wertes in % zum Studienbeginn und Studienende nach 56 Wochen
Schade	Messung des HbA1c-Wertes in % zum Studienbeginn und Studienende nach 22 Wochen
Quellen: Studienreports: CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047 Publikationen: Garber AJ et al., 2002; Hoffmann J & Spengler M, 1994; Johnston PS et al., 1998; Schade DS et al., 1998	

*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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Ausmaß der Blutzuckereinstellung" - 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>
<b>Studien mit Sitagliptin</b>						
P021	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P023	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P036	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P040	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P047	niedrig	ja	unklar	unklar	nein	hoch
<b>Studien mit Sulfonylharnstoff</b>						
Garber	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Hoffmann & Spengler	hoch	unklar	unklar	unklar	nein	hoch
Johnston	hoch	unklar	unklar	unklar	ja	hoch
Schade	hoch	unklar	unklar	unklar	nein	hoch
Quellen: Studienreports: CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047 Publikationen: Garber AJ et al., 2002; Hoffmann J & Spengler M, 1994; Johnston PS et al., 1998; Schade DS et al., 1998						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Bewertung des Verzerrungspotentials für das "Ausmaß der Blutzuckereinstellung" basiert auf den Ergebnissen der unter 4-G durchgeführten, und durch Quellen belegten Einschätzung des Verzerrungspotentials der aufgeführten Studien und Publikationen.

Für die Studien P021, P023, P036 und P040 wurde für das "Ausmaß der Blutzuckereinstellung" ein niedriges Verzerrungspotential ermittelt. Für die Studie P047 wurde aufgrund einer unklaren Umsetzung des ITT Prinzips ein hohes Verzerrungspotential bestimmt. Die Einschätzung des Verzerrungspotentials erfolgte auf der Basis des jeweiligen klinischen Studienreports. Für die Studien Garber, Hoffmann & Spengler, Johnston und Schade wurde für das "Ausmaß der Blutzuckereinstellung" ein hohes Verzerrungspotential ermittelt. Die Einschätzung resultiert für alle Studien primär aus einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene, die sich aus einer unzureichenden Dokumentation der Randomisierung, Allokation und Verblindung in den Publikationen ergab.

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.

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.

Aus dem indirekten Vergleich ergibt sich eine vergleichbare HbA1c-Senkung unter Sulfonylharnstoff und Sitagliptin. Der beobachtete Unterschied von 0,19%-Punkten war nicht signifikant ( $p = 0,084$ ). Eine geringere Rate symptomatischer Hypoglykämien unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff kann somit nicht durch ein geringeres Ausmaß der Blutzuckersenkung begründet werden.

Da Informationen zur Standardabweichung der Veränderung oder zum Standardfehler in den Studien Sulfonylharnstoff vs. Placebo lückenhaft angegeben waren, wurden diese Parameter gemäß der Empfehlungen des Cochrane Handbuchs geschätzt (siehe auch Kapitel 4.2.5.6)

Tabelle 4-61: Ergebnis des indirekten Vergleichs für das "Ausmaß der Blutzuckereinstellung"

Veränderung des HbA1c zum Ausgangswert		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Placebo <sup>a</sup>		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>b</sup>		Indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>
Arm	Studie	Gesamt N	Mittelwertdifferenz	Gesamt N	Mittelwertdifferenz	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	I <sup>2</sup>	
Sitagliptin	P021	229	-0,61	244	0,18	-0,80 [-0,94; -0,66]	49 % p = 0,10	0,186 [-0,02; 0,4] p = 0,0839
	P023	193	-0,48	103	0,12			
	P036	175	-0,66	165	0,17			
	P040	339	-0,71	169	0,31			
	P047	101	-0,47	91	0,23			
Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	-1,2	161	-0,2	-0,98 [-1,14; -0,82]	0 % p = 0,62	
	Hoffmann, 1994	27	-0,8	30	0,1			
	Johnston, 1998	92	-0,93	92	-0,01			
	Kovacevic, 1997	Keine Berücksichtigung im Indirekten Vergleich <sup>c</sup>						
	Schade, 1998	106	-2,4	97	-1,0			
	Segal, 1997	Keine Berücksichtigung im Indirekten Vergleich <sup>c</sup>						

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimpepid: Schade, 1998;  
b: Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung  
c: Keine Berücksichtigung da in die Berechnung nur diejenigen Studien eingeschlossen wurden, die auch Basis der Berechnung des indirekten Vergleichs der Hypoglykämien waren  
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten in der primären Analysespopulation für HbA1C, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen

Die Sensitivitätsanalyse basierend auf Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen bestätigt dieses Ergebnis (Mittelwertdifferenz 0,065; 95%-KI [-0,22; 0,35];  $p = 0,655$ ).

## Symptomatische Hypoglykämien

Tabelle 4-62: Studien für den indirekten Vergleich für den Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämie"

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Sitagliptin	Plazebo	Sulfonylharnstoff
5	P021, P023, P036, P040, P047	•	•	
4	Garber, Hofmann, Johnston, Schade		•	•

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämien" – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
<b>Studien mit Sitagliptin</b>	
P021	Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien
P023	Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien
P036	Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien
P040	Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien
P047	Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien
<b>Studien mit Sulfonylharnstoff</b>	
Garber	Symptomatische Hypoglykämie: Dokumentation von Symptomen, die ein hypoglykämisches Ereignis vermuten lassen durch den Prüfarzt. Bestätigte symptomatische Hypoglykämie: Dokumentation von Symptomen einer Hypoglykämie mit einer bestätigten Blutzuckermessung $\leq 50$ mg/dl.
Hoffmann & Spengler	Symptomatische Hypoglykämie: Hypoglykämisches Ereignis, nicht näher definiert.
Johnston	Symptomatische Hypoglykämie: Symptomatische hypoglykämische Episoden, Einordnung erfolgte durch den Prüfarzt
Schade	Symptomatische Hypoglykämie: Dokumentation von Symptomen, die ein hypoglykämisches Ereignis vermuten lassen durch den Prüfarzt. Bestätigte symptomatische Hypoglykämie: Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit einer bestätigten Blutzuckermessung von $\leq 60$ mg/dl.
Quellen: Studienreports: CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047 Publikationen: Garber AJ et al., 2002 [Bristol-Myers Squibb: GLUCOVANCE Prescribing Information (US)]; Hoffmann J & Spengler M, 1994; Johnston PS et al., 1998; Schade DS et al., 1998 [Sanofi-Aventis: AMARYL Prescribing Information (US)]	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotential 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 im Anhang 4-G*

Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämie" – 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>
<b>Studien mit Sitagliptin</b>						
P021	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P023	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P036	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P040	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P047	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
<b>Studien mit Sulfonylharnstoff</b>						
Garber	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Hoffmann & Spengler	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Johnston	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Schade	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Quellen: Studienreports: CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047 Publikationen: Garber AJ et al., 2002 [Bristol-Myers Squibb: GLUCOVANCE Prescribing Information (US)]; Hoffmann J & Spengler M, 1994; Johnston PS et al., 1998; Schade DS et al., 1998 [SPC (US) AMARYL]						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung*

Die Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämien" basiert auf den Ergebnissen der unter 4-G durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung des Verzerrungspotentials der aufgeführten Studien und Publikationen.

Für den in den Studien P021, P023, P036, P040 und P047 berichteten Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämien" wurde ein niedriges Verzerrungspotential ermittelt. Die Einschätzung des Verzerrungspotentials erfolgte auf der Basis des jeweiligen klinischen Studienreports. Für den in den Studien Garber, Hoffmann & Spengler, Johnston und Schade berichteten Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämien" wurde ein hohes Verzerrungspotential ermittelt. Die Einschätzung resultiert primär aus einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene, die sich aus einer unzureichenden Dokumentation der Randomisierung, Allokation und Verblindung in den Publikationen ergab.

*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.*

*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.*

Da die Operationalisierung der symptomatischen Hypoglykämien in den Studien mit Sitagliptin im Vergleich zu den Studien mit Sulfonylharnstoff unterschiedlich war, wurden für den Endpunkt zwei Berechnungen durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse bezüglich der Operationalisierung des Endpunktes zu prüfen. In der ersten Berechnung wurden diejenigen Studien berücksichtigt, bei denen die symptomatischen Hypoglykämien zusätzlich durch den Prüfarzt oder durch eine Messung des Blutzuckers bestätigt waren. In der zweiten Berechnung wurden alle Studien gemäß der jeweiligen Definition einer symptomatischen Hypoglykämie einbezogen.

**Bestätigte symptomatische Hypoglykämien**

In den 5 Studien mit Sitagliptin wurden ausschließlich bestätigte symptomatische Hypoglykämien berichtet. Die Dokumentation eines vermuteten hypoglykämischen Ereignisses erfolgte mittels eines Hypoglykämie Log-Buch durch den Patient. Das Ereignis wurde anschließend durch den Prüfarzt bzw. durch eine bestätigende Blutzuckermessung validiert und als unerwünschtes Ereignis dokumentiert. In 2 der 4 Studien mit Sulfonylharnstoff wurden symptomatische Hypoglykämien mit einem bestätigendem Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dl (Garber et al., 2002) bzw.  $\leq 60$  mg/dl (Schade et al., 1998) berichtet.

Hinsichtlich „Bestätigte symptomatische Hypoglykämien“ zeigt sich im indirekten Vergleich ein erheblich geringeres Risiko unter Sitagliptin im Vergleich zu Glimperid/Glibenclamid (Tabelle 4-65) und bestätigt somit die Ergebnisse des direkten Vergleichs Sitagliptin vs. Glipizid, insbesondere hinsichtlich der Effektgröße (siehe Kapitel 4.3.2.1.3.1.3).

Tabelle 4-65: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Endpunkt "Bestätigte symptomatische Hypoglykämien"

Symptomatische Hypoglykämien		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Placebo <sup>a</sup>		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff vs. Placebo <sup>b</sup>		Indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>
Arm	Studie	Gesamt N	n	Gesamt N	n	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	I <sup>2</sup>	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]
Bestätigte symptomatische hypoglykämische Ereignisse								
Sitagliptin	P021	238	2	253	2	1,66 [0,44; 6,28]	0% p = 0,59	0,29 [0,10; 0,86] p = 0,026
	P023	205	3	110	0			
	P036	179	1	176	1			
	P040	352	0	178	0			
	P047	102	0	104	0			
Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	10	161	1	5,75 [1,91; 17,3]	0% p = 0,83	
	Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.			
	Johnston, 1998	104	k.A.	101	k.A.			
	Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.			
	Schade, 1998	123	2	126	0			
	Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.			

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimperid: Schade, 1998;  
b: Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung  
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen  $\leq 1$  % in mindestens einer Zelle.  
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen  
k.A.: keine Angaben verfügbar

Aufgrund der Datenlage konnte keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden.

### *Symptomatische Hypoglykämie*

Bei dieser Berechnung wurden alle Studien gemäß der jeweiligen Definition einer symptomatischen Hypoglykämie einbezogen. In den 5 Studien mit Sitagliptin wurden die symptomatischen Hypoglykämien vom Patienten protokolliert und durch den Prüfarzt validiert. In den 4 Studien mit Sulfonylharnstoff wurden Symptome, die ein hypoglykämisches Ereignis vermuten lassen, durch den Prüfarzt dokumentiert. Eine bestätigende Blutzuckermessung war nicht erforderlich.

Hinsichtlich „Symptomatische Hypoglykämien“ zeigt sich im indirekten Vergleich ein erheblich geringeres Risiko unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff bei vergleichbarer Blutzuckersenkung (Tabelle 4-66) und bestätigt somit die Ergebnisse des direkten Vergleichs Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff insbesondere hinsichtlich der Effektgröße (siehe Kapitel 4.3.2.1.3.1.3).

Tabelle 4-66: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämien"

Symptomatische Hypoglykämien		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Placebo <sup>a</sup>		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>b</sup>		Indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>
Arm	Studie	Gesamt N	n	Gesamt N	n	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	I <sup>2</sup>	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt								
Sitagliptin	P021	238	2	253	2	1,66 [0,44; 6,28]	0% p = 0,59	0,28 [0,11; 0,70] p = 0,006
	P023	205	3	110	0			
	P036	179	1	176	1			
	P040	352	0	178	0			
	P047	102	0	104	0			
Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	34	161	5	5,90 [4,00; 8,69]	0% p = 0,94	
	Hoffmann, 1994	32	2	32	0			
	Johnston, 1998	104	48	101	8			
	Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.			
	Schade, 1998	123	24	126	4			
	Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.			

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimepirid: Schade, 1998;  
b: Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung  
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.  
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen  
k.A.: keine Angaben verfügbar

Die Sensitivitätsanalyse basierend auf Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen bestätigt dieses Ergebnis (Peto Odds Ratio 0,24; 95% -KI [0,06; 0,91]; p=0,036).

#### 4.3.2.1.3.1.4 Veränderung des Körpergewichts

Tabelle 4-67: Studien für den indirekten Vergleich für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts"

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Sitagliptin	Plazebo	Sulfonylharnstoff
5	P021, P023, P036, P040, P047	•	•	
4	Garber, Johnston, Schade, Segal		•	•

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

Tabelle 4-68: Operationalisierung von Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
<b>Studien mit Sitagliptin</b>	
P021	Veränderung des Körpergewichts zwischen Studienbeginn und Studienende nach 24 Wochen (Studienphase A)
P023	Veränderung des Körpergewichts zwischen Studienbeginn und Studienende nach 18 Wochen (Studienphase A)
P036	Veränderung des Körpergewichts zwischen Studienbeginn und Studienende nach 24 Wochen (Studienphase A)
P040	Veränderung des Körpergewichts zwischen Studienbeginn und Studienende nach 18 Wochen
P047	Veränderung des Körpergewichts zwischen Studienbeginn und Studienende nach 24 Wochen
<b>Studien mit Sulfonylharnstoff</b>	
Garber	Veränderung des Körpergewichts zwischen Studienbeginn und Studienende nach 20 Wochen
Johnston	Veränderung des Körpergewichts zwischen Studienbeginn und Studienende nach 56 Wochen
Schade	Veränderung des Körpergewichts zwischen Studienbeginn und Studienende nach 22 Wochen
Segal	Veränderung des Körpergewichts zwischen Studienbeginn und Studienende nach 24 Wochen
Quellen: Studienreports: CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047 Publikationen: Garber AJ et al., 2002 [Bristol-Myers Squibb: GLUCOVANCE Prescribing Information (US)]; Johnston PS et al., 1998; Segal P et al., 1997; Schade DS et al., 1998 [Sanofi-Aventis: AMARYL Prescribing Information (US)]	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotential 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 im Anhang 4-G*

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" – 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>
<b>Studien mit Sitagliptin</b>						
P021	niedrig	ja	unklar	unklar	nein	hoch
P023	niedrig	ja	unklar	unklar	nein	hoch
P036	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P040	niedrig	ja	unklar	unklar	nein	hoch
P047	niedrig	ja	unklar	unklar	nein	hoch
<b>Studien mit Sulfonylharnstoff</b>						
Garber	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Johnston	hoch	unklar	ja	unklar	nein	hoch
Schade	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Segal	hoch	unklar	unklar	unklar	nein	hoch
Quellen: Studienreports: CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047 Publikationen: Garber AJ et al., 2002 [SPC (US) GLUCOVANCE]; Johnston PS et al., 1998; Segal P et al., 1997; Schade DS et al., 1998 [SPC (US) AMARYL]						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung*

Die Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" basiert auf den Ergebnissen der unter 4-G durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung des Verzerrungspotentials der aufgeführten Studien und Publikationen.

Für den in der Studie P036 berichteten Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" wurde ein niedriges Verzerrungspotential ermittelt. Für die Studien P021, P023, P040 und P047 ergab sich aufgrund einer unklaren Umsetzung des ITT Prinzips ein hohes Verzerrungspotential. Für den in den Studie Garber, Johnston, Schade und Segal berichteten Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" wurde ein hohes Verzerrungspotential ermittelt. Die Einschätzung resultiert primär aus einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene, die sich aus einer unzureichenden Dokumentation der Randomisierung, Allokation und Verblindung in den Publikationen ergab.

*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*

*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.*

Hinsichtlich „Veränderung des Körpergewichts“ zeigt sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 1,82 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Glimepirid/Glibenclamid im Vergleich zu Sitagliptin (Tabelle 4-70) und bestätigt somit die Ergebnisse des direkten Vergleichs Sitagliptin vs. Glipizid (siehe Kapitel 4.3.1.3.1.4).

Da Informationen zur Standardabweichung der Veränderung oder zum Standardfehler in den Studien Sulfonylharnstoff vs. Plazebo lückenhaft angegeben waren, wurden diese Parameter gemäß der Empfehlungen des Cochrane Handbuchs geschätzt (siehe auch Kapitel 4.2.5.6)

Tabelle 4-70: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts"

Veränderung des Körpergewichts (kg)		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Placebo <sup>a</sup>		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>b</sup>		Indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>
Arm	Studie	Gesamt N	Mittelwert-differenz	Gesamt N	Mittelwert-differenz	Mittelwert-differenz [95%-KI]	I <sup>2</sup>	Mittelwertdifferenz [95%-KI]
Sitagliptin	P021	193	-0,2	174	-1,1	0,67 [0,40; 0,93]	0% p = 0,42	-1,82 [-2,65; -0,99] p = 0,00002
	P023	172	-0,6	77	-0,7			
	P036	175	0,0	167	-0,9			
	P040	310	0,6	137	0,0			
	P047	69	-1,1	58	-1,7			
Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	1,7	161	-0,7	2,49 [1,70; 3,27]	83% p < 0,001	
	Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.			
	Johnston, 1998	104	2,3	101	-1,1			
	Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.			
	Schade, 1998	119	1,8	122	-0,9			
	Segal, 1997	69	1,4	65	0,0			

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimperid: Schade, 1998;  
b: Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung  
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen  
k.A.: keine Angaben verfügbar

In der Sensitivitätsanalyse (Mindeststudiendauer von 24 Wochen) ist ein Trend zu beobachten (Mittelwertdifferenz -1,53; 95%-KI [-3,52; 0,47]; p = 0,134), der dieses Ergebnis bestätigt.

**4.3.2.1.3.1.5 Sonstige unerwünschte Ereignisse**

Tabelle 4-71: Studien für den indirekten Vergleich für den Endpunkt "Sonstige unerwünschte Ereignisse"

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Sitagliptin	Plazebo	Sulfonylharnstoff
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>				
5	P021, P023, P036, P040, P047	•	•	
4	Hofmann, Kovacevic, Schade, Segal		•	•
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>				
5	P021, P023, P036, P040, P047	•	•	
1	Garber		•	•
<b>Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis</b>				
5	P021, P023, P036, P040, P047	•	•	
5	Garber, Hofmann, Johnston, Schade, Segal		•	•

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Operationalisierung
<b>Studien mit Sitagliptin</b>	
P021	- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
P023	- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
P036	- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
P040	- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
P047	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
<b>Studien mit Sulfonylharnstoff</b>	
Garber	Definiert als klinische unerwünschte Ereignisse, Laboruntersuchungen und körperliche Untersuchungen. In der Publikation berichtet wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und die Anzahl Studienabbrecher wegen unerwünschten Ereignissen.
Hoffmann & Spengler	Keine Angaben zur Definition unerwünschter Ereignisse verfügbar. In der Publikation berichtet wurde die Anzahl Studienabbrecher und die Anzahl Patienten mit unerwünschten Ereignissen.
Johnston	Unerwünschte Ereignisse berücksichtigten Vitalzeichen, klinische Untersuchungen und Laborparameter. In der Publikation berichtet wurden unerwünschte Ereignisse unter Berücksichtigung von Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Konstipation, Hypoglykämie, Hyperglykämie, Hypoesthesie, Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse, Bronchitis, peripheres Ödem und digestive surgery. Die Publikation berichtet die relative Anzahl unerwünschter Ereignisse und die Anzahl Studienabbrüche.
Kovacevic	Keine eindeutige Definition unerwünschter Ereignisse in Publikation verfügbar. Dokumentation erfolgte jedoch unter Berücksichtigung von hypoglykämischen Ereignissen.
Schade	Keine eindeutige Definition unerwünschter Ereignisse in Publikation verfügbar. Dokumentation erfolgte jedoch unter Berücksichtigung von Schwindel, Asthenie, Kopfschmerz, hypoglykämischen Ereignissen, Sehstörungen und Laborparametern.
Segal	Keine eindeutige Definition unerwünschter Ereignisse in Publikation verfügbar. Dokumentation erfolgte jedoch unter Berücksichtigung von gastrointestinalen Ereignissen wie Völlegefühl, Diarrhoe, Abdominalschmerz, Tremor, hypoglykämische Ereignisse, Laborparameter
Quellen: Studienreports: CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047 Publikationen: Garber AJ et al., 2002; Hoffmann J & Spengler M, 1994; Johnston PS et al., 1998; Kovačević I et al., 1997; Schade DS et al., 1998; Segal P et al., 1997	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotential 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 im Anhang 4-G*

Tabelle 4-73: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse" – 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>
<b>Studien mit Sitagliptin</b>						
P021	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P023	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P036	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P040	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P047	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
<b>Studien mit Sulfonylharnstoff</b>						
Garber	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Hoffmann & Spengler	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Johnston	hoch	unklar	unklar	unklar	nein	hoch
Kovacevic	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Schade	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Segal	hoch	unklar	ja	nein	nein	hoch
Quellen: Studienreports: CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047 Publikationen: Garber AJ et al., 2002; Hoffmann J & Spengler M, 1994; Johnston PS et al., 1998; Kovačević I et al., 1997; Schade DS et al., 1998; Segal P et al., 1997						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung*

Die Bewertung des Verzerrungspotentials für den patientenrelevanten Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" basiert auf den Ergebnissen der unter 4-G durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung des Verzerrungspotentials der aufgeführten Studien und Publikationen.

Für den in den Studien P021, P023, P036, P040 und P047 berichteten Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" wurde ein niedriges Verzerrungspotential ermittelt. Die Einschätzung des Verzerrungspotentials erfolgte auf der Basis des jeweiligen klinischen Studienreports. Für den in den Studien Garber, Hoffmann & Spengler, Johnston, Kovacevic, Schade und Segal berichteten Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" wurde ein hohes Verzerrungspotential ermittelt. Die Einschätzung resultiert primär aus einem hohen Verzerrungspotential auf Studienebene, die sich aus einer unzureichenden Dokumentation der Randomisierung, Allokation und Verblindung in den Publikationen ergab.

*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.*

*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.*

## Unerwünschte Ereignisse gesamt

Der indirekte Vergleich zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Rate der gesamten unerwünschten Ereignisse zwischen Sitagliptin und Glimperid/Glibenclamid (Tabelle 4-74) und bestätigt somit die Ergebnisse des direkten Vergleichs Sitagliptin vs. Glipizid (siehe Kapitel 4.3.1.3.1.5).

Tabelle 4-74: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse gesamt"

Unerwünschte Ereignisse gesamt		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Placebo <sup>a</sup>		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>b</sup>		Indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>
Arm	Studie	Gesamt N	n	Gesamt N	n	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	I <sup>2</sup>	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]
Sitagliptin	P021	238	155	253	160	1,10 [0,91; 1,34]	25% p = 0,25	Peto-Odds Ratio 0,98 [0,85; 1,14] p = 0,81
	P023	205	99	110	55			
	P036	179	96	176	89			
	P040	352	82	178	27			
	P047	102	47	104	55			
Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	k.A.	161	k.A.	1,12 [0,66; 1,91]	0% p = 0,48	
	Hoffmann, 1994	32	2	32	0			
	Johnston, 1998	104	k.A.	101	k.A.			
	Kovacevic, 1997	33	5	31	5			
	Schade, 1998	123	14	126	11			
	Segal, 1997	69	13	65	14			

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimperid: Schade, 1998;  
b: Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung  
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos da Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.  
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen  
k.A.: keine Angaben verfügbar

Die Sensitivitätsanalyse basierend auf Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen bestätigt dieses Ergebnis (Peto Odds Ratio 1,03; 95%-KI [0,81; 1,32]; p=0,80).

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gesamt**

Der indirekte Vergleich zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zwischen Sitagliptin und Glimperid/Glibenclamid (Tabelle 4-75) und bestätigt somit die Ergebnisse des direkten Vergleichs Sitagliptin vs. Glipizid (siehe Kapitel 4.3.1.3.1.5).

Tabelle 4-75: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Endpunkt "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse"

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Placebo <sup>a</sup>		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>b</sup>		Indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>
Arm	Studie	Gesamt N	n	Gesamt N	n	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	I <sup>2</sup>	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]
Sitagliptin	P021	238	11	253	8	0,94 [0,59; 1,50]	0% p = 0,47	Peto-Odds Ratio 0,13 [0,00; 323,02] p = 0,61
	P023	205	7	110	3			
	P036	179	9	176	10			
	P040	352	6	178	2			
	P047	102	7	104	14			
Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	1	161	0	7,44 [0,15; 374,73]	nicht anwendbar	
	Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.			
	Johnston, 1998	104	k.A.	101	k.A.			
	Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.			
	Schade, 1998	123	k.A.	126	k.A.			
	Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.			

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimperid: Schade, 1998;  
b: Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung  
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos da Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.  
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen  
k.A.: keine Angaben verfügbar

Aufgrund der Datenlage konnte keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt werden.

**Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis**

Der indirekte Vergleich zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Rate der Studienabbrüche wegen unerwünschtem Ereignis zwischen Sitagliptin und Glimepirid/Glibenclamid (Tabelle 4-76) und bestätigt somit die Ergebnisse des direkten Vergleichs Sitagliptin vs. Glipizid (siehe Kapitel 4.3.1.3.1.5).

Tabelle 4-76: Ergebnis des indirekten Vergleichs für den Endpunkt "Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis"

Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Placebo <sup>a</sup>		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>b</sup>		Indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>
Arm	Studie	Gesamt N	n	Gesamt N	n	Relatives Risiko [95%-KI]	I <sup>2</sup>	Relatives Risiko [95%-KI]
Sitagliptin	P021	238	5	253	4	1,04 [0,56; 1,90]	0% p = 0,85	Relatives Risiko 0,70 [0,27; 1,84] p = 0,47
	P023	205	4	110	3			
	P036	179	5	176	7			
	P040	352	5	178	2			
	P047	102	5	104	3			
Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	11	161	3	1,48 [0,70; 3,15]	13% p = 0,32	
	Hoffmann, 1994	32	0	32	0			
	Johnston, 1998	104	6	101	6			
	Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.			
	Schade, 1998	123	3	126	4			
	Segal, 1997	61	2	64	1			

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimepirid: Schade, 1998;  
b: Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung  
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen  
k.A.: keine Angaben verfügbar

Die Sensitivitätsanalyse basierend auf Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen bestätigt dieses Ergebnis (Relatives Risiko 0,98; 95%-KI [0,28; 3,36]; p=0,972).

#### **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.*

Auf der Basis der verfügbaren Daten waren keine Subgruppenanalysen möglich.

#### **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 4-77: 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 4-78: 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 4-79: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*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 4-80: 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.

#### **4.3.2.3.3.2 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.*

Im vorliegenden Dossier wurden primär direkt vergleichende Studien betrachtet, da diese eine höhere Aussagekraft und Ergebnissicherheit besitzen. Für einen einfachen adjustierten indirekten Vergleich wurden jeweils placebo-kontrollierte Studien herangezogen. Die Kriterien für den Studieneinschluss in den indirekten Vergleich (Tabelle 4-36) wurden vergleichbar der Kriterien für den Studieneinschluss in den direkten Vergleich (Tabelle 4-1) gewählt, um eine Übertragbarkeit und eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zu ermöglichen.

Für den indirekten Vergleich wurden 5 Studien, die Sitagliptin im Vergleich zu Placebo untersucht haben und 6 Studien, die Glimepirid/Glibenclamid im Vergleich zu Placebo untersucht haben herangezogen. Alle 11 Studien waren multizentrisch, verblindet, randomisiert und placebokontrolliert. Alle Studien wurden an Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus durchgeführt, die nach Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckereinstellung aufwiesen. Insgesamt waren Ein- und Ausschlusskriterien der betrachteten Studien vergleichbar. Alle Studien weisen ein ähnliches Studiendesign auf.

Fazit: Aufgrund des vergleichbaren Studiendesigns und der Patientencharakteristika eignen sich die Studien für einen ergänzenden indirekten Vergleich und damit für den ergänzenden Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich

Die Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs erfolgte entsprechend des Modells von Bucher (Bucher et. al., 1997). Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten, deren metaanalytische Zusammenfassung und die Ergebnisse des indirekten Vergleichs sind in Tabelle 4-81 zusammenfassend dargestellt. Die Sensitivitätsanalysen basierend auf Studien mit einer Mindeststudiendauer von 24 Wochen bestätigen diese Ergebnisse

Tabelle 4-81: Übersicht der Ergebnisse des indirekten Vergleichs zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

Patientenrelevanter Endpunkt	Arm	Studie	Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Placebo <sup>a</sup>		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>b</sup>		Indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>
			Gesamt N	n	Gesamt N	n	Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	I <sup>2</sup>	
<b>Mortalität</b>									
Gesamtmortalität	Sitagliptin	P021	238	0	253	0	0,70 [0,04; 12,11]	66%	0,10 [0,00 ; 29,4] p = 0,42
		P023	205	0	110	0			
		P036	179	1	176	0			
		P040	352	0	178	1			
		P047	102	0	104	0			
	Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	0	161	0	7,25 [0,45; 116,72]	n.a.	
		Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.			
		Johnston, 1998	104	2	101	0			
		Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.			
		Schade, 1998	123	k.A.	126	k.A.			
Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.					
<b>Morbidität</b>									
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Sitagliptin	P021	238	0	253	2	0,83 [0,27; 2,54]	24%	keine Daten
		P023	205	4	110	0			
		P036	179	1	176	2 <sup>e</sup>			
		P040	352	2	178	1			
		P047	91 <sup>d</sup>	0	92 <sup>d</sup>	1			
	Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	k.A.	161	k.A.	keine Daten		
		Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.			
		Johnston, 1998	104	k.A.	101	k.A.			
		Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.			
		Schade, 1998	123	k.A.	126	k.A.			
Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.					
<b>Symptomatische Hypoglykämien</b>									
Bestätigte symptomatische hypoglykämische Ereignisse	Sitagliptin	P021	238	2	253	2	1,66 [0,44; 6,28]	0%	0,29 [0,10; 0,86] p = 0,026
		P023	205	3	110	0			
		P036	179	1	176	1			
		P040	352	0	178	0			
		P047	102	0	104	0			
	Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	10	161	1	5,75 [1,91; 17,3]	0%	
		Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.			
		Johnston, 1998	104	k.A.	101	k.A.			
		Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.			
		Schade, 1998	123	2	126	0			
Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.					
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt	Sitagliptin	P021	238	2	253	2	1,66 [0,44; 6,28]	0%	0,28 [0,11; 0,70] p = 0,006
		P023	205	3	110	0			
		P036	179	1	176	1			
		P040	352	0	178	0			
		P047	102	0	104	0			
	Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	34	161	5	5,90 [4,00; 8,69]	0%	
		Hoffmann, 1994	32	2	32	0			
		Johnston, 1998	104	48	101	8			
		Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.			
		Schade, 1998	123	24	126	4			
Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.					
<b>Veränderung des Körpergewichts</b>									
Veränderung zum Ausgangswert in kg	Sitagliptin	P021	193	-0,2	174	-1,1	0,67 [0,40; 0,93]	0%	-1,82 [-2,65; -0,99] p = 0,00002
		P023	172	-0,6	77	-0,7			
		P036	175	0,0	167	-0,9			
		P040	310	0,6	137	0,0			
		P047	69	-1,1	58	-1,7			
	Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	1,7	161	-0,7	2,49 [1,70; 3,27]	83%	
		Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.			
		Johnston, 1998	104	2,3	101	-1,1			
		Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.			
		Schade, 1998	119	1,8	122	-0,9			
Segal, 1997	69	1,4	65	0,0					

Tabelle 4-81: Übersicht der Ergebnisse des indirekten Vergleichs Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Fortsetzung)

Patientenrelevanter Endpunkt	Arm	Studie	Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Placebo <sup>a</sup>		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup> vs. Placebo <sup>b</sup>		Indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		
			Gesamt N	n	Gesamt N	n	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	I <sup>2</sup>		Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio <sup>c</sup> [95%-KI]	
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Sitagliptin	P021	238	155	253	160	1,10 [0,91; 1,34]	25%	0,98 [0,85; 1,14] p = 0,81		
		P023	205	99	110	55					
		P036	179	96	176	89					
		P040	352	82	178	27					
		P047	102	47	104	55					
	Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	k.A.	161	k.A.	1,12 [0,66; 1,91]	0%			
		Hoffmann, 1994	32	2	32	0					
		Johnston, 1998	104	k.A.	101	k.A.					
		Kovacevic, 1997	33	5	31	5					
		Schade, 1998	123	14	126	11					
		Segal, 1997	69	13	65	14					
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Sitagliptin	P021	238	11	253	8	0,94 [0,59; 1,50]		0%	0,13 [0,00; 323,02] p = 0,61
			P023	205	7	110	3				
P036			179	9	176	10					
P040			352	6	178	2					
P047			102	7	104	14					
Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>		Garber, 2002	160	1	161	0	7,44 [0,15; 374,73]	n.a.			
		Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.					
		Johnston, 1998	104	k.A.	101	k.A.					
		Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.					
		Schade, 1998	123	k.A.	126	k.A.					
		Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.					
Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses		Sitagliptin	P021	238	5	253	4	1,04 [0,56; 1,90]	0%	0,70 [0,27; 1,84] p = 0,47	
			P023	205	4	110	3				
	P036		179	5	176	7					
	P040		352	5	178	2					
	P047		102	5	104	3					
	Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	Garber, 2002	160	11	161	3	1,48 [0,70; 3,15]	13%			
		Hoffmann, 1994	32	0	32	0					
		Johnston, 1998	104	6	101	6					
		Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.					
		Schade, 1998	123	3	126	4					
		Segal, 1997	61	2	64	1					

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimperid: Schade, 1998;  
b: Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung  
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.  
d: In die Auswertung wurden nur Patienten eingeschlossen, die Sitagliptin 100 mg oder Sitagliptin-Placebo 100 mg erhalten haben.  
e: Zwei weitere schwere kardiovaskuläre Ereignisse ereigneten sich in der Placebogruppe nach Woche 24, nachdem die Patienten auf Metformin umgestellt wurden.  
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen, k.A.: keine Angaben verfügbar, n.a.: nicht anwendbar,  
MW-differenz: Mittelwertdifferenz

### *Gesamtmortalität*

Der indirekte Vergleich zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen Sitagliptin und Glimepirid/Glibenclamid und bestätigt somit die Ergebnisse des direkten Vergleichs Sitagliptin vs. Glipizid/Glimepirid.

### *Schwere kardiovaskuläre Ereignisse*

Da keine der Studien Sulfonylharnstoff vs. Plazebo Ergebnisse zum Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" berichtet, war die Berechnung eines indirekten Vergleichs nicht möglich.

### *Symptomatische Hypoglykämien*

Hinsichtlich „Symptomatische Hypoglykämien“ zeigt sich im indirekten Vergleich ein erheblich geringeres Risiko unter Sitagliptin im Vergleich zu Glimepirid/Glibenclamid bei vergleichbarer Blutzuckersenkung und bestätigt somit die Ergebnisse des direkten Vergleichs Sitagliptin vs. Glipizid/Glimepirid, insbesondere hinsichtlich der Effektgröße.

### *Sonstige unerwünschte Ereignisse*

Der indirekte Vergleich zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Rate der gesamten unerwünschten Ereignisse, der Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie der Rate der Studienabbrüche wegen unerwünschtem Ereignis zwischen Sitagliptin und Glimepirid/Glibenclamid und bestätigt somit die Ergebnisse des direkten Vergleichs Sitagliptin vs. Glipizid/Glimepirid.

### *Veränderung des Körpergewichts*

Hinsichtlich „Veränderung des Körpergewichts“ zeigt sich im indirekten Vergleich ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 1,82 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Glimepirid/Glibenclamid im Vergleich zu Sitagliptin und bestätigt somit die Ergebnisse des direkten Vergleichs Sitagliptin vs. Glipizid/Glimepirid.

## **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.*

Bewertet wurden drei randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudien (P010, P063 und P073) sowie eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, doppelblinde Nachzulassungsstudie P251. Insgesamt wurden 1273 erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker über 106 Wochen (P010), 54 Wochen (P063/P073) bzw. 30 Wochen (P251) beobachtet. Es wurden Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden einer Nierenfunktionsstörung und demzufolge unterschiedlichen Dosierungen des Wirkstoffes Sitagliptin eingeschlossen: Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 100mg/Tag) wurden in der Studie P010 sowie im stratifiziert randomisierten Stratum 1 der Studie P251 untersucht. Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 50mg/Tag) wurden das stratifiziert randomisierte Stratum 2 der Studie P251 sowie das stratifiziert randomisierte Stratum 1 der Studie P063 herangezogen. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung inklusive Dialysepflicht (Sitagliptin 25 mg/Tag) wurden im stratifiziert randomisierten Stratum 2 der Studie P063 und in der Studie P073 betrachtet. In allen drei Zulassungsstudien (P010, P063 und P073) wurde eine Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu einer Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid untersucht. In der Studie P251 wurde eine Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu einer Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff Glimепirid untersucht. Zum Stellenwert von Glipizid in diesem Bestandsmarktverfahren verweisen wir auf Kapitel 3A inklusive der dortigen Anlagen.

Die Ergebnissicherheit der patientenrelevanten Endpunkte wurde für alle Studien mit Ausnahme der „Veränderung des Körpergewichts“ in Studie P010 als hoch eingestuft. Die Einzelstudienresultate der Endpunkte „Gesamt mortalität“, „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“, „Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien“ und „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ konnten in Meta-Analysen zusammengefasst werden. Nach den Kriterien der Allgemeinen IQWiG-Methoden 4.0 liegen vier Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

#### **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.*

Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens endpunktbezogen feststellenTabelle 4-82.

Tabelle 4-82: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>				
Gesamt mortalität	Peto Odds Ratio 0,49 [0,23;1,03] 1,6% vs. 3,1% p = 0,06	kein Zusatznutzen		
<b>Morbidität</b>				
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Peto Odds Ratio 0,69 [0,29;1,60] 1,4% vs. 2,0% p = 0,38	kein Zusatznutzen		
<b>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf</b>				
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	Hazard Ratio 0,08 [0,04; 0,15] 29 Tage vs. 198 Tage p < 0,001	beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")	<p>Hazard Ratio IV, Random, 95% CI</p> <p>KI<sub>1</sub> = 0,80</p> <p>KI<sub>2</sub> = 0,75</p> <p>0,01 0,1 1 10 100 Sitagliptin besser Sulfonylharnstoff besser</p>	Beleg
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	Hazard Ratio 0,19 [0,08; 0,45] 10 Tage vs. 40 Tage p < 0,001	beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")		Beleg
Schwere hypoglykämische Ereignisse	Hazard Ratio 0,09 [0,02; 0,44] 4 Tage vs. 34 Tage p = 0,003	erheblich ("eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen")		Beleg
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt	Hazard Ratio 0,11 [0,08; 0,17] 48 Tage vs. 297 Tage p < 0,001	beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")		Beleg
<b>Veränderung des Körpergewichts</b>				
Veränderung zum Ausgangswert in kg	Mittelwertdifferenz -1,29 [-1,85; -0,73] p < 0,001	gering ("eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen")		Beleg
<b>Sonstige unerwünschte Ereignisse</b>				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Relatives Risiko 1,01 [0,93; 1,10] 66,6% vs. 66,2% p = 0,77	kein Zusatznutzen		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Relatives Risiko 0,90 [0,64; 1,26] 12,7% vs. 14,0% p = 0,52	kein Zusatznutzen		
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	Relatives Risiko 0,69 [0,43; 1,10] 4,9% vs. 6,9% p = 0,12	kein Zusatznutzen		
<p>a: Anhand der Konfidenzintervall-Obergrenzen des Effektschätzers relativ zum Schwellenwert KI<sub>1</sub> (gemäß Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02). KI: Konfidenzintervall, kg: Kilogramm.</p>				

## **Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf**

Ziel einer effektiven Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus ist eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen (Matthaei et al., 2009).

### Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert $\leq 70$ mg/dl bzw. $\leq 50$ mg/dl

- Für symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl werden unter Berücksichtigung des zuletzt gemessenen HbA1c-Wertes nierenstatusspezifische Hazard Ratios von 0,22 (oder besser) zugunsten von Sitagliptin erreicht, mit 95%-Konfidenzintervall-Obergrenzen von 0,75 (oder besser) und Irrtumswahrscheinlichkeiten von  $p=0,015$  (oder besser). Die nierenstatusübergreifende metaanalytische Zusammenfassung ergibt eine Hazard Ratio von 0,08 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,15 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p<0,001$ .
- Für symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dl kann bei Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung aufgrund der Ereignisfreiheit unter Sitagliptin kein Hazard Ratio berechnet werden. Die nierenstatusübergreifende Zusammenfassung auf der Basis der individuellen Patientendaten ergibt eine Hazard Ratio von 0,19 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,45 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p<0,001$ .

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen"* und damit ein beträchtlicher Zusatznutzen.
- Nach Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 ebenfalls ein beträchtlicher Zusatznutzen, denn alle Konfidenzintervalle liegen unter 0,80.
- Nach den Kriterien der Allgemeinen IQWiG-Methoden 4.0 liegen vier Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

Daraus ergibt sich für „Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert“ ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff.

### Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern

- Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 25 mg/Tag) können aufgrund der Ereignisfreiheit unter Sitagliptin keine Hazard Ratios berechnet werden. Die nierenstatusübergreifende Zusammenfassung auf der Basis der individuellen Patientendaten ergibt eine Hazard Ratio von 0,09 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,44 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,003$ .
- Auch der meta-analytisch zusammengefasste Anteil der Patienten mit Ereignissen ergibt eine Peto Odds Ratio von 0,25 zugunsten von Sitagliptin, mit einer 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,56 und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p<0,001$ .
- Es ist valide und angemessen, das Ausmaß der Vermeidung schwerer Hypoglykämien auf die Vermeidung stationärer und tödlicher Hypoglykämien zu übertragen. Direkt nachweisende Studien sind weder nötig noch möglich; für den Nachweis der Überlegenheit in Bezug auf tödliche Hypoglykämien müssten mindestens eine Million Patienten randomisiert werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Nach der AM-NutzenV eine *"weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen"* und damit ein erheblicher Zusatznutzen.
- Nach Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 in der Zielgrößenkategorie *"schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen"* ein erheblicher Zusatznutzen, denn beide Konfidenzintervalle beider Effektmaße liegen unter 0,75.
- Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 15%-ige Verringerung schwerer iatrogenen Hypoglykämien als klinisch relevant (*American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005*); erzielt wird eine 92%-ige Reduktion solcher Ereignisse.
- Nach den Kriterien der Allgemeinen IQWiG-Methoden 4.0 liegen vier Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

Daraus ergibt sich für „Schwere Hypoglykämien“ ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff.

### Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien für den einzelnen Patienten bzw. Arzt

Weder die Abwesenheit von Risikofaktoren noch Niedrigstdosen von Glimepirid (0,5 mg pro Tag) oder Glibenclamid (0,875 mg pro Tag) schützen vor Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien (Holstein, 2012). Jede Sulfonylharnstoff-Hypoglykämie kann für Betroffene und ihr Umfeld (z. B. beim Autofahren, Bedienen von Maschinen) gefährlich bzw. lebensgefährlich sein.

Unter Sitagliptin ist dieses Risiko äußerst gering.

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin umfänglich den Anforderungen an eine wirksame und sichere Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus nach deutschen und internationalen Behandlungsleitlinien.

### Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien für die Zielpopulation

Aus der Sicht des einzelnen Patienten bzw. Arztes mögen stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien selten erscheinen; aus der Sicht der GKV-Versichertengemeinschaft (Zielpopulation) im Zeitraum 2011-2015 allerdings gewiss nicht (Tabelle 4-83):

- 89 tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien, sowie
- 5.786 stationäre Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien
- 146.562 schwere Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien, sowie
- 1.083.176 symptomatische Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl.

Tabelle 4-83: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien für die Zielpopulation

Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	Sitagliptin-Anwender (n=52.109)		Gesamte Zielpopulation (n=533.791)	
		2011	2011-2015	2011	2011-2015
<b>Symptomatische Hypoglykämien mit Fingerstick-Blutzuckerwert <math>\leq 70</math> mg/dl (<math>\leq 3,9</math> mmol/l)</b>					
Sulfonylharnstoff	406	21.148	105.740	216.635	1.083.176
Sitagliptin	34	1.791	8.957	18.350	91.750
Verhinderte Ereignisse		19.357	96.784	198.285	991.427
<b>Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen</b>					
Sulfonylharnstoff	55	2.861	14.307	29.312	146.562
Sitagliptin	7	339	1.695	3.473	17.364
Verhinderte Ereignisse		2.522	12.612	25.840	129.198
<b>Hypoglykämien mit Krankenhauseinweisungsfolge</b>					
Sulfonylharnstoff	2,168	113	565	1.157	5.786
Sitagliptin	0,204	11	53	109	545
Verhinderte Ereignisse		102	512	1.048	5.241
<b>Hypoglykämien mit Todesfolge</b>					
Sulfonylharnstoff	0,033	2	9	18	89
Sitagliptin	0,003	0	1	2	8
Verhinderte Ereignisse		2	8	16	80
<p>Inzidente schwere und nicht-schwere Hypoglykämien basieren auf den gewichtet gemittelten Inzidenzen in den Sulfonylharnstoff- bzw. Sitagliptin-Armen der Studien P010/P251, P063 und P073. Als Gewichte dienen die nierenstatusspezifischen Zielpopulationsgrößen (Modul 3A).</p> <p>Inzidente stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien basieren auf den jeweils konservativsten, berichteten Inzidenzen:</p> <p>10 stationäre Hypoglykämien 2000-2002 (ICD10 E110, E130, E160-E162) in 4.613 Personenjahren (Glimepirid: 3 stationäre Fälle in 488.918 Personentagen ( 977.835 DDDs; 2,05 DDDs pro Tag); Glibenclamid: 7 stationäre Fälle in 1.206.627 Personentagen (1.170.428 DDDs; 0,97 DDDs pro Tag) (Glæske et al., 2004, Grimmsmann et al., 2010).</p> <p>10 tödliche Hypoglykämien in 300.645 Personenjahren (Campbell, 1984).</p> <p>Für Sitagliptin werden stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien um die metaanalytisch belegte Reduktion schwerer Hypoglykämien (HR 0,09; 95%-KI 0,02; 0,44; p=0,003; Herstellerdossier) reduziert.</p>					

### Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien für Patienten, welche bereits Sitagliptin erhalten

Konkret vermieden werden im selben Zeitraum 2011-2015 durch die Gabe von Sitagliptin statt Sulfonylharnstoff gemäß Tabelle 4-83:

- Nicht erlittene 8 tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien, sowie
- Nicht erlittene 512 stationäre Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien.
- Nicht erlittene 12.612 schwere Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien, sowie
- Nicht erlittene 96.784 Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl.

### **Veränderung des Körpergewichts**

Die Mehrheit der Patienten mit Typ 2 Diabetes ist übergewichtig bzw. adipös, sodass jede iatrogene Gewichtszunahme zu vermeiden ist: „Die Vermeidung arzneimittelbedingter Gewichtszunahmen muss im Rahmen eines Gesamtkonzeptes der medikamentösen und nicht medikamentösen Diabetesbehandlung beachtet werden.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Glitazone zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus, 2010).

- In den adipösen bzw. prä-adipösen Studienpopulationen P010 (BMI=31 kg/m<sup>2</sup>), P251 (BMI=30 kg/m<sup>2</sup>), P063 (BMI=27 kg/m<sup>2</sup>), und P073 (BMI=27 kg/m<sup>2</sup>) zeigt sich eine geringere Körpergewichtszunahme unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff.
- Die nierenstatusübergreifende metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin (-1,29 kg; 95% KI -1,85; -0,73; p $\leq$ 0,001).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine "relevante Vermeidung von Nebenwirkungen" und damit ein geringer Zusatznutzen.
- Nach den Kriterien der Allgemeinen IQWiG-Methoden 4.0 liegen vier Studien vor, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

Daher ergibt sich für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff.

## GESAMTFOLGERUNG

Sulfonylharnstoffe weisen ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und die Gefahr schwerer und prolongierter, mitunter letaler Hypoglykämien. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoff alleine wurden nie ausgeräumt.

Für Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff wird belegt

- Ein äußerst geringes Risiko von Hypoglykämien, einschließlich schwerer Hypoglykämien, sowie
- keine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in präadipösen bis adipösen Populationen.

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin umfänglich den Anforderungen an eine wirksame und sichere Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus nach deutschen und internationalen Behandlungsleitlinien.

Zusammenfassend ergibt sich für die Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zur Monotherapie mit Sulfonylharnstoff ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. Der durchgeführte indirekte Vergleich bestätigt die Ergebnisse des direkten Vergleichs zu symptomatischen Hypoglykämien, Körpergewichtsveränderung und sonstigen unerwünschten Ereignissen und unterstreicht die Robustheit der Effekte und den festgestellten Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sitagliptin alleine im Vergleich zu Sulfonylharnstoff alleine.

### 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 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Sitagliptin als Monotherapie bei Patienten unabhängig vom Schweregrad einer chronischen Nierenfunktionsstörung	beträchtlich

#### 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 4-85: 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.*

Im vorliegenden Dossier wurden primär direkt vergleichende Studien betrachtet, da diese eine höhere Aussagekraft und Ergebnissicherheit besitzen. Um die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin gegenüber den Sulfonylharnstoffen als Monotherapie bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker unzureichend senken, zu untersuchen, wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt. Die Kriterien für den Studieneinschluss in den indirekten Vergleich (Tabelle 4-36) wurden vergleichbar der Kriterien für den Studieneinschluss in den direkten Vergleich (Tabelle 4-1) gewählt, um eine Übertragbarkeit und eine vergleichende Bewertung der Ergebnisse zu ermöglichen.

Für den indirekten Vergleich wurden 5 Studien, die Sitagliptin im Vergleich zu Placebo untersucht haben und 6 Studien, die Glimperid/Glibenclamid im Vergleich zu Placebo untersucht haben herangezogen. Alle 11 Studien waren multizentrisch, verblindet, randomisiert und placebokontrolliert. Alle Studien wurden an Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus durchgeführt, die nach Diät und Bewegung keine ausreichende Blutzuckereinstellung aufwiesen. Insgesamt waren Ein- und Ausschlusskriterien der betrachteten Studien vergleichbar. Alle Studien weisen ein ähnliches Studiendesign auf.

**Fazit:** Aufgrund des vergleichbaren Studiendesigns und der Patientencharakteristika eignen sich die Studien für einen ergänzenden indirekten Vergleich und damit für den ergänzenden Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich.

#### 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 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

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

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

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

interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- 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.*

---

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

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.*

1. ARJONA FERREIRA, J. C., MARRE, M., BARZILAI, N., GUO, H., GOLM, G. T., SISK, C. M., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 2012. Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Renal Insufficiency. *Diabetes care*.
2. ARJONA FERREIRA, J. C., CORRY, D., MOGENSEN, C. E., SLOAN, L., XU, L., GOLM, G. T., GONZALEZ, E. J., DAVIES, M. J., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 2013. 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*.
3. ASCHNER, P., KIPNES, M. S., LUNCEFORD, J. K., SANCHEZ, M., MICKEL, C., WILLIAMS-HERMAN, D. E. & SITAGLIPTIN STUDY, G. 2006. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29, 2632-7.
4. BARZILAI, N., GUO, H., MAHONEY, E. M., CAPOROSSO, S., GOLM, G. T., LANGDON, R. B., WILLIAMS-HERMAN, D., KAUFMAN, K. D., AMATRUDA, J. M., GOLDSTEIN, B. J. & STEINBERG, H. 2011. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*, 27, 1049-58.
5. BRISTOL-MYERS SQUIBB 2010. GLUCOVANCE Prescribing Information (US). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.
6. GARBER, A. J., LARSEN, J., SCHNEIDER, S. H., PIPER, B. A., HENRY, D. & THERAP, G. M. I. 2002. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 4, 201-208.
7. GOLDSTEIN, B. J., FEINGLOS, M. N., LUNCEFORD, J. K., JOHNSON, J., WILLIAMS-HERMAN, D. E. & SITAGLIPTIN 036 STUDY, G. 2007. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30, 1979-87.

8. HOFFMANN, J. & SPENGLER, M. 1994. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients. The Essen Study. *Diabetes care*, 17, 561-566.
9. JOHNSTON, P. S., LEOVITZ, H. E., CONIFF, R. F., SIMONSON, D. C., RASKIN, P. & MUNERA, C. L. 1998. Advantages of alpha-glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetic patients. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83, 1515-1522.
10. KOVACEVIC, I., PROFOZIC, V., SKRABALO, Z., CABRIJAN, T., ZJACIC-ROTKVIC, V., GOLDONI, V., JOVIC-PASKVALIN, L., CRNCEVIC-ORLIC, Z., KOSELJ, M. & METELKO, Z. 1997. Multicentric clinical trial to assess efficacy and tolerability of acarbose (BAY G 5421) in comparison to glibenclamide and placebo. *Diabetologia Croatica ( Diabetol.Croat.)*, 26, 83-89.
11. MOHAN, V., YANG, W., SON, H. Y., XU, L., NOBLE, L., LANGDON, R. B., AMATRUDA, J. M., STEIN, P. P. & KAUFMAN, K. D. 2009. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. *Diabetes research and clinical practice*, 83, 106-16.
12. MSD SHARP&DOHME 2005. Studienbericht Protokoll P010: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active-Controlled Dose- Range Finding Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.
13. MSD SHARP&DOHME 2005. Studienbericht Protokoll P021: A Multicenter Randomized, Double-blind, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431 Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.
14. MSD SHARP&DOHME 2005. Studienbericht Protokoll P023: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.
15. MSD SHARP&DOHME 2006. Studienbericht Protokoll P036: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Factorial Study of the Co-Administration of MK-0431 and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.
16. MSD SHARP&DOHME 2007. Studienbericht Protokoll P040: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.
17. MSD SHARP&DOHME 2009. Studienbericht Protokoll P047: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.

18. MSD SHARP&DOHME 2011. Studienbericht Protokoll P063: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Vs. Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Control.
19. MSD SHARP&DOHME 2011. Studienbericht Protokoll P073: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Vs. Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease Who Are on Dialysis and Who Have Inadequate Glycemic Control.
20. MSD SHARP&DOHME 2013. Studienbericht Protokoll P251: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control.
21. RAZ, I., HANEFELD, M., XU, L., CARIA, C., WILLIAMS-HERMAN, D., KHATAMI, H. & SITAGLIPTIN STUDY, G. 2006. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 49, 2564-71.
22. SANOFI-AVENTIS 2012. AMARYL Prescribing Information (US). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.
23. SCHADE, D. S., JOVANOVIC, L. & SCHNEIDER, J. 1998. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *Journal of clinical pharmacology*, 38, 636-641.
24. SCOTT, R., WU, M., SANCHEZ, M. & STEIN, P. 2007. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*, 61, 171-80.
25. SEGAL, P., FEIG, P. U., SCHERNTHANER, G., RATZMANN, K. P., RYBKA, J., PETZINNA, D. & BERLIN, C. 1997. The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone. *Diabetes care*, 20, 687-691.
26. WILLIAMS-HERMAN, D., JOHNSON, J., TENG, R., GOLM, G., KAUFMAN, K. D., GOLDSTEIN, B. J. & AMATRUDA, J. M. 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 Obes Metab*, 12, 442-51.
27. WILLIAMS-HERMAN, D., JOHNSON, J., TENG, R., LUO, E., DAVIES, M. J., KAUFMAN, K. D., GOLDSTEIN, B. J. & AMATRUDA, J. M. 2009. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. *Curr Med Res Opin*, 25, 569-83.

#### 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) 2011. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011] In: HIGGINS, J. P. T. & GREEN, S. (eds.). <http://www.cochrane-handbook.org/>: The Cochrane Collaboration.
- 2) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION WORKGROUP ON HYPOGLYCEMIA 2005. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*, 28, 1245-1249.
- 3) ARJONA FERREIRA, J. C., CORRY, D., MOGENSEN, C. E., SLOAN, L., XU, L., GOLM, G. T., GONZALEZ, E. J., DAVIES, M. J., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 2013. 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*.
- 4) ARJONA FERREIRA, J. C., MARRE, M., BARZILAI, N., GUO, H., GOLM, G. T., SISK, C. M., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 2012. Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Renal Insufficiency. *Diabetes care*.
- 5) ASCHNER, P., KIPNES, M. S., LUNCEFORD, J. K., SANCHEZ, M., MICKEL, C., WILLIAMS-HERMAN, D. E. & SITAGLIPTIN STUDY, G. 2006. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29, 2632-7.
- 6) BARZILAI, N., GUO, H., MAHONEY, E. M., CAPOROSSI, S., GOLM, G. T., LANGDON, R. B., WILLIAMS-HERMAN, D., KAUFMAN, K. D., AMATRUDA, J. M., GOLDSTEIN, B. J. & STEINBERG, H. 2011. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin*, 27, 1049-58.
- 7) BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Xelevia. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
- 8) BRISTOL-MYERS SQUIBB 2010. GLUCOVANCE Prescribing Information (US). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.
- 9) BUCHER, H. C., GRIFFITH, L., GUYATT, G. H. & OPRAVIL, M. 1997. Meta-analysis of prophylactic treatments against *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasma encephalitis in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 15, 104-14.

- 10) BUCHER, H. C., GUYATT, G. H., GRIFFITH, L. E. & WALTER, S. D. 1997. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*, 50, 683-91.
- 11) CAMPBELL, I. W. 1984. Metformin and glibenclamid: comparative risks. *British Medical Journal*, 289, 289.
- 12) CONIFF, R. F., SHAPIRO, J. A., SEATON, T. B. & BRAY, G. A. 1995. Multicenter, placebo-controlled trial comparing acarbose (BAY g 5421) with placebo, tolbutamide, and tolbutamide-plus-acarbose in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med*, 98, 443-51.
- 13) 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](http://www.dimdi.de/static/de/db/faq/recherche/faq_0015.html) [Accessed 01.10. 2012].
- 14) ENGEL, S. S., GOLM, G. T., SHAPIRO, D., DAVIES, M. J., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 2013. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol*, 12, 3.
- 15) EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2012. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus.
- 16) GARBER, A. J., LARSEN, J., SCHNEIDER, S. H., PIPER, B. A., HENRY, D. & THERAP, G. M. I. 2002. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 4, 201-208.
- 17) GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2010. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17\\_AM-RL3\\_Glitazone\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf): Gemeinsamer Bundesausschuss.
- 18) GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012 (22. Oktober 2012).
- 19) GILL, G. V., WOODWARD, A., CASSON, I. F. & WESTON, P. J. 2009. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia*, 52, 42-5.
- 20) GLAESKE, G. 2004. Untersuchung der Versorgung von Typ 2-Diabetikern mit Glimperid und Glibenclamid und Zusammenhänge mit der Häufigkeit von Hypoglykämie-bedingten Krankenhausaufenthalten anhand von Leistungsdaten der GKV. Universität Bremen, Zentrum für Public Health.

- 21) GOLDSTEIN, B. J., FEINGLOS, M. N., LUNCEFORD, J. K., JOHNSON, J., WILLIAMS-HERMAN, D. E. & SITAGLIPTIN 036 STUDY, G. 2007. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30, 1979-87.
- 22) GRIMMSMANN, T. & HIMMEL, W. 2010. [Relation between defined daily doses (DDD) and prescribed daily doses: a 3-month analysis of outpatient data from a statutory health insurance company]. *Gesundheitswesen*, 72, 412-8.
- 23) HANEFELD, M., HERMAN, G. A., WU, M., MICKEL, C., SANCHEZ, M., STEIN, P. P. & SITAGLIPTIN STUDY, I. 2007. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 23, 1329-39.
- 24) HIGGINS, J. P., THOMPSON, S. G., DEEKS, J. J. & ALTMAN, D. G. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*, 327, 557-60.
- 25) HOFFMANN, J. & SPENGLER, M. 1994. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients. The Essen Study. *Diabetes care*, 17, 561-566.
- 26) HOLSTEIN, A. 2012. Hypoglykämie: Wie kann dieser Notfall verhindert werden? *MMW - Fortschritte der Medizin* 8, 62-69.
- 27) INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN 2011. Allgemeine Methoden. Version 4.0 vom 23.09.2011. [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf).
- 28) IWAMOTO, Y., TANIGUCHI, T., NONAKA, K., OKAMOTO, T., OKUYAMA, K., ARJONA FERREIRA, J. C. & AMATRUDA, J. 2010. Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine journal*, 57, 383-94.
- 29) JOHNSTON, P. S., LEOVITZ, H. E., CONIFF, R. F., SIMONSON, D. C., RASKIN, P. & MUNERA, C. L. 1998. Advantages of alpha-glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetic patients. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 83, 1515-1522.
- 30) KOVACEVIC, I., PROFOZIC, V., SKRABALO, Z., CABRIJAN, T., ZJACIC-ROTKVIC, V., GOLDONI, V., JOVIC-PASKVALIN, L., CRNCEVIC-ORLIC, Z., KOSELJ, M. & METELKO, Z. 1997. Multicentric clinical trial to assess efficacy and tolerability of acarbose (BAY G 5421) in comparison to glibenclamide and placebo. *Diabetologia Croatica ( Diabetol.Croat.)*, 26, 83-89.
- 31) MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCHKE, A., GALLWITZ, B., HÄRING, H. U., JOOST, H. G., KELLERER, M., KLOOS, C., KUNT, T., NAUCK, M.,

- SCHERNTHANER, G., SIEGEL, E. & THIENEL, F. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie und Stoffwechsel, 4, 32-64.
- 32) MEINERT, C. L., KNATTERUD, G. L., PROUT, T. E. & KLIMT, C. R. 1970. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. Diabetes, 19, Suppl:789-830.
- 33) MOHAN, V., YANG, W., SON, H. Y., XU, L., NOBLE, L., LANGDON, R. B., AMATRUDA, J. M., STEIN, P. P. & KAUFMAN, K. D. 2009. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. Diabetes research and clinical practice, 83, 106-16.
- 34) MSD SHARP&DOHME 2005. Studienbericht Protokoll P010: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active-Controlled Dose- Range Finding Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.
- 35) MSD SHARP&DOHME 2005. Studienbericht Protokoll P021: A Multicenter Randomized, Double-blind, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431 Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.
- 36) MSD SHARP&DOHME 2005. Studienbericht Protokoll P023: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.
- 37) MSD SHARP&DOHME 2006. Studienbericht Protokoll P036: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Factorial Study of the Co-Administration of MK-0431 and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.
- 38) MSD SHARP&DOHME 2007. Studienbericht Protokoll P040: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control.
- 39) MSD SHARP&DOHME 2009. Studienbericht Protokoll P047: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.
- 40) MSD SHARP&DOHME 2011. Studienbericht Protokoll P063: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Control.

- 41) MSD SHARP&DOHME 2011. Studienbericht Protokoll P073: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and End-Stage Renal Disease Who Are on Dialysis and Who Have Inadequate Glycemic Control.
- 42) MSD SHARP&DOHME 2013. Studienbericht Protokoll P251: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimpiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control
- 43) MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Januvia.
- 44) NONAKA, K., KAKIKAWA, T., SATO, A., OKUYAMA, K., FUJIMOTO, G., KATO, N., SUZUKI, H., HIRAYAMA, Y., AHMED, T., DAVIES, M. J. & STEIN, P. P. 2008. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 79, 291-8.
- 45) NOVO NORDISK 2009. NDA 22-341 Briefing Document: Liraglutide (injection) for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes.  
<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm148659.pdf>.
- 46) PFIZER GMBH 2000. Fachinformation Glibenese.
- 47) RAZ, I., HANEFELD, M., XU, L., CARIA, C., WILLIAMS-HERMAN, D., KHATAMI, H. & SITAGLIPTIN STUDY, G. 2006. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 49, 2564-71.
- 48) SANOFI-AVENTIS 2011. Fachinformation Amaryl.
- 49) SANOFI-AVENTIS 2012. AMARYL Prescribing Information (US).  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.
- 50) SCHADE, D. S., JOVANOVIC, L. & SCHNEIDER, J. 1998. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *Journal of clinical pharmacology*, 38, 636-641.
- 51) SCOTT, R., WU, M., SANCHEZ, M. & STEIN, P. 2007. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*, 61, 171-80.
- 52) SEGAL, P., FEIG, P. U., SCHERNTHANER, G., RATZMANN, K. P., RYBKA, J., PETZINNA, D. & BERLIN, C. 1997. The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone. *Diabetes care*, 20, 687-691.

- 53) U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION; CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER) 2008. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf>.
- 54) WHITING, P., LEADLEY, R., WESTWOOD, M., NOAKE, C., ALLEN, A. & KLEIJNEN, J. 2012. Absolute Cardiovascular Safety of Sulphonylureas Used Alone or in Combination with Metformin: A Systematic Review [unpublished report].
- 55) WILLIAMS-HERMAN, D., JOHNSON, J., TENG, R., GOLM, G., KAUFMAN, K. D., GOLDSTEIN, B. J. & AMATRUDA, J. M. 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 Obes Metab*, 12, 442-51.
- 56) WILLIAMS-HERMAN, D., JOHNSON, J., TENG, R., LUO, E., DAVIES, M. J., KAUFMAN, K. D., GOLDSTEIN, B. J. & AMATRUDA, J. M. 2009. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study. *Curr Med Res Opin*, 25, 569-83.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

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

<b>Datenbankname</b>	Cochrane
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library
<b>Datum der Suche</b>	01.02.2013
<b>Zeitsegment</b>	keine Einschränkungen
<b>Suchfilter</b>	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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE (EM74)
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche</b>	25.02.2013
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2013 February 01
<b>Suchfilter</b>	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=(RANDOMI#ED;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 Sulfonylharnstoffe für den Abschnitt 4.3.2.1.1 (Studien für indirekte Vergleiche):

<b>Datenbankname</b>	Cochrane
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library
<b>Datum der Suche</b>	27.02.2013
<b>Zeitsegment</b>	keine Einschränkungen
<b>Suchfilter</b>	keine Filter verwendet

#	Suchbegriff	Ergebnisse
1	Diabetes Mellitus, Type 2/de [MeSH Term]	7,390
2	Type 2 diabetes [all fields]	10,906
3	t2dm [all fields]	389
4	Diabetes mellitus [all fields]	15,662
5	NIDDM [all fields]	935
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	16,583
7	Sulfonylurea Compounds [exploded MeSH Term]	1,224
8	Glibenclamid* [All fields]	529
9	Glyburid* [All fields]	529
10	Chlorpropamid* [All fields]	116
11	Tolbutamid* [All fields]	205
12	Glibornurid* [All fields]	12
13	Tolazamid* [All fields]	14
14	Carbutamid* [All fields]	4
15	Glipizid* [All fields]	198
16	Gliquidon* [All fields]	20
17	Gliclazid* [All fields]	207
18	Metahexamid* [All fields]	0
19	Glisoxepid* [All fields]	8
20	Glimepirid* [All fields]	221
21	Acetohexamid* [All fields]	4
22	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	1,663
23	PT=Randomized Controlled Trial [PT]	315,792
24	randomized [all fields]	268,858
25	randomised [all fields]	268,858
26	Placebo* [all fields]	131,954
27	#23 OR #24 OR #25 OR #26	442,516
28	#6 AND #22 AND #27	1,088

<b>Datenbankname</b>	EMBASE
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid
<b>Datum der Suche</b>	22.02.2013
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 01.02.2013
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien modifiziert nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	121,983
2	Type 2 diabetes.mp.	81,429
3	t2dm.mp.	8,582
4	Diabetes mellitus.mp.	516,414
5	NIDDM.mp.	8,076
6	Noninsulin dependent diabetes mellitus.mp.	1,028
7	or/1-6	522,751
8	exp Sulfonylurea derivative	46,755
9	Glibenclamid*.mp.	19,790
10	Glyburid*.mp.	1,700
11	Chlorpropamid*.mp.	5,772
12	Tolbutamid*.mp.	12,017
13	Glibornurid*.mp.	520
14	Tolazamid*.mp.	1,014
15	Carbutamid*.mp.	981
16	Glipizid*.mp.	4,475
17	Gliquidon*.mp.	589
18	Gliclazid*.mp.	4,122
19	Metahexamid*.mp.	107
20	Glisoxepid*.mp.	236
21	Glimepirid*.mp.	4,096
22	Acetohexamid*.mp.	918
23	or/8-22	48,863
24	Randomized Controlled Trial/	339,995
25	Randomized.ti,ab	366,655
26	Randomised.ti,ab	74,528
27	Clinical trial*.ti,ab	253,506
28	Placebo*.ti,ab	190,586
29	Double blind.ti,ab	133,217
30	or/24-29	829,550
31	and/7,23,30	3,903
32	20130201.dd.	5,637
33	31 and 32	0
34	201302*.dd.	55,483

35	31 not 34	3,878
----	-----------	-------

**Datenbankname** MEDLINE

**Suchoberfläche** Ovid

**Datum der Suche** 22.02.2013

**Zeitsegment** 1950 – 01.02.2013

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

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus, Type 2/	75,173
2	Type 2 diabetes.mp.	49,234
3	t2dm.mp.	3,838
4	Diabetes mellitus.mp.	268,356
5	NIDDM.mp.	6,643
6	or/1-5	275,808
7	exp Sulfonylurea Compounds/	15,602
8	Glibenclamid*.mp.	6,355
9	Glyburid*.mp.	5,793
10	Chlorpropamid*.mp.	1,987
11	Tolbutamid*.mp.	6,068
12	Glibornurid*.mp.	91
13	Tolazamid*.mp.	208
14	Carbutamid*.mp.	454
15	Glipizid*.mp.	887
16	Gliquidon*.mp.	133
17	Gliclazid*.mp.	926
18	Metahexamid*.mp.	38
19	Glisoxepid*.mp.	45
20	Glimepirid*.mp.	732
21	Acetohexamid*.mp.	270
22	or/7-21	19,977
23	Randomized Controlled Trial.pt.	340,520
24	Randomized.mp.	488,652
25	Randomized.mp.	51,308
26	Placebo*.mp.	153,378
27	or/23-26	553,201
28	and/6,22,27	1,242
29	20130201.ed.	2,463

30	28 and 29	1
31	201302*.ed.	34,309
32	28 not 31	1,237
33	30 or 32	1,238

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Die nachfolgend dargelegten Suchstrategien wurden für den Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	01.02.2013
<b>Suchstrategie</b>	( Sitagliptin OR Januvia OR MK0431 ) [ALL-FIELDS] AND ( "Phase 2" OR "Phase 3" OR "Phase 4" ) [PHASE]
<b>Treffer</b>	190
<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
<b>Internetadresse</b>	http://www.apps.who.int/trialsearch/
<b>Datum der Suche</b>	01.02.2013
<b>Suchstrategie</b>	Sitagliptin OR Januvia OR MK0431 [Intervention] AND "Diabetes" [Condition] AND "All" [Recruitment Status]
<b>Treffer</b>	369

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.02.2013
<b>Suchstrategie</b>	Sulphonylurea OR Sulfonylurea OR Glibenclamide OR Glyburide OR Chlorpropamide OR Tolbutamide OR Glibornuride OR Tolazamide OR Carbutamide OR Glipizide OR Gliquidone OR Gliclazide OR Metahexamide OR Glisoxepide OR Glimepiride OR Acetohexamid ) [ALL-FIELDS] AND Diabetes [DISEASE] AND ( "Phase 2" OR "Phase 3" OR "Phase 4" ) [PHASE]
<b>Treffer</b>	308
<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.apps.who.int/trialsearch/">http://www.apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	01.02.2013
<b>Suchstrategie</b>	Sulphonylurea OR Sulfonylurea OR Glibenclamide OR Glyburide OR Chlorpropamide OR Tolbutamide OR Glibornuride OR Tolazamide OR Carbutamide OR Glipizide OR Gliquidone OR Gliclazide OR Metahexamide OR Glisoxepide OR Glimepiride OR Acetohexamid [Intervention] AND "Diabetes" [Condition] AND "All" [Recruitment Status]
<b>Treffer</b>	320

### 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." <i>International journal of clinical practice</i> 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." <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> 13(2): 160-168.	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." <i>Diabetes care</i> 33(7): 1509-1515.	nicht E1
Aschner, P., J. Chan, et al. (2012). "Insulin glargine vs. sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial." <i>Lancet</i> .	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." <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> 12(3): 252-261.	nicht E3
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 E3
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 E3
Bergental, R. M., C. Wysham, et al. (2010). "Efficacy and safety of exenatide once weekly vs. 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 &amp; metabolism</i> 10(7): 545-555.	nicht E3
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	nicht E1

metformin." Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 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." Metabolism: clinical and experimental 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." Diabetes care 30(8): 1979-1987.	nicht E3
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 E3
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 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." Diabetes, obesity & metabolism.	nicht E2
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 E3
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 opinion.	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." Clinical drug investigation 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." Diabetes research and clinical practice 83(1): 106-116.	nicht E3
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." Diabetes, obesity & metabolism 9(2): 194-205.	nicht E1
Nonaka, K., T. Kakikawa, et al. (2008). "Efficacy and safety of sitagliptin	nicht E3

monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes." Diabetes research and clinical practice 79(2): 291-298.	
Olansky, L., C. Reasner, et al. (2011). "A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control vs. metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents." Diabetes, obesity & metabolism 13(9): 841-849.	nicht E2
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." International journal of clinical practice 65(9): 930-938.	nicht E3
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
Pratley, R. E., M. Nauck, et al. (2010) "Erratum: Liraglutide vs. 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 (Lancet (2010) 375 (1447-56))." Lancet, 234.	nicht E1
Pratley, R. E., M. Nauck, et al. (2010). "Liraglutide vs. 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." Lancet 375(9724): 1447-1456.	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
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 E3
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 E2
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 vs. metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study." Diabetes care 35(2): 252-258.	nicht E3
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." Diabetes/metabolism	nicht E1

research and reviews 26(7): 540-549.	
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 &amp; 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 E3
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 &amp; 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 &amp; metabolism</i> 14(5): 409-418.	nicht E2
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 &amp; metabolism</i> 12(5): 442-451.	nicht E3
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 E3
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 E3
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): Sitagliptin vs. Placebo

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." <i>International journal of clinical practice</i> 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." <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> 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	nicht E1

54-Week Randomized Trial. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2013.	
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 E3
Aschner, P., J. Chan, et al. (2012). "Insulin glargine vs. sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial." Lancet.	nicht E1
Bergental, R. M., C. Wysham, et al. (2010). "Efficacy and safety of exenatide once weekly vs. 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 E6
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, each as an add on to metformin." Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 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." Metabolism: clinical and experimental 59(6): 887-895.	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." Current medical research and opinion 23(6): 1329-1339.	nicht E6
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 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." Diabetes, obesity & metabolism.	nicht E2
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." <i>Diabetes, obesity &amp; 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 E6
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
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 &amp; 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 E6
Olansky, L., C. Reasner, et al. (2011). "A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control vs. metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents." <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> 13(9): 841-849.	nicht E2
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-naïve patients with type 2 diabetes." <i>International journal of clinical practice</i> 65(9): 930-938.	nicht E3
Pratley, R. E., M. Nauck, et al. (2010) "Erratum: Liraglutide vs. 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 vs. 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 reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial." <i>International journal of clinical practice</i> 65(4): 397-407.	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." <i>Current medical research and opinion</i> 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." <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> 13(7): 644-652.	nicht E2
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." <i>Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical</i>	nicht E1

Endocrinologists 16(1): 53-63.	
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 vs. metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in nicht E1 drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study." Diabetes care 35(2): 252-258.	nicht E3
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." Diabetes/metabolism research and reviews 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." International journal of clinical practice 61(1): 171-180.	nicht E6
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 E4
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 E2
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 E2

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

Publikation	Ausschlussgrund
Appels A, Kattermann R, Proschek H et al. [Investigations of the effects of diet, tolbutamide and buformin and their combination on body weight and several metabolic parameters in diabetics. I. Body weight, carbohydrate metabolism and immunoreactive insulin] Untersuchungen über die Wirkung von Diat, Tolbutamid und Buformin, sowie deren Kombination auf Körpergewicht und verschiedene Stoffwechselgrossen bei Diabetikern. Diabetologia 1968;4:210-220.	nicht E6
Bachmann W, Lotz N, Mehnert H, Rosak C, Schoffling K. [Effectiveness of combined treatment with glibenclamide and insulin in secondary sulfonylurea failure. A controlled multicenter double-blind clinical trial] Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung mit Glibenclamid und Insulin bei Sulfonylharnstoff-Sekundarversagen. Kontrollierte multizentrische doppelblinde klinische Prufung. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 1988;113:631-636.	nicht E2
Bautista Luis BJ, Bugos C, Dirnberger G, Atherton T. Efficacy and safety profile of glimepiride in Mexican American Patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. Clin Ther 2003;25:194-209.	nicht E6
Burant CF, Viswanathan P, Marcinek J et al. TAK-875 vs. placebo or glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a phase 2, randomised, double-blind, placebo -controlled trial. Lancet 2012;379:1403-1411.	nicht E2
Burge MR, Schade DS. Risk factors for hypoglycemia in type 2 diabetes. Cardiology Review (Cardiol Rev) 1998;15:38-42.	nicht E6
Camerini-Davalos RA, Velasco CA, Reddi AS, Glasser M, Bloodworth J. Delay of progression of diabetic microangiopathy. Metabolism: Clinical and Experimental (Metab Clin Exp) 1988;37:10-18.	nicht E4
Cefalu WT, Bell-Farrow A, Wang ZQ, McBride D, Dalgleish D, Terry JG. Effect of glipizide GITS on insulin sensitivity, glycemic indices, and abdominal fat composition in NIDDM. Drug Development Research (Drug Dev Res) 1998;44:1-7.	nicht E4
Cochet B, Balant L, Rilliet B, Zahnd G. Clinical trial of a new hypoglycemic sulfonylurea derivative, glipizide Etude clinique d'une nouvelle sulfonyluree hypoglycemiante: Le glipizide (Glibenese). Praxis (PRAXIS) 1975;64:562-568.	nicht E5
Costa B, Pinol C. Acarbose in ambulatory treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus associated to imminent sulfonylurea failure: A randomised- multicentric trial in primary health-care. Diabetes Research and Clinical Practice (Diabetes Res Clin Pract) 1997;38:33-40.	nicht E2
DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. New England Journal of Medicine (New Engl J Med) 1995;333:541-549.	nicht E2
Ebato C, Shimizu T, Arakawa M et al. Effect of sulfonylureas on switching to insulin therapy (twice-daily biphasic insulin aspart 30): comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 30 with or without glimepiride in type 2 diabetic patients poorly controlled with sub-maximal glimepiride. Diabetes Res Clin Pract 2009;86:31-36.	nicht E2
Ebeling P, Teppo AM, Koistinen HA, Koivisto VA. Concentration of the complement activation product, acylation-stimulating protein, is related to C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. Metabolism 2001;50:283-287	nicht E4
Engelhardt HT, Vecchio TJ. The long-term effect of tolbutamide on glucose tolerance in adult, asymptomatic, latent diabetics. Metabolism 1965;14:885-890	nicht E4
Feinglos M, Dailey G, Cefalu W et al. Effect on glycemic control of the addition of 2.5 mg glipizide GITS to metformin in patients with T2DM. Diabetes Res Clin Pract 2005;68:167-175	nicht E2

Forst T, Uhlig-Laske B, Ring A et al. Linagliptin (BI 1356), a potent and selective DPP-4 inhibitor, is safe and efficacious in combination with metformin in patients with inadequately controlled Type 2 diabetes. <i>Diabetic medicine - a journal of the British Diabetic Association</i> 2010;27:1409-1419.	nicht E2
Go EH, Kyriakidou-Himonas M, Berelowitz M. Effects of glipizide GITS and glibenclamide on metabolic control, hepatic glucose production, and insulin secretion in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes/metabolism research and reviews</i> 2004;20:225-231.	nicht E6
Goldberg RB, Holvey SM, Schneider J. A dose-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. <i>Diabetes Care (Diabetes Care)</i> 1996;19:849-856.	nicht E6
Goldberg RF. Clinical trial of glyburide in private practice - Micronase (Glyburide): Pharmacological and clinical evaluation. <i>EXCERPTA MEDICA, I C S</i> 1975;No. 382:211-215.	nicht E3
Hollander PA, Schwartz SL, Gatlin MR et al. Importance of early insulin secretion: comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes care</i> 2001;24:983-988.	nicht E6
Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). <i>Diabetes care</i> 1999;22:960-964.	nicht E2
Johannessen A, Fagerberg SE. Glipizide, a new oral antidiabetic agent (report of a controlled clinical study in Sweden). <i>Diabetologia</i> 1973;339-347.	nicht E3
Lahon HFJ, Mann RD. Glipizide: Results of a multicentre clinical trial. <i>Journal of International Medical Research (J INT MED RES)</i> 1973;1:608-615.	nicht E3
Lev-Ran A. Trial of placebo in long-term chlorpropamide-treated diabetics. <i>Diabetologia</i> 1974;10:197-200.	nicht E4
Lin BJ, Wu H, Huang HS et al. Efficacy and tolerability of acarbose in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled with diet and sulfonylureas. <i>Journal of diabetes and its complications</i> 2003;17:179-185.	nicht E2
Londono JH, Nickerson D. A double blind comparison of Micronase (Glyburide) with placebo in newly diagnosed diabetes MICRONASE (GLYBURIDE): PHARMACOLOGICAL AND CLINICAL EVALUATION. <i>EXCERPTA MEDICA, I C S</i> 1975;No. 382:140-149.	nicht E4
Lucas CP, Patton S, Stepke T et al. Achieving therapeutic goals in insulin-using diabetic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A weight reduction-exercise-oral agent approach. <i>Am J Med</i> 1987;83:3-9.	nicht E1
Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J, Jakobsen G, Matthews DR. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomized, controlled trial. <i>Diabetes care</i> 2004;27:1335-1342.	nicht E6
Mauerhoff T, Ketelslegers JM, Lambert AE. Effect of glibenclamide in insulin-treated diabetic patients with a residual insulin secretion. <i>Diabete Metab</i> 1986;12:34-38.	nicht E2
Nathan DM, Roussel A, Godine JE. Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A randomized, double-blind study. <i>Annals of internal medicine</i> 1988;108:334-340.	nicht E6
Neuser D, Benson A, Bruckner A, Goldberg RB, Hoogwerf BJ, Petzinna D. Safety and tolerability of acarbose in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. <i>Clin Drug Investig</i> 2005;25:579-587.	nicht E2
Peacey SR, Robinson R, Bedford C et al. Does the choice of treatment for type 2 diabetes affect the physiological response to hypoglycemia? <i>Diabetes care</i> 2000;23:1022-1023.	nicht E3
Persson G. Clinical study with glipizide, a new oral antidiabetic drug. <i>Diabetologia</i>	nicht E4

1973;348-350.	
Rao RH, Spathis GS. alpha-Glucosidase inhibitor therapy does not improve glycaemic control in overweight diabetics poorly controlled on sulfonylureas. Diabetes, Nutrition and Metabolism - Clinical and Experimental ( Diabetes Nutr Metab Clin Exp ) 1990;3:17-22	nicht E3
Rodger NW, Chiasson JL, Josse RG et al. Clinical experience with acarbose: results of a Canadian multicentre study. Clin Invest Med 1995;18:318-324.	nicht E2
Rosak C, Schwarz O, Althoff PH, et.al. Combination treatment of type II diabetics with insulin and glibenclamide following secondary drug failure Kombinierte behandlung von typ-ii-diabetikern mit insulin und glibenclamid nach tablettensekudarversagen. Deutsche Medizinische Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr) 1985;110:1975-1980.	nicht E6
Rosenbaum P, Peres RB, Zanella MT, Ferreira SR. Improved glycemic control by acarbose therapy in hypertensive diabetic patients: effects on blood pressure and hormonal parameters. Braz J Med Biol Res 2002;35:877-884.	nicht E2
Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Schneider J. Glimepiride, a new once-daily sulfonylurea: A double-blind placebo- controlled study of NIDDM patients. Diabetes Care (Diabetes Care) 1996;19:1194-1199.	nicht E6
Schäfer D, Hosl W. Clinical trial of a new formulation of glibenclamide Ergebnisse der klinischen erprobung einer neuen galenischen zubereitung von glibenclamid. Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel (AKTUEL ENDOKRINOL STOFFWECHSEL) 1982;3:89-90.	nicht E3
Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. 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 2007;61:171-180.	nicht E6
Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, Shamoon H, Fischette CT. Efficacy, safety, and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM: Results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials. Diabetes Care (Diabetes Care) 1997;20:597-606.	nicht E6
Sonksen PH, Lowy C, Perkins JR, West TE. Hormonal and metabolic effects of chlorpropamide, glibenclamide and placebo in a cross-over study in diabetics not controlled by diet alone. Diabetologia 1981;20:22-30.	nicht E3
Stenman S, Melander A, Groop PH, Groop LC. What is the benefit of increasing the sulfonylurea dose? Ann Intern Med 1993;118:169-172.	nicht E3
Testa MA, Simonson DC. Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled, double-blind trial. JAMA - the journal of the American Medical Association 1998;280:1490-1496.	nicht E6
Turner R. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet (Lancet) 1998;352:854-865.	nicht E3
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 ( J Am Med Assoc ) 1999;281:2005-2012.	nicht E3
United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). 13: Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. BMJ (Clinical research ed ) 1995;310:83-88.	nicht E3
Villiger U. Clinical trial with a new oral antidiabetic, gliclazid, in general practice Klinische prufung des neuen oralen antidiabetikums gliclazid in der praxis. Schweizerische Rundschau fur Medizin/Praxis ( Schweiz Rundsch Med Prax )	nicht E3

1982;71:699-704	
Ward EA, Ward GM, Turner RC. Effect of sulphonylurea on insulin secretion and glucose control in insulin-treated diabetics. British Medical Journal (Br Med J) 1981;283:278.	nicht E6
Wolever TM, Chiasson JL, Josse RG et al. Small weight loss on long-term acarbose therapy with no change in dietary pattern or nutrient intake of individuals with non-insulin-dependent diabetes. Int J Obes Relat Metab Disord 1997;21:756-763.	nicht E3

**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 4-86 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
087-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00451113?term=NCT00451113&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00451113?term=NCT00451113&amp;rank=1</a>	nein
186-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00961363?term=00961363&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00961363?term=00961363&amp;rank=1</a>	nein
208-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00947011?term=00947011&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00947011?term=00947011&amp;rank=1</a>	nein
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe)</b>						
207-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00939939?term=00939939&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00939939?term=00939939&amp;rank=1</a>	nein
<p>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.</p>						

**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 4-87 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Plazebokontrolliert</b>						
93-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00853944?term=00853944&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00853944?term=00853944&amp;rank=1</a>	nein
159-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00732121?term=NCT00732121&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00732121?term=NCT00732121&amp;rank=1</a>	nein
188-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00964184?term=00964184&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00964184?term=00964184&amp;rank=1</a>	nein
205-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00967798?term=00967798&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00967798?term=00967798&amp;rank=1</a>	nein
206-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00936663?term=00936663&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00936663?term=00936663&amp;rank=1</a>	nein
271-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01186562?term=01186562&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01186562?term=01186562&amp;rank=1</a>	nein
273-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272583?term=01272583&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01272583?term=01272583&amp;rank=1</a>	nein
308-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01512797?term=01512797&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01512797?term=01512797&amp;rank=1</a>	nein
309-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00659711?term=00659711&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00659711?term=00659711&amp;rank=1</a>	nein
316-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b>	nein

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
					<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01600703?term=01600703&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01600703?term=01600703&amp;rank=1</a>	
327-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01449747?term=NCT01449747&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01449747?term=NCT01449747&amp;rank=1</a>	nein
335-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01610154?term=NCT01610154&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01610154?term=NCT01610154&amp;rank=1</a>	nein
406-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01334229?term=01334229&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01334229?term=01334229&amp;rank=1</a>	nein
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe)</b>						
264-00	nein	ja	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01183104?term=NCT01183104&amp;rank=1">http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01183104?term=NCT01183104&amp;rank=1</a>	nein
SUMER	nein	nein	ja	nein	<b>clinicaltrials.gov:</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00957060?term=00957060&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00957060?term=00957060&amp;rank=1</a>	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

**Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-88 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 4-88 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010

A Multicenter Double-Blind, Randomized, Plazebo- and Active-Controlled Dose Range Finding Study of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus who have Inadequate Glycemic Control

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

A total of 2186 patients were screened for the study. Of these patients, 1443 (66%) were excluded prior to randomization and 743 (34%) were randomized (i.e., received allocation numbers) at Visit 4/Day 1. Of the 743 patients randomized, 3 patients received allocation numbers but did not take a single dose of double-blind study drug. These patients are included in the summary of patient characteristics but not included in the efficacy and safety analyses. Of the 740 patients who were randomized and took study drug, 651 completed the study.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Diät und Bewegung alleine:</p> <p>Primäre Studienziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bewertung der Wirksamkeit von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo auf den HbA1c-Wert nach 12 Wochen</li> <li>2. Bewertung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Sitagliptin</li> </ol> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Veränderung der Blutzuckerkontrolle mit Sitagliptin im Vergleich zu Placebo</li> <li>2. Unterschiede in der Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse mit Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid</li> <li>3. Veränderung des Körpergewichts mit Sitagliptin im Vergleich zu Placebo und Glipizid</li> <li>4. die Veränderung der Glukose-Toleranz nach einer Testmahlzeit</li> <li>5. die Veränderung der Blutzuckerkontrolle mit Glipizid im Vergleich zu Placebo</li> </ol> <p>Studienhypothesen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Feststellung einer Dosis-Wirkungs-Kurve nach Behandlung über 12 Wochen, über alle eingesetzten Dosierungen von Sitagliptin und Placebo hinweg bezüglich einer Absenkung des HbA1c-Wertes</li> <li>2. Sitagliptin ist gut verträglich</li> </ol>
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase IIb, randomisierte, multizentrische, aktiv- und Placebo-kontrollierte, doppelblinde, parallele Dosisfindungsstudie Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1 in eine von sechs Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin (10-, 25-, 50-, 100mg/Tag), Placebo oder Glipizid
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderung des HbA1c Einschlusskriteriums von 7% auf 6,5% zum Studienvisit 3 (vor Randomisierung) um Erfahrungen in Patienten mit milder Hyperglykämie zu gewinnen. Die Änderung erfolgte vor Beendigung des Patienteneinschlusses in die Studie (Amendment 18, August 2003). Es wurden keine weiteren Änderungen der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<b><u>Einschlusskriterien</u></b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient leidet an Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM)</li> <li>2. Der Patient ist <math>\geq 21</math> Jahre bis <math>\leq 70</math> Jahre alt</li> <li>3. Der Patient versteht die Studienmaßnahmen und stimmt mit seiner</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>schriftlichen Einwilligung der Studienteilnahme zu</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Der Patient ist männlich oder eine Frau bei der das Eintreten einer Schwangerschaft hochgradig unwahrscheinlich ist.</li> <li>5. Der Patient zeigt eine Compliance <math>\geq 75\%</math> mit der Placebobehandlung während der Run-in Phase</li> <li>6. Sudienvsiste 1(Screening-Visite):             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. HbA1c <math>\geq 6,5\%</math> und <math>&lt; 10\%</math> für Patienten ohne anti-hyperglykämische Monoherapie</li> <li>b. HbA1c <math>\geq 6,5\%</math> und <math>\leq 9\%</math> für Patienten mit ant-hyperglykämischer Monotherapie</li> </ol> </li> <li>7. Studienvsiste 3 (2 Wochen vor Randomisierung):             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Unzureichend eingestellter Blutzucker nach Initiierung eines Fitness- und Diätprogramms bei Patienten ohne antihyperglykämischen Vorbehandlung zum Zeitpunkt des Screening</li> <li>b. Unzureichend eingestelltem Blutzucker bei Patienten mit antihyperglykämischen Vorbehandlung zum Zeitpunkt des Screening nach Absetzen der Therapie und Initiierung eines Fitness- und Diätprogramms</li> </ol> <p>Unzureichend eingestellter Blutzucker war definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FPG <math>\geq 130</math> mg/dl (<math>\geq 7,22</math> mmol/l) und <math>\leq 240</math> mg/dl (<math>\leq 13,32</math> mmol/l) und</li> <li>• HbA1c <math>\geq 6,5\%</math> und <math>&lt; 10\%</math></li> </ul> </li> <li>8. Studienvsiste 4/Tag 1: Nüchternplasmaglukose-Messung: FPG <math>\geq 120</math> mg/dl (<math>&gt; 6,66</math> mmol/l) und <math>&lt; 240</math> mg/dl (<math>&lt; 13,32</math> mmol/l)</li> <li>9. Patient unter Behandlung mit einer Statin- oder Fibrat-Monotherapie konnten in die Studie eingeschlossen werden, wenn die Behandlung über einen Zeitraum von 6 Wochen vor Studienvsiste V3/Woche -2 bis zum Ende der doppelblinden Behandlungsphase unter einer stabilen Dosierung erfolgte</li> </ol> <p><b><u>Ausschlußkriterien</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Typ-1-Diabetes mellitus, Ketoazidose sowie C-Peptide <math>\leq 0,8</math> ng/ml (<math>\leq 0,26</math> nmol/l) in der Anamnese</li> <li>2. Behandlung während eines Zeitraums von 8 Wochen beginnend mit Studienvsiste 1 mit:             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Kombination anti-hyperglykämischer Therapien: 2 oder mehr oral verabreichte Medikamente</li> <li>b. Insulin</li> <li>c. Thiazolidinediones (z.B. Rosiglitazon, Pioglitazone)</li> </ol> </li> <li>3. Kombinationsbehandlung mit Statinen und Fibraten</li> <li>4. Triglyzeride (TG) <math>\geq 500</math> mg/dl (<math>&gt; 5,7</math> nmol/l) zum Studienvsist 1</li> <li>5. Teilnahme an Programm zur Körpergewichtsreduktion</li> <li>6. Kortikosteroide</li> <li>7. Antikoagulanzen und anti-arrhythmische Medikation</li> <li>8. Sonstige Medikamente deren Gebrauch während der klinischen Studie untersagt ist (siehe Appendix 1 zum Studienprotokoll)</li> <li>9. Östrogen-Ersatztherapie oder SERM (selective estrogen receptor modulator)</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		10. Geplanter Operation innerhalb von 30 Tagen nach Studienvsiste 1 11. In den vergangenen 8 Wochen andere experimentelle Medikamente erhalten 12. AST und/oder ALT zum Studienvsiste 1 >2-fach oberhalb des ULN 13. AST und/oder ALT zum Studienvsiste 3/Woche -2 >2-fach oberhalb des ULN 14. CRP zum Studienvsiste 1 >2-fach des ULN 15. CRP zum Studienvsiste 3/Woche -2 >2-fach oberhalb des ULN 16. Serum Kreatinin: Männliche Patienten >1,3 mg/dl (>115 µmol/l), weibliche Patienten >1,2 mg/dl (106,2 µmol/l). Kreatinin-Wert in männlichen Patienten >65 Jahre >1,0mg/dl (>88,5 µmol/l) und weiblichen Patienten > 65 Jahre >0,9mg/dl (>79,6 µmol/l) 17. Proteinuria >0,5mg Albumin per mg Kreatinin oder Vorgeschichte eines nephrotischen Syndroms 18. Virale Hepatitis (Hepatitis B oder C) 19. Aktive Erkrankung der Leber oder der Galle, inklusive primary biliary cirrhosis 20. Anamnese diabetischer oder andere Formen der Gastroparese, wiederholte Episoden von Erbrechen, inflammatory bowel disease oder wiederholte colonic polyps oder multiple polyposis syndromes 21. Anamnese einer epileptischen Erkrankung oder zentraler degenerativer neurologischer Erkrankungen 22. Anamnese chronischer Muskelerkrankungen, inklusive chronische Myopathie oder Muskeldystrophie 23. Akutes koronares Syndrom (Myokard-Infarkt oder un stabile Angina), perkutane koronare Intervention (CABG, PTCA oder ähnliche Prozeduren) oder ein Schlaganfall in den vergangenen 6 Monaten 24. Kongestive Herzinsuffizienz ; NYHA Class III oder IV 25. Patient mit einem bestätigten TSH >5 mIU/ml 26. Unzureichend kontrollierter Blutdruck definiert als systolisch >160mm Hg oder diastolisch >95mm Hg 27. Positiver HIV-Test 28. Anamnese einer aplastischen Anämie, myelo-dysplastischen oder prä-leukämischer Erkrankung oder schwere hämatologischen Erkrankung 29. Anamnese neoplastischer Erkrankungen 30. BMI <18kg/m <sup>2</sup> (für asiatische Studienteilnehmer), <20kg/m <sup>2</sup> (für alle anderen Studienteilnehmer) oder >40kg/m <sup>2</sup> 31. Alkoholkonsum 32. Jede sonstige Therapie oder Erkrankungen die nach Auffassung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient darstellt oder die eine Teilnahme an der Studie ungeeignet erscheinen lässt 33. Schwangere oder stillende Frauen 34. Eingeschränkter Gemütszustand oder sonstige Gründe die Schwierigkeiten erwarten lassen mit der Einhaltung der Studienanforderungen
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der	129 Studienzentren (83 in den USA und 46 außerhalb der USA)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1 in eine von sechs möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin (10-, 25-, 50-, oder 100mg/Tag), Plazebo oder Glipizid (5-20mg/Tag).</p> <p>„Diät und Bewegung“ run-in Phase: bis zu 8 Wochen (Absetzen des Antidiabetikums bei Patienten mit anti-hyperglykämischer Monotherapie)</p> <p>Plazebo-Run in: 2 Wochen</p> <p>Randomisierte Behandlung: 12 Wochen</p> <p>Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid 5 mg/Tag begonnen und die Dosis nur erhöht (maximal 20mg/Tag), wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studiervisite war <math>\geq 110</math> mg/dL (6.11 mmol/L) UND b) alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studiervisite waren <math>\geq 110</math> mg/dL (6.11 mmol/L) UND c) kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung UND d) nach Einschätzung des Studienarztes keine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien durch eine Dosiserhöhung). Die Maximaldosis war 20 mg/Tag.</p> <p>Die Dosis konnte bei Bedarf reduziert werden, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Das primäre Wirksamkeitszielkriterium</u> war die Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Wochen unter Sitagliptin vs. Plazebo.</p> <p><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 12 von FPG, Fruktosamine, Fingerstick-Blutzuckerwert, Körpergewicht, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Lipidparameter, HOMA-<math>\beta</math>, HOMA-IR, QUICKI.</p> <p><u>Die Sicherheitszielkriterien</u> waren Symptomatische Hypoglykämien (<math>&lt; 50</math>mg/dl; <math>\leq 70</math>mg/dl; <math>&gt; 70</math>mg/dl, Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern, unabhängig davon ob ein Blutzuckerwert gemessen wurde oder nicht), Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Woche 12.</p> <p>Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn
7	Fallzahl	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Kalkulierte Fallzahl von 100 Patienten pro Studienarm entsprechend folgender Überlegungen: -Primäres Zielkriterium: Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Wochen unter Sitagliptin vs. Placebo. - Die Gruppengröße von 97 Patienten führt zu einer Power von 93%, um eine Veränderung des HbA1c-Werts von 0,5% gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Wochen festzustellen (Standardabweichung 1,0%). -Berücksichtigung einer Dropout Rate von ca. 3%
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Drei Zwischenanalysen wurden durchgeführt zum Zweck zukünftiger Studienplanung. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch waren nicht definiert.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Abteilung Biostatistik für klinische Prüfungen des Studiensponsors erstellte einen sogenannten Allokationsplan, der die Zuordnungs- bzw. Allokationsnummern (AN) der jeweils randomisiert zugeordneten Behandlung gegenüberstellte.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden stratifiziert in 4 Strata bestehend aus der ursprünglichen anti-hyperglykämischen Therapie : - keine anti-hyperglykämische Medikation und HbA1c: ≤8,5% - keine antihyperglykämische Medikation und HbA1c: >8,5% - Anti-hyperglykämische Medikation und HbA1c: ≤8,5% - Anti-hyperglykämische Medikation und HbA1c: >8,5% Die 4 Strata wurden als Variablen für die Blockrandomisierung herangezogen.
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	Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1:1 in eine von sechs möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin (10-, 25-, 50-, 100mg/Tag), Placebo oder Glipizid.  Die zentrale Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice response system (IVRS) auf der Basis eines Computer-generierten Zuordnungsschemas. Die Patienten wurden zufällig einem der 6 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientenummer zum Studienvisit 4/Tag 1. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientenummer zugeordnet. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit Studienmedikation mit einer durch das IVRS festgelegten Numerierung. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Fall von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten aufgehoben werden. Vor einer möglichen Entblindung musste der Prüfarzt den Merck Studienmonitor kontaktieren.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die	Die Randomisierung basierte auf einem Computer-generierten Code, der durch die Biostatistikabteilung des Sponsors für die zentrale Randomisierungseinrichtung erstellt worden war Die Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	response system (IVRS). Die Patienten wurden zufällig einem der 6 Studienarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bezüglich der Sitagliptin- Glipizid- und Plazebo-Studienmedikation waren Patienten, Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal verblindet.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b><u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium</u></b> Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 12 Wochen unter Sitagliptin vs. Plazebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und HbA1c-Ausgangswert.</li> <li>- Primäre Analysepopulation: Modified ITT, es wurde die Last-value-carried-forward (LVCF) Methode angewandt.</li> <li>- Sekundäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population;</li> <li>- Analysezeitpunkt: 12 Wochen.</li> </ul> <p>Die Dosis-Wirkungs-Beziehung für verschiedene Dosierungen von Sitagliptin vs. Plazebo wurde mit einem schrittweisen linearen Kontrast Test, basierend auf dem ANCOVA Modell, analysiert.</p> <p><b><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u></b> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 12 von FPG, Fruktosamine, Fingerstick-Blutzuckerwert, Körpergewicht, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Lipidparameter, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums.</li> <li>- Primäre Analysepopulation: Modified ITT, es wurde die Last-value-carried-forward (LVCF) Methode angewandt.</li> <li>- Sekundäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population;</li> <li>- Analysezeitpunkt: 12 Wochen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Die Sicherheitszielkriterien</b> waren Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Woche 12.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Berechnung der Inzidenzrate</li> <li>- Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population).</li> <li>- Analysezeitpunkt: 12 Wochen.</li> </ul>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Für das primäre Wirksamkeitszielkriterium wurden folgende Subgruppen analysiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anti-hyperglykämischer Behandlungsstatus</li> <li>2. HbA1c Strata zum Studienvisit 3/Woche -2 (HbA1c ≤8,5; HbA1c &gt;8,5)</li> <li>3. Baseline HbA1c median</li> <li>4. Baseline FPG median</li> <li>5. Geschlecht</li> <li>6. Alter</li> <li>7. BMI</li> <li>8. Erkrankungsdauer Diabetes</li> <li>9. Median of baseline fasting Insulin</li> <li>10. Median of baseline HOMA-β</li> <li>11. Median of baseline QUICKI</li> <li>12. Median of baseline ratio of post-prandial average to pre-prandial average from 7-point SBGM measurements, respectively</li> </ol>
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 1 am Ende des Dokuments
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	<p><b>Behandlungsgruppe Plazebo</b> 125 Patienten wurden randomisiert 121 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt 105 Patienten wurden in der PP Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (10 mg/Tag)</b> 125 Patienten wurden randomisiert 122 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt 103 Patienten wurden in der PP Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (25mg/Tag)</b>  123 Patienten wurden randomisiert  122 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt  112 Patienten wurden in der PP Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (50mg/Tag)</b>  123 Patienten wurden randomisiert  120 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt  107 Patienten wurden in der PP Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (100mg/Tag )</b>  124 Patienten wurden randomisiert  121 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt  107 Patienten wurden in der PP Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p><b>Behandlungsgruppe Glipizid (5-20mg/Tag)</b>  123 Patienten wurden randomisiert  119 Patienten wurden in der MITT Analyse des primären Wirksamkeitskriteriums (HbA1c) berücksichtigt  97 Patienten wurden in der PP Analyse des primären v(HbA1c) berücksichtigt</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Behandlungsgruppe Plazebo (N=17)</b>  Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=1)  Therapieversagen (N=9)  Widerruf der Einwilligung (N=5)  Abbruch aus anderen Gründen (N=2)</p> <p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (10mg/Tag) (N=18)</b>  Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=2)Therapieversagen (N=7)  Widerruf der Einwilligung (N=4)  Abbruch aus anderen Gründen (N=5)</p> <p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (25mg/Tag) (N=7)</b>  Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=3)  Therapieversagen (N=2)  Widerruf der Einwilligung (N=2)</p> <p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (50mg/Tag) (N=15)</b>  Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=1)  Therapieversagen (N=8)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Widerruf der Einwilligung (N=2) Abbruch aus anderen Gründen (N=4)</p> <p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (100mg/Tag) (N=12)</b> Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=3) Therapieversagen (N=1) Widerruf der Einwilligung (N=6) Abbruch aus anderen Gründen (N=2)</p> <p><b>Behandlungsgruppe Glipizid (5-20mg/Tag) (N=23)</b> Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=7) Therapieversagen (N=2) Widerruf der Einwilligung (N=9) Abbruch aus anderen Gründen (N=5)</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 18. Juli 2003 in die Studie eingeschlossen. Am 25. August 2004 verließ der letzte Patient die Studie. 14 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme um mögliche schwere Nebenwirkungen abzuklären
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem „last patient last visit“ planmäßig beendet
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

**Abbildung 1. Patientenfluss Woche 0 bis 12**

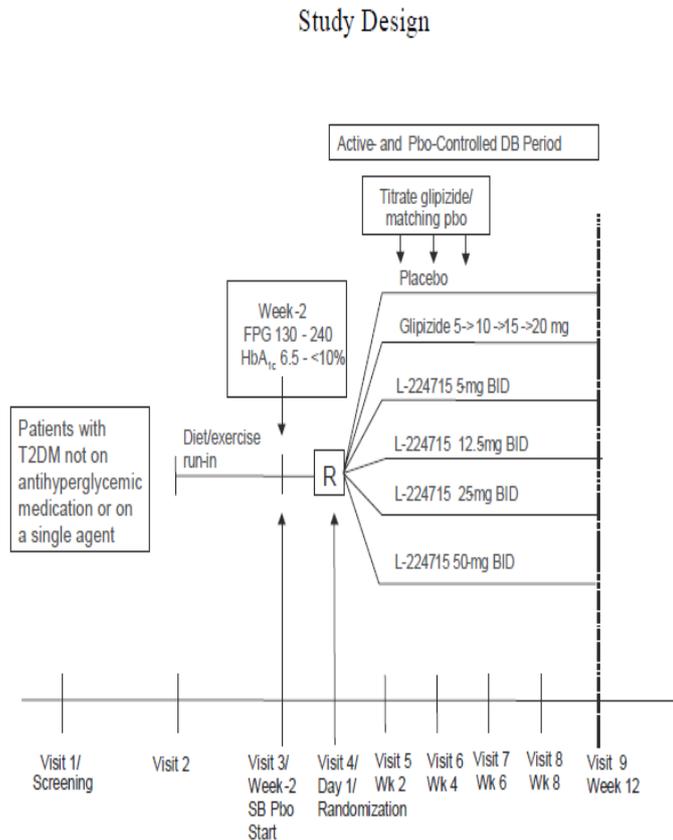


Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010-10

A 40 week extension to: A multicenter, double-blind, randomized, placebo- and active controlled dose range finding study of MK-0431 in patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glyceimic control (protocol 010-10)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Diät und Bewegung alleine:</p> <p>Primäre Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo auf den HbA1c-Wert nach 52 Wochen</li> </ul> <p>Sekundäre Studienziele, jeweils nach 52 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Langzeiteffekt von Sitagliptin auf den HbA1c-Verlauf</li> <li>• Langzeiteffekt von Glipizid auf den HbA1c-Verlauf</li> <li>• Blutzuckerkontrolle unter Sitagliptin, gemessen als Nüchternblutzucker und Blutzuckermessung durch den Patient</li> <li>• Blutzuckerkontrolle unter Glipizid, gemessen als Nüchternblutzucker und Blutzuckermessung durch den Patient</li> <li>• Unterschiede in der Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse mit Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid</li> <li>• die Veränderung des Körpergewichts mit Sitagliptin im Vergleich mit Plazebo und Glipizid</li> </ul> <p>Es war keine Studienhypothese für die Extensionsstudie formuliert</p>
	<b>Methoden</b>	
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Extensionstudie (40 Wochen) der 12-wöchigen Phase IIb Studie P010. Randomisierte, multizentrische aktiv-kontrollierte, doppelblinde, parallele, klinische Studie.</p> <p>Patienten die in Woche 12 in P010 einer Teilnahme an der Extensionsstudie P010-10 einwilligten, waren folgenden 5 Behandlungsarmen zugeteilt: Sitagliptin (10-, 25-, 50-, 100mg/Tag) oder Glipizid (Dosierung wie in Woch 12 der Studie P010).</p> <p>Patienten des Plazebo-Behandlungsarms in P010 wurden in einen der 4 Sitagliptin-Behandlungsarme randomisiert, da Sitagliptin keine Phase der Aufdosierung erfordert.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit	Keine relevanten Änderungen der Methodik nach Beginn der Extensionsstudie P010-10.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Begründung	
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Zusätzlich zu Ein- und Ausschlusskriterien wie in Studie P010 definiert:</p> <p><b><u>Einschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten beendeten die klinische Studie P010 zum Studienvisit V9/Woche 12</li> <li>• Mindestens 75% compliance mit Studienmedikation während der doppel-blinden Studienphase in P010</li> <li>• Einwilligung in die Teilnahme an der Extensionstudie</li> <li>• Der Patient ist männlich oder eine Frau bei der das Eintreten einer Schwangerschaft hochgradig unwahrscheinlich ist.</li> </ul> <p><b><u>Ausschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten haben eine Erkrankung oder erhalten eine Therapie die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient darstellt und einer weiteren Teilnahme an der Studie entgegensteht</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	98 Studienzentren, davon 59 in den USA und 39 außerhalb der USA
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Patienten erhielten Sitagliptin 10mg/Tag, Sitagliptin 25mg/Tag, Sitagliptin 50mg/Tag, Sitagliptin 100mg/Tag oder Glipizid (Dosierung wie in Woche 12 in P010).</p> <p>Für die Behandlungsgruppen Sitagliptin 10mg/Tag, Sitagliptin 25mg/Tag und Sitagliptin 50mg/Tag wurde im Studienverlauf die Dosierung auf 100mg/Tag erhöht und die Darreichungsform von zweimal täglich (BID) auf einmal täglich (QD) umgestellt.</p> <p>Für die Behandlungsgruppe Sitagliptin 100mg/Tag wurde im Studienverlauf nur die Darreichungsform von zweimal täglich (BID) auf einmal täglich (QD) umgestellt.</p> <p>Die Umstellung erfolgte für jedes Studienzentrum individuell sobald das entsprechende Amendment PN-010 12 durch die jeweilige Ethikkommission genehmigt war.</p> <p><b>Metformin-Notfall-Medikation</b></p> <p>Metformin (bis 2000mg/Tag) war für alle Patienten mit schlecht eingestelltem Blutzucker während der doppel-blinden Studienphase als Notfall-Medikation verfügbar.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen,	<p><u>Das primäre Wirksamkeitszielkriterium</u> war die Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 52 Wochen in den 5 Behandlungsgruppen.</p> <p><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen von FPG, Fingerstick-Blutzuckerwert und Lipidwerten.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Die Sicherheitszielkriterien</u> waren Symptomatische Hypoglykämien (&lt;50mg/dl; ≤70mg/dl; &gt;70mg/dl, Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern, unabhängig davon ob ein Blutzuckerwert gemessen wurde oder nicht), Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert, Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach 53 Wochen.</p> <p>Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der geplanten Auswertung
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Ca. 600 Patienten wurden in die initiale klinische Studie P010 randomisiert (ca. 100 je Behandlungsarm). Unter der Annahme, dass 70-80% der Patienten an der Extensionstudie P010-10 teilnehmen, folgt, dass jeder Behandlungsarm ca. 70 – 80 Patienten enthält, die für die Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit zur Verfügung stehen.</p> <p>Für den primären Wirksamkeitskriterium HbA1c resultiert hieraus eine "half width" des 95% Konfidenzintervalls von 0,22 bei einer statistische Power von 80% und 0,23 bei einer statistischen Power von 70%.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt.</p> <p>Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010</p> <p>Patienten, die in die Teilnahme an der Extensionstudie P010-10 eingewilligt hatten und in der Studie P010 Plazebo als verblindete Studienmedikation erhalten hatten, wurden in einen der 4 Sitagliptin-Studienarme (10-, 25-, 50-, oder 100mg/Tag) im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert.</p>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter;	<p>siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010</p> <p>Für die Extensionstudie P010-10 erhielt jeder Patient ein Medikationskit mit spezifischem Label mit der Protokoll-Nummer, die Anzahl Flaschen/Blister, die Kontrollnummer, ein Re-Evaluierungsdatum und eine eindeutige IVRS ID Nummer .</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010; auch in der Extensstudie blieben Patienten, Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal hinsichtlich der Studienmedikation verblindet.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b><u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium</u></b> Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 52 Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und HbA1c-Ausgangswert.</li> <li>- Primäre Analysepopulation: All-Patients-Treated Population, es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt.</li> <li>- Sekundäre Analysepopulation : Woche-52-Completers Population</li> <li>- Analysezeitpunkt: 52 Wochen.</li> <li>- Messwerte nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden nicht berücksichtigt</li> </ul> <p><b><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u></b> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 52 von FPG, Fingerstick-Blutzuckerwert und Lipidwerten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primäre Analysepopulation: All-Patients-Treated Population, es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt.</li> <li>- Sekundäre Analysepopulation : Woche-52-Completers Population</li> <li>- Analysezeitpunkt: 52 Wochen.</li> <li>- Messwerte nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden nicht berücksichtigt</li> </ul> <p><b>Die Sicherheitszielkriterien</b> waren Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert, Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Woche 52.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Berechnung der Inzidenzrate; Veränderung des Körpergewichts ANCOVA</li> <li>- Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population).</li> <li>- Analysezeitpunkt: 52 Wochen.</li> <li>- Primär : Ereignisse nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden nicht berücksichtigt</li> <li>- Sekundär : Ereignisse nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden berücksichtigt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Analyse von Subgruppen war nicht spezifiziert.
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 1 am Ende des Dokuments
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	<p><b><u>Zeitraum Studienbeginn bis Woche 25 in P010-10 (Analyse vor Umstellung auf Sitagliptin 100mg/Tag)</u></b></p> <p><b>Plazebo</b> 80 Patienten wurden randomisiert 78 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunktes HbA1c berücksichtigt 80 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunktes Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt</p> <p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (Umstellung von 10 mg/Tag auf 100mg/Tag)</b> 85 Patienten wurden randomisiert 84 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunktes HbA1c berücksichtigt 85 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunktes Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt</p> <p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (Umstellung von 25 mg/Tag auf 100mg/Tag)</b> 82 Patienten wurden randomisiert 78 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunktes HbA1c berücksichtigt 82 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunktes Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt</p> <p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (Umstellung von 50 mg/Tag auf 100mg/Tag)</b> 92 Patienten wurden randomisiert 89 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunktes HbA1c berücksichtigt 92 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunktes Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt</p> <p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (100mg/Tag; Umstellung der Darreichungsform von BID auf QD)</b> 91 Patienten wurden randomisiert 90 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunktes HbA1c berücksichtigt 91 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunktes</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt</p> <p><b>Behandlungsgruppe Glipizid</b>  79 Patienten wurden randomisiert  77 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunkts HbA1c berücksichtigt  79 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Plazebo</b>  Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=4)  Therapieversagen (N=2)  Widerruf der Einwilligung (N=5)  Abbruch aus anderen Gründen (N=4)</p> <p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (Sitagliptin (Umstellung von 10 mg/Tag auf 100mg/Tag)</b>  Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=4)  (N=4)  Widerruf der Einwilligung (N=3)  Abbruch aus anderen Gründen (N=5)</p> <p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (Umstellung von 25 mg/Tag auf 100mg/Tag)</b>  Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=3)  Therapieversagen ((N=3)  (N=7)  Abbruch aus anderen Gründen (N=8)</p> <p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (Umstellung von 50 mg/Tag auf 100mg/Tag)</b>  Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=0)  Therapieversagen (N=8)  Widerruf der Einwilligung (N=0)  Abbruch aus anderen Gründen (N=6)</p> <p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (100mg/Tag; Umstellung der Darreichungsform von BID auf QD)</b>  Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=0)  Therapieversagen (N=5)  Widerruf der Einwilligung (N=7)  Abbruch aus anderen Gründen (N=2)</p> <p><b>Behandlungsgruppe Glipizid</b>  Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=6)  Therapieversagen (N=0)  Widerruf der Einwilligung (N=6)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Abbruch aus anderen Gründen (N=3)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Extensionstudie P010-20 wurde zwischen dem 30. Oktober 2003 und dem 30. Mai 2005 durchgeführt. Die Gesamtstudiendauer betrug je Patient 40 Wochen. Die Studie umfasste insgesamt 6 Studienvisits. 14 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme um mögliche schwere Nebenwirkungen abzuklären
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem „last patient last visit“ planmäßig beendet
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

Abbildung 1. Patientenfluss Woche 0 bis 52

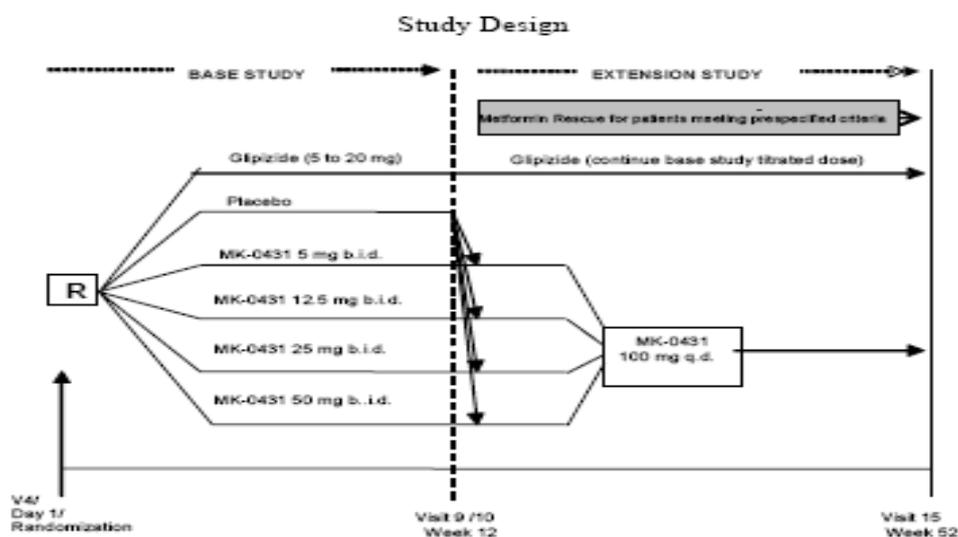




Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P010-20

Multicenter, double-blind, randomized, placebo- and active controlled, dose-range finding extension studies of MK-0431 in patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycemic control.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Diät und Bewegung alleine:</p> <p>Primäres Studienziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der Wirksamkeit von Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo auf den HbA1c-Wert nach 104 Wochen</li> </ul> <p>Sekundäre Studienziele waren, jeweils nach 104 Wochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Langzeiteffekt von Sitagliptin auf den HbA1c-Verlauf</li> <li>• Langzeiteffekt von Glipizid auf den HbA1c-Verlauf</li> <li>• Blutzuckerkontrolle unter Sitagliptin, gemessen als Nüchternblutzucker und Blutzuckermessung durch den Patient</li> <li>• Unterschiede in der Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse mit Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid</li> <li>• die Veränderung des Körpergewichts mit Sitagliptin im Vergleich mit Plazebo und Glipizid</li> </ul> <p>Es war keine Studienhypothese für die Extensionsstudie formuliert</p>
	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Extensionstudie (52 Wochen) der klinischen Phase IIb Studie P010 (12 Wochen) und der Extensionstudie P010-10 (40 Wochen)</p> <p>Randomisierte, multizentrische, aktiv-kontrollierte doppelblinde parallele klinische Studie</p> <p>Patienten die in Woche 52 in P010-10 einer Teilnahme an der Extensionsstudie P010-20 einwilligten, waren in folgenden 2 Behandlungsarme eingeteilt: Sitagliptin 100mg/Tag oder Glipizid (Dosierung wie in Woche 52 in P010-10)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevanten Änderungen der Methodik nach Beginn der Extensionstudie P010-20 vorgenommen
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Zusätzlich zu Ein- und Ausschlußkriterien wie in Studie P010 und P10-10 definiert:

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b><u>Einschlußkriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten beendeten die erste Extensionstudie P010-10</li> <li>• Mindestens 75% compliance mit Studienmedikation während der Extensionstudie P010-10</li> <li>• Einwilligung in die Teilnahme an der Extensionstudie</li> <li>• Der Patient ist männlich oder eine Frau bei der das Eintreten einer Schwangerschaft hochgradig unwahrscheinlich ist.</li> </ul> <p><b><u>Ausschlußkriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten haben eine Erkrankung oder erhalten eine Therapie die nach Meinung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient darstellt und einer weiteren Teilnahme an der Studie entgegensteht</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	69 Studienzentren, davon: 40 in den USA und 29 in Europa
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>P010 Patienten erhielten entweder Sitagliptin (100mg/Tag.) oder Glipizid (Dosierung wie in Woche 52 in P010-10).</p> <p>Die Zuordnung der Patienten zu den beiden Behandlungsarmen in P010-20 wurde von den bereits vorausgegangenen Studien P010 (12 Wochen) und P010-10 (40 Wochen) für alle Patienten unverändert übernommen.</p> <p><b>Metformin-Notfall-Medikation</b></p> <p>Metformin (bis 2550mg/Tag) war für alle Patienten mit schlecht eingestelltem Blutzucker während der doppel-blinden Studienphase als Notfall-Medikation verfügbar.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Das primäre Wirksamkeitszielkriterium</u> war die Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 104 Wochen unter Sitagliptin.</p> <p><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 104 Wochen von FPG, Nüchterninsulin, HOMA-β, HOMA-IR und QUICKI..</p> <p><u>Die Sicherheitszielkriterien</u> waren Symptomatische Hypoglykämien (&lt;50mg/dl; ≤70mg/dl; &gt;70mg/dl, Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern, unabhängig davon ob ein Blutzuckerwert gemessen wurde oder nicht), Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert, Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen nach 104 Woche</p> <p>Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit	Es gab keine Änderung der geplanten Auswertung

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Festlegung der Fallzahl und der statistischen Power, da für die Extensionstudie P010-20 keine statistische Hypothese formuliert war.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010 .
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010 und P010-10 Die Zuordnung der Patienten zu den beiden Behandlungsarmen in P010-20 wurde von den bereits vorausgegangenen Studien P010 (12 Wochen) und P010-10 (40 Wochen) für alle Patienten unverändert übernommen.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010 und P010-10  Für die Extensionstudie P010-10 erhielt jeder Patient ein Medikationskit mit spezifischem Label mit der Protokoll-Nummer, die Anzahl Flaschen/Bliester, die Kontrollnummer, ein Re-Evaluierungsdatum und eine eindeutige IVRS ID Nummer .
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung	siehe Beschreibung der Methodik der Studie P010; auch in der Extenstudie blieben Patienten, Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal hinsichtlich der Studienmedikation verblindet.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	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	Nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b><u>Primäres Wirksamkeitszielkriterium</u></b></p> <p>Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 104 Wochen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und HbA1c-Ausgangswert.</li> <li>- Primäre Analysepopulation: All-Patients-Treated Population, es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt.</li> <li>- Sekundäre Analysepopulation : Woche-106-Completers Population</li> <li>- Analysezeitpunkt: 104 Wochen.</li> <li>- Messwerte nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden nicht berücksichtigt</li> </ul> <p><b><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u></b> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 104 Wochen von FPG, Nüchterninsulin, HOMA-<math>\beta</math>, HOMA-IR und QUICKI..</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums.</li> <li>- Primäre Analysepopulation: All-Patients-Treated Population, es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt.</li> <li>- Sekundäre Analysepopulation : Woche-106-Completers Population</li> <li>- Analysezeitpunkt: 104 Wochen.</li> <li>- Messwerte nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden nicht berücksichtigt</li> </ul> <p><b><u>Die Sicherheitszielkriterien</u></b> waren Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert, Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen in der Woche 52.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Berechnung der Inzidenzrate; Veränderung des</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Körpergewichts ANCOVA</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population).</li><li>- Analysezeitpunkt: 104Wochen.</li><li>- Primär : Ereignisse nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden nicht berücksichtigt</li><li>- Sekundär : Ereignisse nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden berücksichtigt.</li></ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren keine Subgruppenanalysen spezifiziert
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 1 am Ende des Dokuments
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	<p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (100mg/Tag)</b> 345 Patienten wurden in P010 randomisiert 154 Patienten begannen die Extensionsstudie P10-20 112 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunkts HbA1c berücksichtigt 306 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt</p> <p><b>Behandlungsgruppe Glipizid</b> 123 Patienten wurden in P010 randomisiert 56 Patienten begannen die Extensionsstudie P010-20 43 Patienten wurden in der APT Analyse des Endpunkts HbA1c berücksichtigt 56 Patienten wurden in der APaT Analyse des primären Endpunkts Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (100mg/Tag)</b> Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=6) Therapieversagen (N=25) Widerruf der Einwilligung (N=18) Abbruch aus anderen Gründen (N=23)</p> <p><b>Behandlungsgruppe Glipizid</b> Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=1) Therapieversagen (N=6) Widerruf der Einwilligung (N=3) Abbruch aus anderen Gründen (N=5)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Extensionstudie P010-20 wurde zwischen dem 4. August 2004 und dem 15. Juni 2006 durchgeführt. Die Gesamtstudiendauer betrug je Patient 54 Wochen. Die Studie umfasste insgesamt 6 Studienvisits. 14 Tage nach Abbruch der Studienmedikation erfolgte eine telefonische Kontaktaufnahme um mögliche schwere Nebenwirkungen abzuklären
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem last patient last visit planmäßig beendet

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
a: nach CONSORT 2010.		

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

Abbildung 1. Patientenfluss Woche 0 bis 104

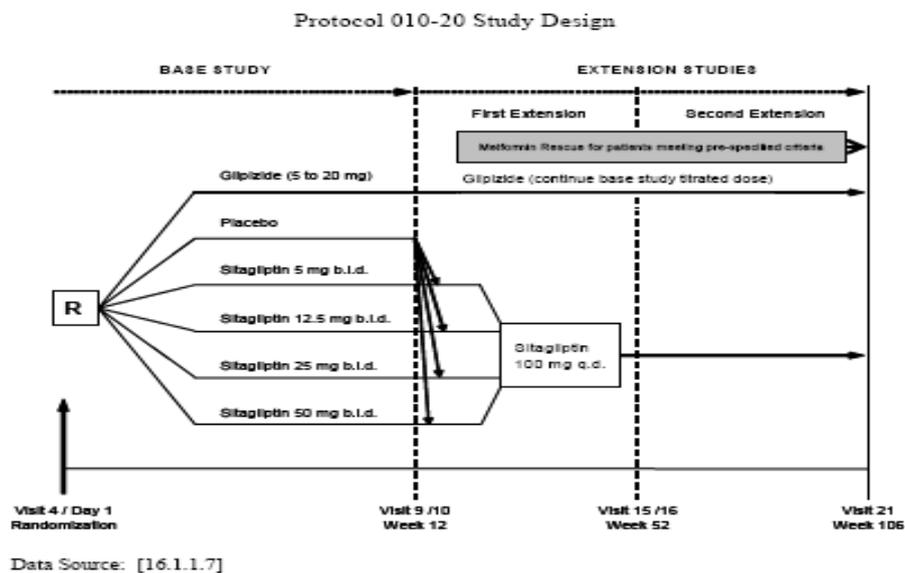


Tabelle 4-91 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P251

A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>In dieser Studie bei älteren Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und keiner oder mäßiger Nierenfunktionsstörung, deren Blutzucker unter Diät und Bewegung alleine unzureichend eingestellt war, waren die primären Studienziele:</p> <p>1a) Untersuchung der Wirksamkeit einer Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu Glimepirid in Bezug auf den HbA1c-Wert nach 30 Wochen.</p> <p>1b) Untersuchung der Inzidenz von vom Patienten dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien nach 30 Wochen unter Sitagliptin vs. Glimepirid.</p> <p>2) Untersuchung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Sitagliptin im Vergleich mit Glimepirid.</p> <p>Die sekundären Studienziele waren die Untersuchung der Wirkung einer Therapie mit Sitagliptin im Vergleich zu Glimepirid in Bezug auf</p> <p>1) das Körpergewicht</p> <p>2) die Nüchternplasmaglukose (FPG, fasting plasma glucose)</p> <p>3) den Anteil der Patienten, die HbA1c-Zielwerte erreichen (&lt;6,5%; &lt;7,0%).</p> <p>Die primären Studienhypothesen waren:</p> <p>1a) Nach einer Behandlung über 30 Wochen ist die mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten, die Sitagliptin erhalten haben, nichtunterlegen gegenüber der Veränderung bei Patienten, die Glimepirid erhalten haben.</p> <p>1b) Die Monotherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Therapie mit Glimepirid eine niedrigere Inzidenz an hypoglykämischen Ereignissen zur Folge haben.</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase III, randomisierte, multizentrische, aktivkontrollierte, doppelblinde, parallele, klinische Studie</p> <p>Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin oder Glimepirid</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z.B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien	<b><u>Einschlußkriterien</u></b>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	der Probanden / Patienten	<p><b>Studienvisite I (Screeningvisite)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient ist <math>\geq 65</math> und <math>\leq 85</math> Jahre alt mit Typ 2 Diabetes mellitus und nicht institutionalisiert.</li> <li>2. Patient wird seit mindestens 12 Wochen nicht mit einem anti-hyperglykämischen Medikament behandelt und hat einen HbA1c-Wert von <math>\geq 7\%</math> und <math>\leq 9\%</math></li> </ol> <p style="text-align: center;"><u>ODER</u></p> <p>Patient erhält eine antihyperglykämische Monotherapie oder niedrig dosierte Kombinationstherapie und hat bei Visite I einen HbA1c-Wert von <math>\geq 6,5\%</math> und <math>\leq 8,5\%</math>.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Der Patient versteht die Studienmaßnahmen, die damit verbundenen Risiken und stimmt mit seiner schriftlichen Einwilligung der Studienteilnahme zu</li> </ol> <p><b>Studienvisite II/III oder Studienvisite III (8 Wochen bzw. 2 Wochen vor Randomisierung)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Der Patient hat einen HbA1c-Wert von <math>\geq 7,0\%</math> und <math>\leq 9,0\%</math>.</li> </ol> <p><b>Studienvisite IV (Tag der Randomisierung)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Der Patient zeigt eine Compliance <math>\geq 85\%</math> mit der Placebobehandlung während der Run-in Phase</li> </ol> <p><b><u>Ausschlußkriterien</u></b></p> <p><b>Studienvisite I (Screeningvisite)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anamnese einer Typ-1-Diabetes mellitus Vorerkrankung oder Ketoazidose oder Anamnese einer Typ-1-Diabetes mellitus Vorerkrankung mit C-Peptide <math>\leq 0,7\text{ng/ml}</math> (<math>\leq 0,23\text{nmol/l}</math>)</li> <li>2. Behandlung mit einem DPP-4 Inhibitor</li> <li>3. Behandlung mit GLP-1 Analogen, Inkretin_Mimetika oder mit Insulin in den vergangenen 8 Wochen.</li> <li>4. Behandlung mit PPAR<math>\gamma</math> Agonisten in den vergangenen 16 Wochen.</li> <li>5. Gegenanzeige von Sulfonylhurea</li> <li>6. Teilnahme an Programm zur Körpergewichtsreduktion in den vergangenen 8 Wochen.</li> <li>7. Kortikosteroide</li> <li>8. Hyperthyroidism</li> <li>9. Geplanter Operation innerhalb von 4 Wochen nach Studienvisite 1</li> <li>10. In den vergangenen 12 Wochen andere experimentelle Medikamente erhalten</li> <li>11. AST und/oder ALT zum Studienvisite 1 <math>&gt; 2,5</math>-fach oberhalb des ULN</li> <li>12. eGFR ist <math>&lt; 35\text{mL/min/1,73m}^2</math></li> <li>13. Unzureichend kontrollierter Blutdruck definiert als systolisch <math>&gt; 160\text{mm Hg}</math> oder diastolisch <math>&gt; 95\text{mm Hg}</math></li> <li>14. Triglyzeride (TG) <math>&gt; 600\text{mg/dl}</math> (<math>&gt; 6,78\text{ mmol/l}</math>) zum Studienvisit1</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15. Erhöhte TSH-Werte</p> <p>16. Virale Hepatitis (Hepatitis B oder C)</p> <p>17. Patient ist männlich mit einem Hb-Wert von &lt;11g/dL oder weiblich mit einem Hb.Wert von &lt;10g/dL</p> <p>18. Akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris), perkutane koronare Intervention (CABG, PTCA oder ähnliche Prozeduren) oder ein Schlaganfall/TIA in den vergangenen 3 Monaten</p> <p>19. Schwere periphere Gefäßerkrankung</p> <p>20. Kongestive Herzinsuffizienz; NYHA Class III oder IV</p> <p>21. Positiver HIV-Test</p> <p>22. Anamnese einer aplastischen Anämie, myelo-proliferative oder myelo-dysplastische Erkrankung</p> <p>23. Neoplastischen hämatologischen Erkrankung</p> <p>24. Jede sonstige Therapie oder Erkrankungen die nach Auffassung des Prüfarztes ein Risiko für den Patient darstellt oder die eine Teilnahme an der Studie ungeeignet erscheinen lässt</p> <p>25. Eingeschränkter Gemütszustand oder sonstige Gründe die Schwierigkeiten erwarten lassen mit der Einhaltung der Studienanforderungen</p> <p>26. Der Patient verwendet zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung Mode- bzw. illegale Drogen oder hat in der jüngeren Vergangenheit (innerhalb des letzten Jahres) Alkohol oder Drogen missbraucht oder war davon abhängig.</p> <p><b>Studienvisite II/III oder Studienvisite III (8 Wochen bzw. 2 Wochen vor Randomisierung)</b></p> <p>27. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglucose &lt;130 mg/dL (7,22 mmol/l) oder &gt;240 mg/dL (13,33mmol/L) bestätigt durch wiederholte Messungen über einen Zeitraum von 7 Tagen</p> <p>28. Klinisch relevante EKG-Abnormalitäten</p> <p>29. Neue oder Veränderungen bekannter medizinische/r Umstände, es entwickelten sich pathologische Laborwerte oder der Patient benötigte eine neue Behandlung oder Medikation, die jeweils zuvor beschriebene Ausschlusskriterien verletzen.</p> <p><b>Studienvisite IV (Tag der Randomisierung)</b></p> <p>30. Der Patient zeigt eine Nüchternplasmaglucose &lt;130 mg/dL (7,22 mmol/l) oder &gt;240 mg/dL (13,33mmol/L)</p> <p>31. Neue oder Veränderungen bekannter medizinische/r Umstände, es entwickelten sich pathologische Laborwerte oder der Patient benötigte eine neue Behandlung oder Medikation während der Run-in-Phase, die jeweils zuvor beschriebene Ausschlusskriterien verletzen.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	90 Studienzentren, davon: USA (15), Asien (14), Europa (29), Südamerika (32)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Wash-off period:</b> 6 Wochen</p> <p><b>Plazebo-Run-in:</b> 2 Wochen</p> <p><b>Randomisierte Behandlung:</b> 30 Wochen</p> <p><u>Dosierung und Anwendung von Sitagliptin/Sitagliptin-Plazebo</u>            Patienten mit einer eGFR <math>\geq 50</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup> erhielten 100mg/Tag Sitagliptin oder Sitagliptin-Plazebo verabreicht            Patienten mit einer eGFR <math>\geq 35</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup> und <math>&lt; 50</math> mL/min/1,73m<sup>2</sup> erhielten 50mg/Tag Sitagliptin oder Sitagliptin-Plazebo verabreicht</p> <p><u>Dosierung und Anwendung von Glimepirid/Glimepirid-Plazebo</u>            Auf der Basis von Blutzuckerkontrollen wurde Glimepirid oder Glimepirid-Plazebo in einer Startdosis von 1mg einmal täglich verabreicht und bei Bedarf bis zur Woche 18 auf maximal 6mg erhöht (in der Sitagliptin-Gruppe erfolgte eine Scheinaufdosierung des Glimepirid-Plazebos). Die Dosisanpassung erfolgte nach Ermessen des Studienarztes entsprechend seinem üblichen Vorgehen und vor dem Hintergrund der vom Patienten gemessenen Blutzuckerwerte. Die Dosis konnte jederzeit bei Bedarf reduziert werden, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Das primäre Wirksamkeitszielkriterium</u> war die Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 30 Wochen.</p> <p><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Veränderung des FPG gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30.</li> <li>- Anteil der Patienten, die HbA1c-Zielwerte erreichen (<math>&lt; 6,5\%</math>; <math>&lt; 7,0\%</math>).</li> <li>- Veränderung des Lipidprofils (Triglyzeride, LDL-C, HDL-C, Non-HDL-C, Gesamtcholesterin) gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30:</li> </ul> <p><u>Die Sicherheitszielkriterien</u> waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.</li> <li>- Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30</li> <li>- Unerwünschte Ereignisse</li> <li>- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>- Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen</li> <li>- Laborparameter</li> <li>- Vitalzeichen</li> <li>- EKG</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Kalkulierte Fallzahl von 176 Patienten pro Studienarm:</p> <p><b>Primäres Zielkriterium:</b> <u>Veränderung des HbA1c-Werts</u> gegenüber dem Ausgangswert nach 30 Wochen unter Sitagliptin vs. Glimepirid in der Per-Protocol-Population.</p> <p>Die Gruppengröße von 176 Patienten führt zu einer Power von 93%, um für eine Grenze von <math>\delta(\text{HbA1c})=0,4\%</math>, eine Standardabweichung von 0,8% und ein <math>\alpha</math>-Level von 0,05 Nichtunterlegenheit zu erklären, wenn der wahre mittlere HbA1c-Wert Unterschied zwischen Sitagliptin und Glimepirid 0% beträgt.</p> <p>-Berücksichtigung einer Dropout Rate von ca. 20%</p> <p><b>Die Sicherheitszielkriterium:</b> Symptomatische Hypoglykämien Bei einer Gruppengröße von 220 Patienten ist die Power 90%, um einen Unterschied in der Inzidenz von 5% in der Sitagliptin-Gruppe und 14% in der Glimepirid-Gruppe zu erkennen (<math>\alpha=0,05</math>).</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine geplante Interimanalysen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierte Allokation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Blockrandomisierung, stratifiziert nach:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nierenstatus des Patienten: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. keine oder leichte Nierenfunktionsstörung (eGFR <math>\geq 50</math> ml/min) oder</li> <li>b. mäßige Nierenfunktionsstörung (eGFR: <math>\geq 35</math> bis <math>&lt; 50</math> ml/min)</li> </ol> </li> <li>2. Alter <ol style="list-style-type: none"> <li>a. <math>&lt; 75</math> Jahren</li> <li>b. <math>\geq 75</math> Jahren</li> </ol> </li> </ol>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon),	<p>Patienten wurden auf eine der beiden Behandlungsgruppen, Sitagliptin und Glimepirid-Plazebo oder <u>Glimepirid</u> und Sitagliptin-Plazebo, im Verhältnis 1:1 randomisiert.</p> <p>Die zentrale Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice response system IVRS auf der Basis eines Computergenerierten Zuordnungsschemas. Die Patienten wurden zufällig einem der beiden Behandlungsarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientennummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientennummer zugeordnet. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Sitagliptin und <u>Glimepirid</u> -Plazebo oder <u>Glimepirid</u> und Sitagliptin-Plazebo. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Fall von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten, aufgehoben werden.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfarzte prüften die Studieneignung der Patienten und initiierten mittels IVRS die zentrale Randomisierung. Mittels IVRS wurde den Studienärzten die AN des Patienten mitgeteilt. Die Behälter mit der Studienmedikation die mit der AN des Patienten beschriftet war, wurde vom Studienarzt an den Patienten abgegeben.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bezüglich der Sitagliptin- und <u>Glimepirid</u> Studienmedikation waren Patienten, Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal verblindet. Die Verblindung wurde durch die randomisierte maskierte Zuordnung der Allokationsnummern (AN) zu den Behandlungsgruppen sichergestellt sowie dadurch, dass die Studienmedikation der beiden Behandlungsgruppen identisch erschien.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primäres Wirksamkeitszielkriterium</b>  <u>Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 30:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Alter, Nierenstatus und HbA1c-Ausgangswert.</li> <li>- A-priori definierte Nichtunterlegenheitsgrenze für das primäre Zielkriterium Änderung des HbA1c-Werts nach Woche 30: <math>\delta=0,4\%</math></li> <li>- Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population.</li> <li>- Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population (FAS-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt-</li> <li>- Analysezeitpunkt: 30 Wochen.</li> </ul> <p><b>Weitere Wirksamkeitszielkriterien</b>  <u>Veränderung des FPG und Lipidprofils gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 30:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Alter, Nierenstatus und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population.</li> <li>- Sekundäre Analysepopulation (nur FPG): Full-Analysis-Set (FAS-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt.</li> <li>- Analysezeitpunkt: 30 Wochen</li> </ul> <p><u>Erreichen des HbA1c-Zielwerts (&lt;6,5 % bzw. &lt;7,0 %):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Berechnung des relativen Anteils nach Miettin und Nurminen Methode stratifiziert nach Nierenstatus und Alter, Unterschied in den Raten Sitagliptin vs. Glimepirid; Relatives Risiko einschließlich 95%-Konfidenzintervall</li> <li>- Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population (PP-Population)</li> <li>- Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set (FAS - Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt.</li> <li>- Analysezeitpunkt: 30 Wochen</li> </ul> <p><b><u>Sicherheitszielkriterien</u></b></p> <p><u>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Berechnung der Inzidenzrate nach Miettin und Nurminen Methode stratifiziert nach Nierenstatus und Alter</li> <li>- Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population).</li> <li>- Analysezeitpunkt: 30 Wochen.</li> </ul> <p><u>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30 Körpergewicht, Laborparameter, Vitalzeichen, EKG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Alter, Nierenstatus, Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums; Complete-Case-Analysen, d.h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen.</li> <li>- Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population).</li> <li>- Analysezeitpunkt: 30 Wochen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für das primäre Wirksamkeitszielkriterium (PP-Population) wurden folgende Subgruppen analysiert: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. HbA1c Ausgangswert (<math>\leq</math>Median; <math>&gt;</math> Median)</li> <li>2. Alter (<math>\leq</math>Median; <math>&gt;</math> Median) (<math>&lt;75</math>; <math>\geq 75</math>)</li> <li>3. Geschlecht</li> <li>4. Rasse (weiß, schwarz, asiatisch oder andere)</li> <li>5. Ethnische Gruppe (Hispanisch/Latino oder nicht)</li> <li>6. BMI (<math>\leq</math>Median; <math>&gt;</math> Median)</li> <li>7. Vorbehandlung mit anti-hyperglykämischen Medikamenten (ja/nein)</li> <li>8. Nierenstatus (eGFR-Strata)</li> <li>9. Zeit seit der Diagnose Diabetes mellitus (<math>\leq</math>Median; <math>&gt;</math> Median)</li> </ol>
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 1 am Ende des Dokuments.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ol style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ol>	<p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin</b>  241 Patienten wurden randomisiert  241 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Sitagliptin (APaT)  Per Protocol Population (HbA1C): 197 Patienten  Full-Analysis-Set-Population (HbA1C): 238 Patienten</p> <p><b>Behandlungsgruppe Glimepirid</b>  239 Patienten wurden randomisiert  236 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Glimepirid (APaT)  Per Protocol Population (HbA1c) 191 Patienten  Full-Analysis-Set-Population (HbA1C): 229 Patienten</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (N=37)</b>  Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=3)  Mangelnde Wirksamkeit (N=7)  Fehlende Follow up Daten (N=1)  Non-Compliance der Studienmedikation (N=0)  Entscheidung des Prüfarztes (N=5)  Verletzung des Prüfplans (N=1)  Widerruf der Einwilligung (N=15)  Abbruch aus anderen Gründen (N=5)</p> <p><b>Behandlungsgruppe Glimepirid (N=39)</b>  Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=4)  Mangelnde Wirksamkeit (N=2)  Fehlende Follow up Daten (N=7)  Non-Compliance der Studienmedikation (N=1)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Entscheidung des Prüfarztes (N=4) Verletzung des Prüfplans (N=5) Widerruf der Einwilligung (N=11) Abbruch aus anderen Gründen (N=5)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 26 August 2010 in die Studie eingeschlossen. Am 31 Oktober 2012 verließ der letzte Patient die Studie. Patienten, die die Studie vorzeitig beendeten, wurden 14 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation telefonisch kontaktiert, um zusätzliche Daten zu schweren Nebenwirkungen zu erheben.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen plangemäß abgeschlossen.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

Abbildung 1: Patientenfluss



Tabelle 4-92 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P063

A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin vs. Glipizide in Patients with Type-2-Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency who have Inadequate Glycemic Control.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung und Typ 2 Diabetes mellitus, deren Blutzucker unter Diät und Bewegung alleine unzureichend eingestellt ist:</p> <p>Primäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 54 Wochen unter Sitagliptin vs. Glipizid</li> <li>• Inzidenz von vom Patienten dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien nach 54 Wochen unter Sitagliptin vs. Glipizid</li> <li>• Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Sitagliptin nach 54 Wochen</li> </ul> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert nach 54 Wochen unter Sitagliptin vs. Glipizid</li> <li>• Veränderung des HbA1c Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 54 Wochen unter Sitagliptin</li> <li>• Veränderung der Nüchternplasmaglukose (FPG) Sitagliptin nach 54 Wochen unter Sitagliptin vs. Glipizid</li> </ul> <p>Studienhypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitagliptin ist non-inferior im Vergleich zu Glipizid hinsichtlich der Änderung des HbA1c Wertes nach 54 Wochen im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Patienten im Sitagliptin Behandlungsarm haben eine geringere Inzidenz für hypoglykämische Ereignisse nach 54 Wochen im Vergleich zur Baseline</li> <li>• Sitagliptin ist gut verträglich</li> </ul>
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase III, randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte, doppelblinde, parallele, klinische Studie</p> <p>Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in zwei Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin oder Glipizid</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen. Bedingt durch Probleme bei der Patientenrekrutierung wurde nach Studienbeginn die Anzahl der zu rekrutierenden Patienten von 500 auf 430 abgesenkt
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b><u>Einschlußkriterien</u></b></p> <p><b>Studienvisite V1 (Screening Visite)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Der Patient hat Typ 2 Diabetes mellitus</li> <li>Der Patient leidet an einer mäßigen oder schweren chronischen Nierenfunktionsstörung mit einer glomerulären Filtrationsrate (eGFR) &lt;50ml/min</li> <li>Es ist unwahrscheinlich, dass der Patient im Verlauf der klinischen Studie dialysepflichtig wird</li> <li>Der Patient ist <math>\geq 30</math> Jahre alt</li> <li>Der Patient erfüllt eines der nachfolgenden Kriterien zur Blutzuckereinstellung <ul style="list-style-type: none"> <li>Patient wird seit mindestens 12 Wochen nicht mit einem anti-hyperglykämischen Medikament behandelt und hat einen HbA1c-Wert von <math>\geq 7\%</math> und <math>\leq 9\%</math></li> </ul> <p><u>ODER</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patient wird seit mindestens 12 Wochen nicht mit einem anti-hyperglykämischen Medikament behandelt, hat einen HbA1c-Wert <math>&gt; 9\%</math> und es ist zu erwarten, dass nach einem Fitnessprogramm und Umstellung der Ernährungsgewohnheiten der HbA1c-Wert spätestens zwei Wochen vor Randomisierung (Studienvisite V4) zwischen <math>\geq 7\%</math> und <math>\leq 9\%</math> sein wird</li> </ul> <p><u>ODER</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patient erhält eine antihyperglykämische Monotherapie oder niedrig dosierte Kombinationstherapie, hat einen HbA1c-Wert von <math>\geq 6,5\%</math> und <math>\leq 9\%</math> und es ist zu erwarten, dass der HbA1c-Wert nach Absetzen der Therapie und Initiierung eines Fitness- und Diätprogramms spätestens zwei Wochen vor Randomisierung (Studienvisite V4) zwischen <math>\geq 7\%</math> und <math>\leq 9\%</math> sein wird</li> </ul> </li> </ol> <p><b>Studienvisite V4 (zwei Wochen vor Randomisierung)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Patient hat eine glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) von &lt;50ml/min (unter Anwendung der MDRD Formel)</li> <li>HbA1c-Wert <math>\geq 7\%</math> und <math>\leq 9\%</math></li> </ol> <p><b><u>Ausschlußkriterien</u></b></p> <p><b>Studienvisite V1</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Anamnese einer Typ-1-Diabetes mellitus Vorerkrankung oder Ketoazidose</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>7. Patient ist dialysepflichtig oder es ist zu erwarten, dass eine Dialysebehandlung im Verlauf der klinischen Studie erforderlich wird</p> <p>8. Schwere kardiovaskuläre Erkrankung in den vergangenen 3 Monaten</p> <p>9. Symptome einer chronischen Herzinsuffizienz in den vergangenen 3 Monaten</p> <p>10. Schwere, aktive, periphere vaskuläre Erkrankung</p> <p>11. Diagnose oder Episode eines Schlaganfalls, TIA oder einer neurologische Erkrankung in den vergangenen 3 Monaten</p> <p>12. Behandlung mit einem DPP-4 Inhibitor oder Inkretin-Mimetikum in den vergangenen 3 Monaten</p> <p><b>Studienvisite V3</b></p> <p>1. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose &gt;250 mg/dl (13,88 nmol/l) bestätigt durch wiederholte Messungen über einen Zeitraum von 7 Tagen</p> <p><b>Studienvisite V4/Woche -2</b></p> <p>2. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose &gt;240 mg/dl (13,32 nmol/l) bestätigt durch wiederholte Messungen über einen Zeitraum von 7 Tagen</p> <p><b>Studienvisite V5/Tag 1</b></p> <p>1. Fingerstick-Glukosemessung &gt;240 mg/dl (13,32 nmol/l) oder &lt;120 mg/dl (6,67 nmol/l),</p> <p><b>Sonstige Kriterien</b></p> <p>1. Klinisch signifikante Abnormalitäten des vor Studienbeginns erhobenen EKGs, insbesondere eine QTc &gt;480ms</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	177 Studienzentren, davon: USA (29), Asien (60), Europa (52), Südamerika (17) und sonstige Länder (19)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>„Diät und Bewegung“ run-in Phase:</b> bis zu 14 Wochen (Absetzen des Antidiabetikums bei Patienten mit anti-hyperglykämischer Monotherapie)</p> <p><b>Plazebo-Run in:</b> 2 Wochen</p> <p><b>Randomisierte Behandlung: 54 Wochen</b></p> <p><u>Dosierung und Anwendung von Sitagliptin/Sitagliptin-Plazebo</u>          Patienten mit einer mäßigen Nierensuffizienz erhielten 50mg/Tag (25mg BID) Sitagliptin oder Sitagliptin- Plazebo verabreicht          Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung erhielten 25mg/Tag (25mg q.d.) Sitagliptin oder Sitagliptin- Plazebo verabreicht</p> <p><u>Dosierung und Anwendung von Glipizid/Glipizid-Plazebo</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auf der Basis von Blutzuckerkontrollen wurde Glipizid oder Glipizid-Plazebo in einer Startdosis von 2,5mg einmal täglich verabreicht und bei Bedarf auf maximal 20mg erhöht (in der Sitagliptin-Gruppe erfolgte eine Scheinaufdosierung des Glipizid-Plazebos). Die Titration erfolgte im Abstand von jeweils mindestens zwei Wochen. Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid 2,5 mg/Tag begonnen und die Dosis nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Nüchtern-Fingerstick-Glukose des Patienten lag bei der Visite im Studienzentrum bei <math>\geq 120\text{mg/dl}</math> (6,67mmol/dl) UND</li> <li>• Seit der vorangegangenen Dosiserhöhung waren keine hypoglykämischen Episoden aufgetreten</li> </ul> <p>Der Studienarzt entschied über die klinische Notwendigkeit einer weiteren Aufdosierung. Die Dosis bei Bedarf reduziert werden, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.</p> <p><b>Insulin-Notfall-Medikation</b></p> <p>Insulin war für alle Patienten mit schlecht eingestelltem Blutzucker während der doppel-blinden Studienphase als Notfall-Medikation verfügbar. Während der Verabreichung von Insulin als Notfallmedikation wurde Glipizid bzw. Glipizid-Plazebo abgesetzt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Das primäre Wirksamkeitszielkriterium</u> war die Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswerts nach 54 Wochen unter Sitagliptin.</p> <p><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 54 von FPG, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Lipidparameter, HOMA-<math>\beta</math>, HOMA-IR, QUICKI, das Erreichen des HbA1c-Zielwerts (&lt;6,5 % bzw. &lt;7,0 %) und die Zeit bis zur Initiierung der Notfallmedikation.</p> <p><u>Die Sicherheitszielkriterien</u> waren Symptomatische Hypoglykämien (&lt;50mg/dl; <math>\leq</math>70mg/dl; &gt;70mg/dl; Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern, oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen, unabhängig davon ob ein Blutzuckerwert gemessen wurde oder nicht), schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen und Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 54.</p> <p>Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.</p> <p>Kardiovaskuläre Ereignisse, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie beobachtet wurden, wurden durch ein externes medizinisches Gutachterkomitee bestätigt.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Kalkulierte Fallzahl von 215 Patienten pro Studienarm:</p> <p><b>Primäres Zielkriterium:</b> <u>Veränderung des HbA1c-Werts</u> gegenüber dem Ausgangswerts nach 54 Wochen unter Sitagliptin vs. Glipizid in der Per-Protocol-Population.</p> <p>-Die Gruppengröße von 162 Patienten führt zu einer Power von 90%, um für eine Grenze von <math>\delta(\text{HbA1c})=0,4\%</math>, einer Standardabweichung von 1,1% und einem <math>\alpha</math> Level von 0,05 Nichtunterlegenheit zu erklären, wenn der wahre mittlere HbA1c-Wert Unterschied zwischen Sitagliptin und Glipizid 0% beträgt.</p> <p>-Berücksichtigung einer Dropout Rate von ca. 25%</p> <p><b>Primäres Zielkriterium:</b> <u>Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse</u></p> <p>-Die Gruppengröße von 215 Patienten führt zu einer Power von 90% um einen Unterschied in der Inzidenz von 10% mit einem <math>\alpha=0,05</math> zu bestimmen.</p> <p>Ursprünglich geplant war die Rekrutierung von insgesamt 500</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten, dies wurde im Verlauf der Studie wegen Problemen bei der Rekrutierung auf 430 abgeändert.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine geplante Interimanalysen
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Abteilung Biostatistik für klinische Prüfungen des Studiensponsors erstellte einen sogenannten Allokationsplan, der die Zuordnungs- bzw. Allokationsnummern (AN) der jeweils randomisiert zugeordneten Behandlung gegenüberstellte.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert entsprechend den drei ausgewählten Stratifizierungsvariablen: 3. Nierenstatus des Patienten: a. mäßige Nierenfunktionsstörung (eGFR $\geq 30$ bis $< 50$ ml/min) oder b. schwere Nierenfunktionsstörung (eGFR $< 30$ ml/min) 4. Anamnese kardiovaskularer Erkrankungen: a. früheren kardiovaskulären, zerebrovaskulären oder peripheren vaskulären Erkrankung oder b. keine Vorgeschichte entsprechender Erkrankungen 5. Anamnese eines Herzversagens: a. früheres Herzversagen b. kein früheres Herzversagen
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten wurden auf eine der beiden Behandlungsgruppen, Sitagliptin und Glipizid-Plazebo oder Glipizid und Sitagliptin-Plazebo, im Verhältnis 1:1 randomisiert.  Die zentrale Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice response system IVRS auf der Basis eines Computer generierten Zuordnungsschemas. Die Patienten wurden zufällig einem der beiden Behandlungsarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientenummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientenummer zugeordnet. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit Sitagliptin und Glipizid-Plazebo oder Glipizid und Sitagliptin-Plazebo. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Fall von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten, aufgehoben werden.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Prüfarzte prüften die Studieneignung der Patienten und initiierten mittels IVRS die zentrale Randomisierung. Mittels IVRS wurde den Studienärzten die AN des Patienten mitgeteilt. Die Behälter mit der Studienmedikation die mit der AN des Patienten beschriftet war, wurde vom Studienarzt an den Patienten abgegeben.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bezüglich der Sitagliptin- und Glipizid-Studienmedikation waren Patienten, Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal verblindet. Die Verblindung wurde durch die randomisierte maskierte Zuordnung der Allokationsnummern (AN) zu den Behandlungsgruppen sichergestellt sowie dadurch, dass die Studienmedikation der beiden Behandlungsgruppen identisch erschien.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primäres Wirksamkeitszielkriterium</b></p> <p><u>Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 54:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Nierenstatus) und HbA1c-Ausgangswert.</li> <li>- A-priori definierte Nichtunterlegenheitsgrenze für das primäre Zielkriterium Änderung des HbA1c-Werts nach Woche 54: <math>\delta=0,4\%</math></li> <li>- Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population.</li> <li>- Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population (FAS-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt.</li> <li>- Analysezeitpunkt: 54 Wochen.</li> <li>- Messwerte nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden nicht berücksichtigt</li> <li>-</li> </ul> <p><b>Weitere Wirksamkeitszielkriterien</b></p> <p><u>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 54: FPG, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Lipidparameter, HOMA-<math>\beta</math>, HOMA-IR, QUICKI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, frühere antidiabetische Therapie (ja/nein), Nierenstatus und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums.</li> <li>- Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population.</li> <li>- Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set (FAS-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(LOCF) Methode angewandt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analysezeitpunkt: 54 Wochen</li> </ul> <p><u>Erreichen des HbA1c-Zielwerts (&lt;6,5 % bzw. &lt;7,0 %):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deskriptive Darstellung des relativen Anteils.</li> <li>- Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population (PP-Population)</li> <li>- Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set (FAS - Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt.</li> <li>- Analysezeitpunkt: 54 Wochen</li> <li>-</li> </ul> <p>Zeit bis zur Initiierung der Notfallmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kaplan-Meier Verfahren.</li> <li>- Primäre Analysepopulation: All-Patients randomised</li> <li>- Analysezeitpunkt: 54 Wochen</li> </ul> <p><b><u>Sicherheitszielkriterien</u></b></p> <p><u>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Berechnung der Inzidenzrate mittels Mietinen und Nurminen.</li> <li>- Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population).</li> <li>- Analysezeitpunkt: 54 Wochen. In der primären Analyse wurden Ereignisse nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie berücksichtigt.</li> <li>-</li> </ul> <p><u>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 54 Körpergewicht, Laborparameter, Hüftumfang, Vitalzeichen, EKG:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population).</li> <li>- Analysezeitpunkt: 54 Wochen. In der primären Analyse wurden Ereignisse nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie berücksichtigt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für das primäre Wirksamkeitszielkriterium wurden folgende Subgruppen analysiert: <ul style="list-style-type: none"> <li>10. HbA1c Ausgangswert (<math>\leq</math>Median; <math>&gt;</math> Median)</li> <li>11. Nierenstatus (<math>30\text{ml}/\text{min} \geq \text{GFR} &lt; 50\text{ml}/\text{min}</math>; <math>\text{GFR} &lt; 30\text{ml}/\text{min}</math>)</li> <li>12. Geschlecht</li> <li>13. Alter (<math>&lt; 65</math>; <math>\geq 65</math>)</li> <li>14. Ethnische Zugehörigkeit</li> <li>15. BMI (<math>\leq</math>Median; <math>&gt;</math> Median)</li> <li>16. Vorbehandlung mit anti-hyperglykämischen Medikamenten (ja/nein)</li> <li>17. Zeit seit der Diagnose Diabetes mellitus (<math>\leq</math>Median; <math>&gt;</math> Median)</li> </ul>
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 1 am Ende des Dokuments.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ul>	<p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin</b></p> <p>211 Patienten wurden randomisiert  210 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Sitagliptin  Per Protocol Population (HbA1C): 135 Patienten  Full-Analysis-Set-Population (HbA1C): 202 Patienten  All-Patients-as-treated-Population: 210 Patienten</p> <p><b>Behandlungsgruppe Glipizid</b></p> <p>212 Patienten wurden randomisiert  212 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Glipizid  Per Protocol Population (HbA1c) 142 Patienten  Full-Analysis-Set-Population (HbA1C): 205 Patienten  All-Patients-as-treated-Population: 212 Patienten</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin (N=47)</b></p> <p>Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=16)  Mangelnde Wirksamkeit (N=2)  Entscheidung des Prüfarztes (N=1)  Verletzung des Prüfplans (N=2)  Fehlende Follow up Daten (N=1)  Widerruf der Einwilligung (N=24)  Abbruch aus anderen Gründen (N=2)</p> <p><b>Behandlungsgruppe Glipizid (N=42)</b></p> <p>Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=18)  Entscheidung des Prüfarztes (N=3)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Verletzung des Prüfplans (N=2) Fehlende Follow up Daten (N=6) Widerruf der Einwilligung (N=11) Abbruch aus anderen Gründen (N=2)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 29. Oktober 2007 in die Studie eingeschlossen. Am 16. März 2011 verließ der letzte Patient die Studie. Patienten die die Studie vorzeitig beendeten wurden über den gleichen Zeitraum weiter betreut wie Patienten, die die Studie regulär beendeten um zusätzliche Daten zu schweren Nebenwirkungen zu erheben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen plangemäß abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

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

Abbildung 1. Patientenfluss Woche 0 bis 54

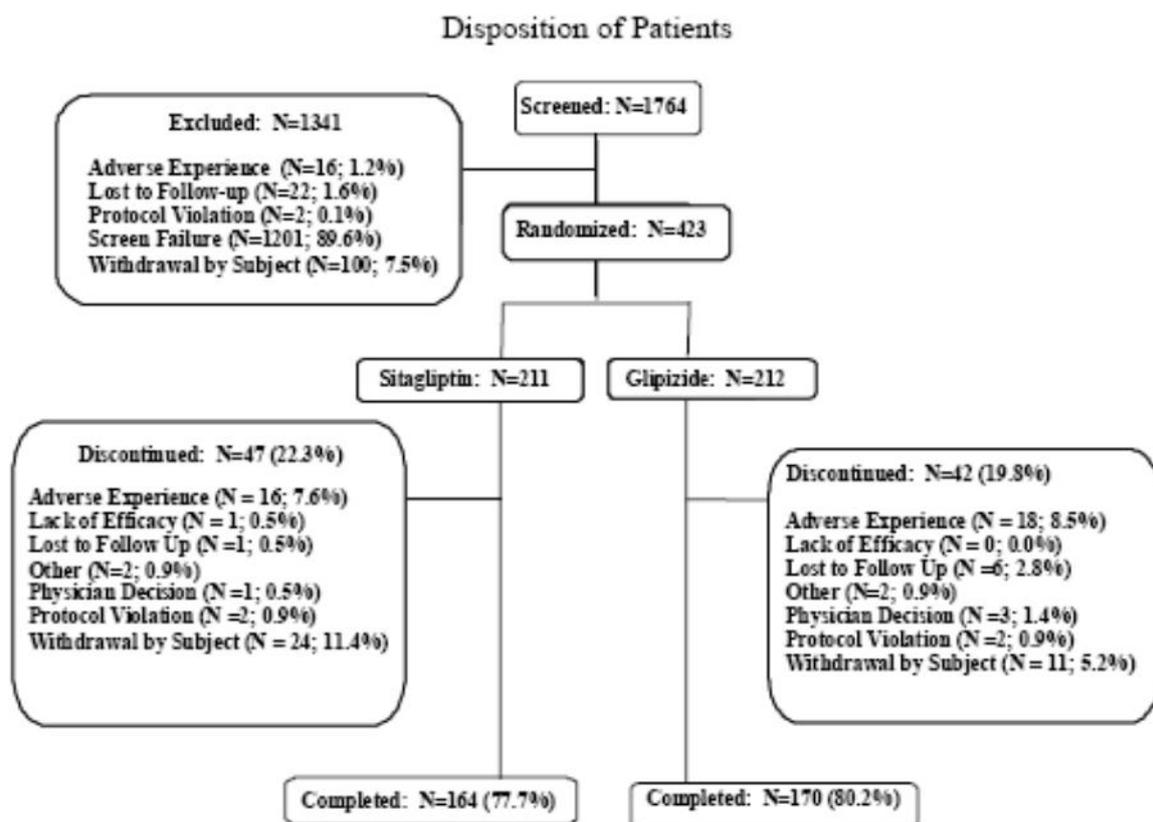


Tabelle 4-93 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P073

A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin vs. Glipizide in Patients with Type-2-Diabetes Mellitus and End Stage Renal Disease who are on Dialysis and who have Inadequate Glycemic Control

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung und Typ 2 Diabetes mellitus, deren Blutzucker unter Diät und Bewegung alleine unzureichend eingestellt ist:</p> <p>Primäre Studienziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Veränderung des HbA1c Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 54 Wochen unter Sitagliptin</li> <li>2. Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Sitagliptin nach 54 Wochen</li> </ol> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inzidenz von vom Patienten dokumentierten symptomatischen Hypoglykämien nach 54 Wochen unter Sitagliptin vs. Glipizid</li> <li>2. Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 54 Wochen unter Sitagliptin vs. Glipizid</li> <li>3. Veränderung der Nüchternplasmaglukose (FPG) Sitagliptin nach 54 Wochen unter Sitagliptin vs. Glipizid</li> </ol> <p>Primäre Studienhypothesen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sitagliptin bewirkt eine signifikante Verbesserung des HbA1c nach 54 Wochen im Vergleich zur Baseline</li> <li>2. Sitagliptin ist gut verträglich</li> <li>3.</li> </ol> <p>Sekundäre Studienhypothesen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sitagliptin reduziert die Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse im Vergleich zu Glipizid nach 54 Wochen</li> </ol>
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase III, randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte, doppelblinde, parallele klinische Studie.</p> <p>Geeignete Patienten mit unzureichend eingestelltem Blutzucker und dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz wurden im Verhältnis 1:1 in eine von zwei möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin 25mg/Tag oder Glipizid</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Probleme mit der Patientenrekrutierung führten zu einer Revision der Fallzahlkalkulation von N=150 auf N=125 wodurch sich eine Power von 76% ergab bei Beibehaltung der sonstigen Variablen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b><u>Einschlußkriterien</u></b></p> <p><b>Bei Visite 1(Screening Visite)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient leidet an Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM)</li> <li>2. Der Patient erhält eine Dialysebehandlung seit mindestens 6 Monaten (Hemodialyse oder peritoneale Dialyse) zum Zeitpunkt der Einwilligung in die klinische Studie</li> <li>3. Der Patient ist <math>\geq 30</math> Jahre alt</li> <li>4. Der Patient erfüllt eines der nachfolgenden Kriterien zur Blutzuckereinstellung <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient wird seit mindestens 12 Wochen nicht mit einem anti-hyperglykämischen Medikament behandelt und hat einen HbA1c-Wert von <math>\geq 7\%</math> und <math>\leq 9\%</math></li> </ul> <p><b><u>ODER</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient wird seit mindestens 12 Wochen nicht mit einem anti-hyperglykämischen Medikament behandelt, hat einen HbA1c-Wert <math>&gt; 9\%</math> und es ist zu erwarten, dass nach einem Fitnessprogramm und Umstellung der Ernährungsgewohnheiten der HbA1c-Wert spätestens zwei Wochen vor Randomisierung (Studiensite V4) zwischen <math>\geq 7\%</math> und <math>\leq 9\%</math> sein wird</li> </ul> <p><b><u>ODER</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient erhält eine antihyperglykämische Monotherapie oder niedrig dosierte Kombinationstherapie, hat einen HbA1c-Wert von <math>\geq 6,5\%</math> und <math>\leq 9\%</math> und es ist zu erwarten, dass der HbA1c-Wert nach Absetzen der Therapie und Initiierung eines Fitness- und Diätprogramms spätestens zwei Wochen vor Randomisierung (Studiensite V4) zwischen <math>\geq 7\%</math> und <math>\leq 9\%</math> sein wird</li> </ul> </li> </ol> <p><b>Bei Visite 4 (zwei Wochen vor Randomisierung) HbA1c <math>\geq 7\%</math> und <math>\leq 9\%</math></b></p> <p><b><u>Ausschlußkriterien</u></b></p> <p><b>Bei Visite 1(Screening Visite)</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anamnese einer Typ-1-Diabetes mellitus Vorerkrankung oder Ketoazidose</li> <li>2. Dialysebehandlung seit <math>&lt; 6</math> Monaten</li> <li>3. Schwere kardiovaskuläre Erkrankung in den vergangenen 3 Monaten</li> <li>4. Symptome einer kongestiven Herzinsuffizienz in den</li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vergangenen 3 Monaten</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Schwere akute vaskuläre Erkrankung</li> <li>6. Diagnose oder Episode eines Schlaganfalls, TIA oder einer neurologischen Erkrankung in den vergangenen 3 Monaten</li> <li>7. Behandlung mit einem DPP-4 Inhibitor oder Inkretin-Mimetikum in den vergangenen 3 Monaten</li> </ol> <p><b>Bei Visite 2</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose (FPG) &gt;260mg/dl (14,43 mmol/l)</li> <li>2. Der Patient leidet nach Einschätzung des Prüfarztes an Typ-1-Diabetes mellitus, bestätigt durch ein C-peptide ≤0,7 ng/ml (0,23 nmol/l)</li> </ol> <p><b>Bei Visite 3</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose (FPG) &gt;250mg/dl (13,88 mmol/l)</li> </ol> <p><b>Bei Visite 4</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose &gt;240mg/dl (13,32 mmol/l)</li> </ol> <p><b>Bei Visite 5</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fingerstick-Glukosemessung &gt;240 mg/dl (13,32 mmol/l) oder &lt;120 mg/dl (6,11 mmol/l)</li> <li>2. Klinisch signifikante Abnormalitäten des vor Studienbeginns erhobenen EKGs</li> </ol>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	68 Studienzentren, davon: USA (17), Europa (9), Südamerika (10), Asien (22) und sonstige Länder (8)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>„Diät und Bewegung“ run-in Phase:</b> bis zu 14 Wochen (Absetzen des Antidiabetikums bei Patienten mit anti-hyperglykämischer Monotherapie)</p> <p><b>Plazebo-Run in:</b> 2 Wochen</p> <p><b>Randomisierte Behandlung: 54 Wochen</b></p> <p><u>Dosierung und Anwendung von Sitagliptin/Sitagliptin-Plazebo</u> Patienten erhielten Sitagliptin 25mg/Tag oder Sitagliptin-Plazebo verabreicht.</p> <p><u>Dosierung und Anwendung von Glipizid/Glipizid-Plazebo</u> Auf der Basis von Blutzuckerkontrollen wurde Glipizid oder Glipizid-Plazebo in einer Startdosis von 2,5mg einmal täglich verabreicht und bei Bedarf auf maximal 20mg erhöht (in der Sitagliptin-Gruppe erfolgte eine Scheindosiserhöhung des Glipizid-Plazebos). Die Titration erfolgte im Abstand von jeweils mindestens zwei Wochen. Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>2,5 mg/Tag begonnen und die Dosis nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Nüchtern-Fingerstick-Glukose des Patienten lag bei der Visite im Studienzentrum bei <math>\geq 120</math>mg/dl (6,67mmol/dl) UND</li> <li>• Seit der vorangegangenen Dosiserhöhung waren keine hypoglykämischen Episoden aufgetreten</li> </ul> <p>Der Studienarzt entschied über die klinische Notwendigkeit einer weiteren Aufdosierung. Die Dosis bei Bedarf reduziert werden, um eine Hypoglykämie zu vermeiden.</p> <p><b>Insulin-Notfall-Medikation</b>  Insulin war für alle Patienten mit schlecht eingestelltem Blutzucker während der doppel-blinden Studienphase als Notfall-Medikation verfügbar. Während der Verabreichung von Insulin als Notfallmedikation wurde Glipizid bzw. Glipizid-Plazebo abgesetzt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Das primäre Wirksamkeitszielkriterium</u> war die Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 54 Wochen unter Sitagliptin.</p> <p><u>Die weiteren Wirksamkeitszielkriterien</u> waren die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 54 von FPG, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Lipidparameter, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI, das Erreichen des HbA1c-Zielwerts (&lt;6,5 % bzw. &lt;7,0 %) und die Zeit bis zur Initiierung der Notfallmedikation.</p> <p><u>Die Sicherheitszielkriterien</u> waren Symptomatische Hypoglykämien (&lt;50mg/dl; ≤70mg/dl; &gt;70mg/dl; Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern, oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen, unabhängig davon ob ein Blutzuckerwert gemessen wurde oder nicht), schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen und Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 54.</p> <p>Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.</p> <p>Kardiovaskuläre Ereignisse, die als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie beobachtet wurden, wurden durch ein externes medizinisches Gutachterkommittee bestätigt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der geplanten Auswertung
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Kalkulierte Fallzahl von 75 Patienten pro Studienarm:</p> <p><b>Primäres Zielkriterium: Veränderung des HbA1c-Werts</b> gegenüber dem Ausgangswert nach 54 Wochen unter Sitagliptin</p> <p>-Die Gruppengröße von 68 Patienten führt zu einer Power von 84%, um eine Veränderung des HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert nach 54 Wochen unter Sitagliptin von 0,4% mit einer Standardabweichung von 1,1% zu festzustellen.</p> <p>-Berücksichtigung einer Dropout Rate von ca. 10%.</p> <p><b>Primäres Zielkriterium: Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse</b></p> <p>-Die Gruppengröße von 75 Patienten führt zu einer Power von 80% um einen Unterschied in der Inzidenz von 19% bzw. zu einer Power von 90% um einen Unterschied von 23% mit einem <math>\alpha=0,05</math> zu bestimmen.</p> <p>Probleme mit der Patientenrekrutierung führten zu einer Revision der Fallzahlkalkulation von N=150 auf N=125 wodurch sich eine Power von 76% ergab bei Beibehaltung der sonstigen Variablen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine geplante Interimanalysen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Abteilung Biostatistik für klinische Prüfungen des Studiensponsors erstellte einen sogenannten Allokationsplan, der die Zuordnungs- bzw. Allokationsnummern (AN) der jeweils randomisiert zugeordneten Behandlung gegenüberstellte.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte stratifiziert entsprechend den drei ausgewählten Stratifizierungsvariablen: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anamnese kardiovaskulärer Erkrankungen</li> <li>2. Anamnese eines Herzversagens</li> <li>3. Alter</li> </ol> woraus insgesamt 5 Strata resultierten: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anamnese kardiovaskulärer Erkrankungen ohne Anamnese eines Herzversagens</li> <li>2. Anamnese kardiovaskulärer Erkrankungen und Anamnese eines Herzversagens</li> <li>3. Keine kardiovaskulären Erkrankungen und Anamnese eines Herzversagens</li> <li>4. Keine Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen und kein Herzversagen und &lt;65 Jahre</li> <li>5. Keine Vorgeschichte kardiovaskulärer Erkrankungen und kein Herzversagen und ≥65 Jahre</li> </ol>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Patienten wurden auf eine der beiden Behandlungsgruppen, Sitagliptin und Glipizid-Plazebo oder Glipizid und Sitagliptin-Plazebo, im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die zentrale Randomisierung erfolgte telefonisch über ein interaktives voice response system IVRS auf der Basis eines Computer generierten Zuordnungsschemas. Die Patienten wurden zufällig einem der beiden Behandlungsarme zugeordnet und erhielten durch das IVRS eine Patientenummer. Jedem Patient wurde einmalig eine Patientenummer zugeordnet. Im nächsten Schritt erhielten die Patienten Behälter mit Sitagliptin und Glipizid-Plazebo oder Glipizid und Sitagliptin-Plazebo. Die Geheimhaltung war gewährleistet und konnte durch das IVRS nur im Fall von Nebenwirkungen, die eine Entblindung erforderten, aufgehoben werden.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte	Die Prüfarzte prüften die Studieneignung der Patienten und initiierten mittels IVRS die zentrale Randomisierung. Mittels IVRS wurde den Studienärzten die AN des Patienten mitgeteilt. Die Behälter mit der Studienmedikation die mit der AN des Patienten beschriftet war, wurde vom Studienarzt an den Patienten abgegeben.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bezüglich der Sitagliptin- und Glipizid-Studienmedikation waren Patienten, Sponsor, Studienärzte und Studienpersonal verblindet. Die Verblindung wurde durch die randomisierte maskierte Zuordnung der Allokationsnummern (AN) zu den Behandlungsgruppen sichergestellt sowie dadurch, dass die Studienmedikation der beiden Behandlungsgruppen identisch erschien.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primäres Wirksamkeitszielkriterium</b></p> <p><u>Veränderung des HbA1c-Wertes unter Sitagliptin gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 54:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, frühere antidiabetische Therapie (ja/nein) und HbA1c-Ausgangswert.</li> <li>- Primäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population (FAS-Population), es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt.</li> <li>- Sekundäre Analysepopulation: Completers-Population;</li> <li>- Analysezeitpunkt: 54 Wochen.</li> <li>- Messwerte nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden nicht berücksichtigt</li> </ul> <p><b>Weitere Wirksamkeitszielkriterien</b></p> <p><u>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 54: FPG, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Lipidparameter, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierte Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, frühere antidiabetische Therapie (ja/nein) und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums.</li> <li>- Primäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population (FAS-Population), es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt.</li> <li>- Sekundäre Analysepopulation: Completers-Population;</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analysezeitpunkt: 54 Wochen.</li> <li>- Messwerte nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden nicht berücksichtigt</li> </ul> <p><u>Erreichen des HbA1c-Zielwerts (&lt;6,5 % bzw. &lt;7,0 %):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deskriptive Darstellung des relativen Anteils.</li> <li>- Primäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population (FAS-Population), es wurde die Last-observation-carried-forward (LOCF) Methode angewandt.</li> <li>- Sekundäre Analysepopulation: Completers-Population;</li> <li>- Analysezeitpunkt: 54 Wochen.</li> <li>- Messwerte nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie wurden nicht berücksichtigt</li> </ul> <p>Zeit bis zur Initiierung der Notfallmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kaplan-Meier Verfahren.</li> <li>- Primäre Analysepopulation: All-Patients randomised</li> <li>- Analysezeitpunkt: 54 Wochen</li> </ul> <p><b><u>Sicherheitszielkriterien</u></b></p> <p>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Berechnung der Inzidenzrate mittels Mietinen und Nurminen.</li> <li>- Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population).</li> <li>- Analysezeitpunkt: 54 Wochen. In der primären Analyse wurden Ereignisse nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie berücksichtigt.</li> <li>-</li> </ul> <p>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 54 Körpergewicht, Laborparameter, Hüftumfang, Vitalzeichen, EKG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population).</li> <li>- Analysezeitpunkt: 54 Wochen. In der primären Analyse wurden Ereignisse nach Initiierung einer "Glycemic Rescue"-Therapie berücksichtigt.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für das primäre Wirksamkeitszielkriterium wurden folgende Subgruppen analysiert: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. HbA1c Ausgangswert (<math>\leq</math>Median; <math>&gt;</math> Median)</li> <li>2. Geschlecht</li> <li>3. Alter (<math>&lt;65</math>; <math>\geq 65</math>)</li> <li>4. Ethnische Zugehörigkeit</li> <li>5. BMI (<math>\leq</math>Median; <math>&gt;</math> Median)</li> <li>6. Zeit seit der Diagnose Diabetes mellitus (<math>\leq</math>Median; <math>&gt;</math> Median)</li> </ol>
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 1 am Ende des Dokuments
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ol style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ol>	<p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin 25mg/Tag</b>  64 Patienten wurden randomisiert  64 Patienten enthielten mindestens eine Dosis Sitagliptin  Full-Analysis-Set-Population (HbA1C): 62 Patienten  All-Patients-as-treated-Population: 64 Patienten</p> <p><b>Behandlungsgruppe Glipizid</b>  65 Patienten wurden randomisiert  65 Patienten enthielten mindestens eine Dosis Sitagliptin  Full-Analysis-Set-Population (HbA1C): 59 Patienten  All-Patients-as-treated-Population: 65 Patienten</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Behandlungsgruppe Sitagliptin 25mg/Tag (N=17)</b>  Unerwünschtes klinisches ereignis (N=7)  Ausgeschlossenes Medikament (N=1)  Geplanter Nierentransplantation (N=1)  Protokollverletzungen (N=3)  Widerruf der Einwilligung (N=5)</p> <p><b>Behandlungsgruppe Glipizid (N= 20)</b>  Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=9)  Ausgeschlossenes Medikament (N=1)  Widerruf der Einwilligung (N=10)</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 27. November 2007 in die Studie eingeschlossen. Am 14. März 2011 verließ der letzte Patient die Studie. Patienten die die Studie vorzeitig beendeten wurden über den gleichen Zeitraum weiter betreut wie Patienten, die die Studie regulär beendeten um zusätzliche Daten zu schweren Nebenwirkungen zu erheben.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	wurde	durchgeführt und ohne Einschränkungen plangemäß abgeschlossen.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

**Abbildung 1. Patientenfluss Woche 0 bis 54**

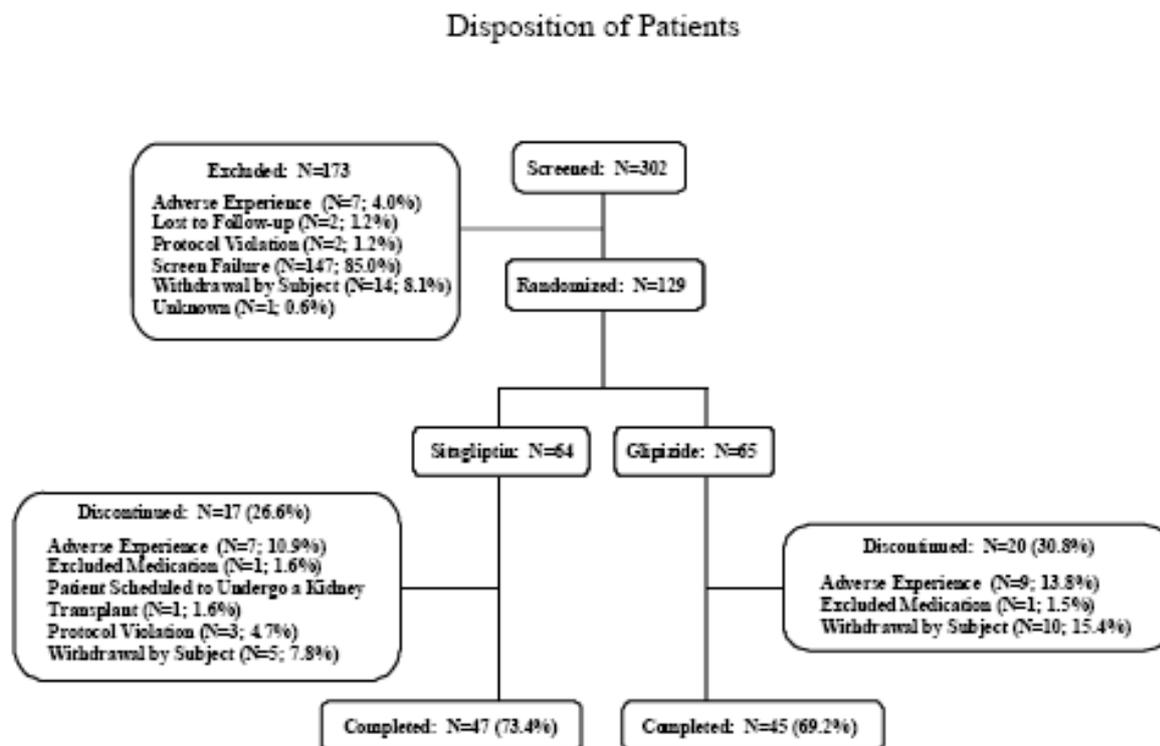




Tabelle 4-94 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P021

A Multicenter Randomized, Double-blind, Study to evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431 Monotherapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus who have Inadequate Glycemic Control

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Sitagliptin (MK-0431) Monotherapie in Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle</p> <p>Primäre Studienziele: nach 24 Wochen Behandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Veränderung des HbA1c bei Gabe von Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo</li> <li>• die Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin</li> </ul> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Veränderung des Nüchternblutzuckers (FPG) und Fructosamin bei Gabe von Sitagliptin im Vergleich zu Plazebo</li> <li>• die Untersuchung des Plasma Glucose Profils nach einem "Standard Meal Challenge"</li> <li>• die Anzahl Patienten mit glykämischer Notfallmedikation</li> <li>• Untersuchung von Indizes der Insulin Sekretion (C-Peptid, Insulin-Profil, Glucose-Profil) und "Standard Meal Challenge" in einer Teilgruppe der Patienten mit umfangreicher Blutuntersuchung</li> <li>• Untersuchung von Indizes der Insulin Sekretion (C-Peptid, Insulin-Profil, Glucose-Profil) in einer Teilgruppe der Patienten mit iv Glucose Toleranz Tests</li> </ul> <p>Primäre Studienhypothese</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Administration von Sitagliptin resultiert in einer größeren Reduktion des HbA1c im Vergleich zu Plazebo nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen in Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle</li> <li>• Sitagliptin ist gut verträglich</li> </ul> <p>Sekundäre Studienhypothese</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Administration von Sitagliptin resultiert in einer größeren Reduktion des Nüchternblutzuckers (FPG) und der postprandialer Blutzuckerkonzentration (2h Wert) im Vergleich zu Plazebo nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen in Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle</li> </ul>
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des	Multizentrische, randomisierte, parallele, doppel-blinde Studie mit

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	einem placebo- und zwei aktiv-kontrollierten Behandlungsarmen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit unzureichend eingestelltem Blutzucker wurden randomisiert drei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt: entweder Sitagliptin (100mg q.d. oder 200mg q.d.) oder Placebo
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen der Patientenrekrutierung, des Studiendesigns und der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert:</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unzureichend eingestelltem Blutzucker</li> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre und <math>\leq 75</math> Jahre</li> <li>• zum screening visit/visit V1 ohne antihyperglykämische Therapie für <math>\geq 8</math> Wochen vor Studienbeginn und HbA1c <math>\geq 7\%</math> - <math>\leq 10\%</math>; mit antihyperglykämischer Monotherapie und HbA1c <math>\geq 6\%</math> - <math>\leq 10\%</math></li> <li>• HbA1c von <math>\geq 7\%</math> und <math>\leq 10\%</math> zum Studienvisit V3/-2 Wochen oder in den zwei Wochen davor</li> <li>• Sonstige Einschlusskriterien wie im CSR berichtet</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschichte Typ 1 Diabetes mellitus und Ketoacidose</li> <li>• Insulinbehandlung innerhalb 8 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>• Nierenfunktionsstörung (gemessen als Serum Creatinine und Creatinine Clearance mit unterschiedlichen altersabhängigen Grenzwerten)</li> <li>• <math>&gt;0,5</math> mg Albumin pro mg Kreatin im Urin</li> <li>• Nüchternblutzucker im Serum (FPG) <math>&gt;260</math> mg/dl (<math>&gt;14,44</math> mmol/l)</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Das folgende Zentrallabor war an dieser Studie beteiligt:</p> <p>Medical Research Laboratories International, Inc.  2 Tesseneer Drive  Highland Heights, KY 41076  USA  und  Medical Research Laboratories International, Inc.  Kleine Koosterstraat 19  B-1932 Zaventem  Belgien</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Zentraler Elektrokardiographie (EKG) Anbieter war: Covance Central Diagnostics, Inc. 9390 Gateway Drive Reno, NV 89521 USA 111 Studienzentren weltweit, 56 davon in USA und Puerto Rico, 16 in Europa und 39 in sonstigen Ländern
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Design der Studie</u> Das Design der Studie war multizentrisch, randomisiert, parallel, doppel-blind mit einem placebo- und zwei aktiv-kontrollierten Behandlungsarmen Die Patienten wurden in einen der drei Behandlungsarme im Verhältnis 1:1:1 randomisiert <u>Plazebo Run-in-Phase</u> Alle Patienten durchliefen vor Randomisierung eine single-blind Plazebo run-in Phase von zwei Wochen Dauer (Studiensit V3/Woche - 2 bis Studiensit V4/Tag 1) <u>Dosierung und Anwendung von Sitagliptin und Plazebo</u> Patienten erhielten beginnend mit Randomisierung entweder Sitagliptin (100mg q.d. oder 200mg q.d) oder Plazebo
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Wirksamkeits-Zielkriterium <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des HbA1c bei Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn</li> </ul> Sekundäre Wirksamkeits-Zielkriterien <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des Nüchternblutzuckers im Serum (FPG) und Fructosamin bei Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn</li> <li>die Veränderung von Blutglucose, Insulin und C-Peptid unmittelbar vor, 60 min und 120min nach einem "Standard Meal Challenge"</li> <li>Lipid panel, Microalbumin/Creatinine Verhältnis im Blut und Assessment des Appetits</li> <li>In einer Teilgruppe der Patienten die sich zu weiteren Blutuntersuchungen bereiterklärten, Untersuchung von Blutglucose, Insulin und C-Peptid zu unterschiedlichen Zeitpunkten zwischen -10min und 180min nach einem iv Glucose Challenge</li> <li>Anzahl Patienten mit hyperglykämischer Notfallbehandlung und Latenz bis Administration der Notfallbehandlung</li> </ul> Zielkriterien der Sicherheits- und Verträglichkeitsuntersuchung <ul style="list-style-type: none"> <li>Unerwünschte Ereignisse inklusive ausgewählter gastrointestinaler Beschwerden (wie Bauchschmerz, Diarrhoea, Übelkeit und Erbrechen) und hypoglykämischer Ereignisse</li> <li>Physical examination und vital signs</li> <li>Körpergewicht</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"><li>• Laborwerte</li><li>• EKG Untersuchung</li></ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt	<p>Die Fallzahlschätzung ergab den Einschluss von 600 Patienten die im Verhältnis von 1:1:1 in die drei Behandlungsarme mit Sitagliptin (100mg qd oder 200mg qd.) und Plazebo randomisiert wurden (ca. 200 Patienten je Behandlungsarm)</p> <p>Unter der Annahme eines vorzeitigen Studienabbruchs von &lt;10% der Patienten ohne Post-Randomisierungs Messwert, werden ca. 180 Patienten in dem jedem Behandlungsarm in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>Unter der Annahme einer Standardabweichung (SD) von 1,0% für den primären Endpunkt HbA1c für die verbleibenden ca. 180 Patienten je Behandlungsgruppe, ergibt sich eine statistische Power von &gt;99% um eine mittlere HbA1c-Differenz von 0,5% zwischen jedem beliebigen Behandlungsarm zwischen Studienbeginn und Studienende mit einem <math>\alpha</math>-Level von 0,05 zu detektieren. Die angenommene SD resultiert aus Studie P010 und entspricht dem oberen Ende des 95% Konfidenzintervalls nach Woche 12. Die berücksichtigten Annahmen von 0,5% und 1% für den mittleren HbA1c Unterschied und die Standardabweichung können als konservative Annahmen bewertet werden und sind nahe dem unteren Ende was als ein klinisch relevanter Effekt bewertet wird.</p> <p>Ein Unterschied für den Endpunkt FPG zwischen den Behandlungsgruppen von 11,0mg/dl und 12,7% kann mit einer statistischen Power von 80% und 90% als signifikant getestet werden. Für die postprandiale Glucosemessung (2h-Wert) ergeben sich Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen von 23,3mg/dl und 26,9mg/dl für eine statistische Power von 80% und 90%</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren keine Interimanalysen geplant, es wurden keine Interimanalysen durchgeführt.</p> <p>Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierung und Zuteilung der verblindeten Studienmedikation erfolgte nach den Regeln von MSD für die Verblindung von klinischen Studien. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige, verdeckte Zuordnung der Allokations-Nummers zu einzelnen Patientennummern und durch Ausgabe von identisch aussehender Studienmedikation. Jedem Patient konnte nur eine Allokations-Nummer zugewiesen werden</p> <p>Patienten wurde zum Visit 4/Tag1 der randomisierten Studienphase die jeweils nächste verfügbare Allokations-Nummer zugewiesen, die Randomisierung erfolgte entweder in die Plazebo- oder in eine der beiden Sitagliptin-Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1</p>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung,	Die Randomisierung wurde mit einer Block-Größe von 4 durchgeführt, basierend auf einem computer-generierten Allokations-Schema

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Stratifizierung)	Es wurde keine präspezifizierte Stratifizierung der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung in die beiden Behandlungsgruppen
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung und Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde erreicht durch eine zufällige und verdeckte Zordnung der allocation Nummern zu einzelnen Behandlungsgruppen und identisch aussehender Studienmedikation. Jedem Patient konnte nur eine Allokation-Nummer zugewiesen werden, Der Sponsor blieb verblindet bis zum Ende der Studienphase A (24 Wochen), dem Ende des Datenreview und der Versiegelung der Datenbank. Patienten und Prüfarzte blieben verblindet für den kompletten Zeitraum der Studienphasen A und B.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden durch den Prüfarzt in die Studie aufgenommen
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Der Sponsor blieb verblindet bis zum Ende der Studienphase A (24 Wochen), dem Ende des Datenreview und der Versiegelung der Datenbank. Patienten und Prüfarzte blieben verblindet für den kompletten Zeitraum der Studienphasen A und B. Die Prüfzentren erhielten kodierte identisch aussehende Studienmedikation, es war nicht erkenntlich, welche Medikation welchen Wirkstoff enthielt
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse aller Wirksamkeitsvariablen erfolgte für die APT (all patients treated) Population. Patienten wurden analysiert entsprechend der zugeordneten Behandlung bei Randomisierung ohne Berücksichtigung der Behandlung welche die Patienten während der randomisierten Behandlungsphase tatsächlich erhielten. Für die Analyse berücksichtigt wurden Patienten die mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation erhalten hatten, für die ein Messwert zum Studienbeginn (Visit 4/Tag 1) und mindestens ein Messwert während der randomisierten Studienphase vorlag. Falls kein Messwert zum Studienbeginn vorlag, wurde der Messwert (Visit 3/week

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>-2) berücksichtigt, falls dieser Wert ebenfalls fehlte wurde der Patient in der Analyse der Daten nicht berücksichtigt. Für die Endpunkte HbA1c und FPG wurde weiterhin eine Analyse der Patientengruppe durchgeführt, welche die Studie beendeten.</p> <p>Für die Analyse der primären Studienhypothese wurde die Veränderung des HbA1c bei Woche 24 verglichen unter Berücksichtigung des LS-means für Plazebo, Sitagliptin 100mg qd. und Sitagliptin 200mg qd und mittels einer Kovarianz-Analyse (ANCOVA). Kovariablen für das ANCOVA Modell waren der antihyperglykämische Therapiestatus vor Studienbeginn und der HbA1c zum Studienbeginn.</p> <p>Die Analyse der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte mittels einer closed testing procedure. Zunächst wurde die statistische Signifikanz für den Endpunkt zwischen Studienbeginn und Woche 24 für jeden Behandlungsarm bestimmt. Im Fall nachgewiesener Signifikanz (<math>p &lt; 0,05</math>, zweiseitiger Test) wurde die primäre Hypothese als bestätigt angesehen und die Veränderung zwischen den Behandlungsgruppen auf Signifikanz getestet. Für Endpunkte mit einem signifikanten Unterschied zwischen Sitagliptin 100mg q.i.d und Plazebo wurden in einem zweiten Schritt die Ergebnisse der beiden Sitagliptin Behandlungsarme miteinander verglichen um die Dosis-Wirkungsbeziehung für Sitagliptin zu analysieren. Sekundäre Wirksamkeits-Zielkriterien wurden analysiert wie für HbA1c beschrieben.</p> <p>Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte wurden für die APaT (all patients as treated) Population untersucht. Die APaT Population berücksichtigt alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, die Analyse erfolgte entsprechend der Behandlung welche die Patienten tatsächlich erhielten. Die Raten unerwünschter Ereignisse zwischen beiden Behandlungsarmen wurden mit dem Fisher Exact Test analysiert, Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe der Wilson Score Methode bestimmt. Für die Analyse der Veränderung des Körpergewichts zwischen beiden Behandlungsgruppen wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für den primären Endpunkt (HbA1c) für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c bei Studienbeginn: &lt;8%, ≥8 % bis &lt;9%, ≥9%</li> <li>• Geschlecht: männlich, weiblich</li> <li>• Anti-hyperglykämische Therapie vor Studienbeginn: ja, nein</li> <li>• Alter: &gt; oder ≤ median, ≥ oder &lt; 65 Jahre</li> <li>• Ethnische Zugehörigkeit</li> <li>• Dauer Diabeteserkrankung: &gt; oder ≤ median</li> <li>• BMI: &gt; oder ≤ median</li> <li>• HOMA-IR, HOMA-β: &gt; oder ≤ median,</li> <li>• Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Studienbeginn</li> <li>• Verhältnis zwischen Insulin-AUC und Glucose-AUC: &gt; oder ≤ median</li> </ul>
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
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	<p><u>Plazebo</u> 253 Patienten wurden randomisiert 253 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Analyse berücksichtigt 244 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p><u>Sitagliptin (100mg qd)</u> 238 Patienten wurden randomisiert 238 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Analyse berücksichtigt 229 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p><u>Sitagliptin (200mg qd)</u> 250 Patienten wurden randomisiert 250 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Analyse berücksichtigt 238 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Plazebo</u> 4 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 9 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 11 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 13 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen</p> <p><u>Sitagliptin (100mg qd)</u> 5 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		3 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 10 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 11 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen <u>Sitagliptin (200mg q.i.d)</u> 4 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 5 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 17 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 10 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 8. Juli 2004 und dem 21. Juli 2005 durchgeführt. Die doppelblinde Studienphase betrug je Patient 24 Wochen. Die Studie umfasste insgesamt 9 Studienvisits Die mittlere Behandlungsdauer im Placeboarm betrug 144,5 Tage, für die Sitagliptin 100mg qd. betrug die mittlere Behandlungsdauer 153,1 Tage und für Sitagliptin 200mg qd. 150,9 Tage Bei Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch erfolgte nach 14 Tagen eine telefonische Kontaktaufnahme zur Abklärung möglicher schwerer unerwünschter Ereignisse
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem last patient last visit planmäßig beendet
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

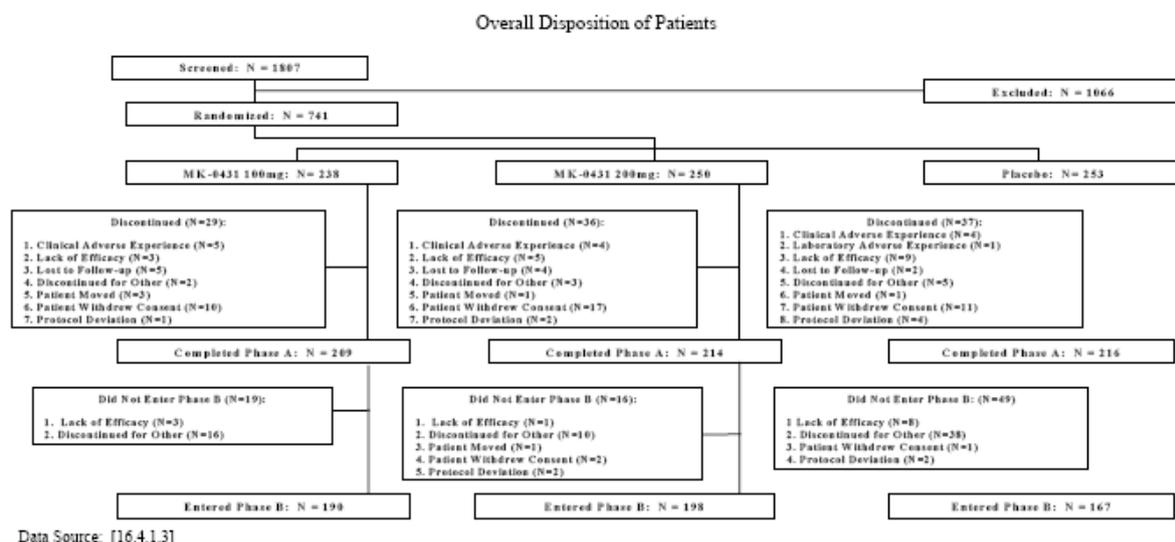


Tabelle 4-95 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P023

A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus who have Inadequate Glycemic Control

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin als Monotherapie zur Behandlung von Typ 2 Diabetes mellitus mit unzureichender Blutzuckereinstellung</p> <p>Primäre Studienziele:</p> <p>In dieser Studie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung waren die primären Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Veränderung des HbA1c zwischen Studienanfang und Studienende unter Behandlung mit Sitagliptin vs. Placebo</li> <li>• die Sicherheit und Verträglichkeit von Sitagliptin</li> </ul> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Veränderung des FPG und Fructosamin zwischen Studienanfang und Studienende unter Behandlung mit Sitagliptin vs. Placebo</li> <li>• die Anzahl Patienten mit hyperglykämischer Notfallmedizin unter Behandlung mit Sitagliptin vs. Placebo</li> <li>• in einer Teilgruppe der Patienten Indizes für Insulin-Sekretion und Glucose Toleranz während einer Standard-Mahlzeit</li> </ul> <p>Primäre Studienhypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitagliptin bewirkt eine stärkere Senkung des HbA1c im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 18 Wochen</li> <li>• Sitagliptin ist sicher und gut verträglich in Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus</li> </ul> <p>Sekundäre Studienhypothese::</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitagliptin bewirkt eine stärkere Senkung des FPG im Vergleich zu Placebo über einen Zeitraum von 18 Wochen</li> </ul>
-	<b>Methoden</b>	
<b>3</b>	<b>Studiendesign</b>	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Phase III randomisierte, multizentrische Studie mit einer placebo-kontrollierten doppel-blinden Behandlungsphase</p> <p>Typ 2 Diabetes mellitus Patienten mit unzureichend eingestelltem Blutzucker wurden randomisiert drei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1 zugeteilt: entweder Sitagliptin (100mg q.d., 200mg q.d. oder Placebo)</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit	<p>Es wurden keine relevanten Änderungen der Patientenrekrutierung, des Studiendesigns und der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.</p> <p>Änderungen der Studie nach Studienbeginn betrafen eine Überarbeitung der statistischen Datenanalyse und die Berücksichtigung eines</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Begründung	Fragebogens zur Untersuchung von Appetit und Sättigungsgefühl der Patienten
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert:</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter zwischen <math>\geq 18</math> und <math>\leq 75</math> Jahren</li> <li>• Unzureichend eingestelltem Blutzucker</li> <li>• Keine vorherige orale anti-hyperglykämische Therapie für <math>\geq 8</math> Wochen vor Studienbeginn und HbA1c <math>\geq 7\%</math> - <math>\leq 10\%</math> zum Screening Visit/1 HbA1c oder Behandlung mit anti-hyperglykämischer Monotherapie und HbA1c <math>\geq 6\%</math> - <math>\leq 10\%</math></li> <li>• Sonstige Einschlusskriterien wie im CSR berichtet</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus</li> <li>• Behandlung mit Insulin während der zurückliegenden 8 Wochen</li> <li>• Nierenfunktionsstörung (gemessen als Serum Creatinine und Creatinine Clearance mit unterschiedlichen altersabhängigen Grenzwerten)</li> <li>• Signifikante Lebererkrankung und Erhöhung von Lebertransaminasen oder Kreatinphosphokinase über der zweifachen Obergrenze des Normwerts</li> <li>• Nüchternblutzucker (FPG) <math>&gt; 260</math> mg/dl (14,44 mmol/l)</li> <li>• BMI (<math>&lt; 20</math> oder <math>&gt; 40</math> kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• Sonstige Ausschlusskriterien wie im CSR berichtet</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die folgenden Zentrallabore waren an dieser Studie beteiligt:</p> <p>Medical Research Laboratories, Inc. 2 Tesseneer Drive Highland Heights, KY 41076 USA</p> <p>und</p> <p>Medical Research Laboratories, Inc. Kleine Koosterstraat 19 B-1932 Zaventem Belgien</p> <p>Der folgende zentrale EKG-Anbieter und –Auswerter war an dieser Studie beteiligt:</p> <p>Covance Central Diagnostics, Inc 9390 Gateway Drive Reno, NV 89521 USA</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		114 Studienzentren; 60 in USA, 37 in Europa und 17 in anderen Ländern:
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Design der Studie</p> <p>Das Design dieser Studie war doppelblind, randomisiert und mit einer Plazebo-Kontrollgruppe. Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in eine der drei Behandlungsarme randomisiert</p> <p>Plazebo Run-in-Phase</p> <p>Alle Patienten durchliefen vor Randomisierung eine single-blind Plazebo run-in Phase von zwei Wochen Dauer (Studienvisit V3/Woche - 2 bis Studienvisit V4/Tag 1)</p> <p>Dosierung und Anwendung von Sitagliptin und Plazebo</p> <p>Patienten erhielten 100mg oder 200mg Sitagliptin oder Plazebo einmal täglich beginnend mit dem Tag der Randomisierung (V4/Tag 1).</p> <p>Metformin-Notfall-Medikation</p> <p>Insulin war für alle Patienten mit schlecht eingestelltem Blutzucker während der doppel-blinden Studienphase als Notfall-Medikation verfügbar. Patienten denen Metformin als Notfallmedikation verabreicht wurde, wurden bis zum Zeitpunkt der Verabreichung in der Analyse der Wirksamkeit von Sitagliptin berücksichtigt und vollständig in der Analyse der Sicherheit von Sitagliptin berücksichtigt. Patienten mit verabreichter Notfallmedikation wurden nicht für die Extension-Phase nach Abschluss der initialen Studienphase von 36 Wochen Dauer berücksichtigt.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Veränderung des HbA1cWertes bei Woche 18 im Vergleich zum Ausgangswertes bei Studienbeginn</li> </ul> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Veränderung des Nüchternblutzuckers und Fruktosamin bei Woche 18 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn</li> <li>• Plasma Glukose Profil in Verbindung mit einem Standard Meal Challenge</li> <li>• Homöostase- Modell-Assessment der <math>\beta</math>-Zellfunktion und Proinsulin-Insulin-Verhältnis</li> <li>• Homöostase- Modell-Assessment der Insulin-Resistenz und quantitative Insulinsensitivität (QUICKI)</li> </ul> <p>Zielkriterien der Sicherheits- und Verträglichkeitsuntersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Hypoglykämische Ereignisse</li> <li>• Körpergewicht</li> <li>• EKG</li> <li>• Vitalzeichen</li> <li>• Laborwerte</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlschätzung ergab den Einschluss von 500 Patienten die im Verhältnis von 2:2:1 in die Behandlungsarme Sitagliptin 100mg QD, Sitagliptin 200mg QD und Plazebo randomisiert wurden.</p> <p>Unter der Annahme eines vorzeitigen Studienabbruchs von &lt; 10% der Patienten und einer Standardabweichung von 1% für den primären Endpunkt HbA1c für die verbleibenden 90 bzw 180 Patienten je Patientengruppe resultiert daraus eine Power von 97% um eine Differenz des HbA1c von 0,5% zwischen Behandlung mit Sitagliptin und Plazebo mit einem <math>\alpha</math> Level von 0,05 zu detektieren.</p> <p>Die angenommene SD für die Veränderung des HbA1c von 1,0% entspricht dem oberen Ende des 95% Konfidenzintervalls wie in Studie P 010 nach 12 Wochen berichtet wurde. Die Annahme einer Standardabweichung von 1,0% kann als konservative Annahme gelten.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimanalysen geplant, es wurden keine Interimanalysen durchgeführt
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung der verblindeten Studienmedikation erfolgte nach den Regeln von MSD für die Verblindung von klinischen Studien. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige, verdeckte Zuordnung der Allokations-Nummern zu einzelnen Patienten und durch Ausgabe von identisch aussehender Studienmedikation. Jedem Patient konnte nur eine Allokations-Nummer zugewiesen werden.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde keine stratifizierung durchgeführt
<b>9</b>	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Randomisierung und Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde erreicht durch eine zufällige und verdeckte Zuordnung der Allokations-Nummer zu einzelnen Behandlungsgruppen und identisch aussehender Studienmedikation. Jedem Patient konnte nur eine Allokations-Nummer zugewiesen, Patienten die für den Studieneinschluss geeignet waren, erhielten die jeweils nächste Allokations-Nummer zugewiesen.</p> <p>Der Sponsor blieb verblindet bis zum Ende der Studienphase A (24 Wochen), dem Ende des Datenreviews und der Versiegelung der Datenbank. Patienten und Prüfarzte blieben verblindet für den kompletten Zeitraum der Studienphase A und B</p>
<b>10</b>	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte</p>	Die Patienten wurden durch den Prüfarzt in die Studie aufgenommen

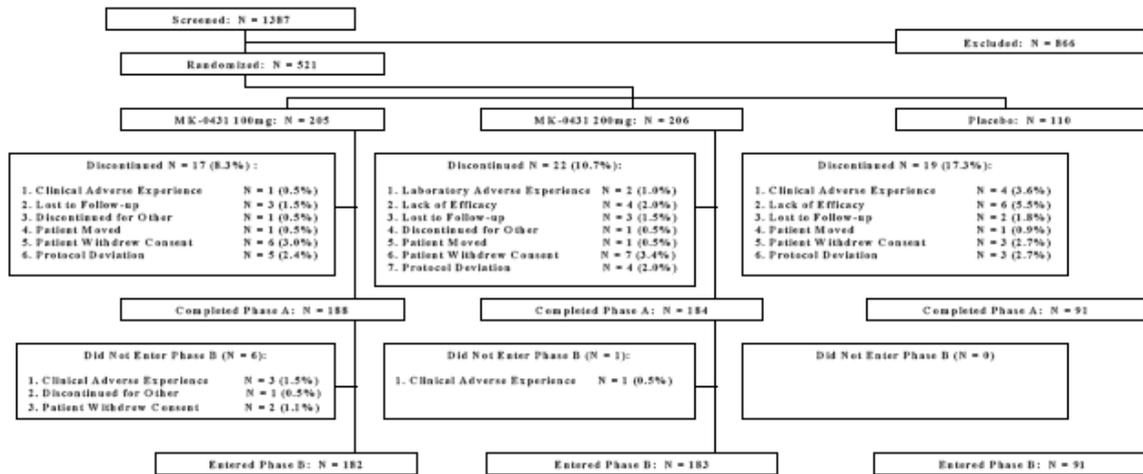
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Der Sponsor blieb verblindet bis zum Ende der Studienphase A (18 Wochen), dem Ende des Datenreviews und der Versiegelung der Datenbank. Patienten und Prüfarzte blieben verblindet für den kompletten Zeitraum der Studienphase A und B.</p> <p>Die Prüfzentren erhielten kodierte identisch aussehende Studienmedikation, es war nicht erkennlich, welche Medikation welchen Wirkstoff enthielt</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analyse aller Wirksamkeitsvariablen erfolgte für die APT (all patients treated) Population. Patienten wurden analysiert entsprechend der zugeordneten Behandlung bei Randomisierung ohne Berücksichtigung der Behandlung welche die Patienten während der randomisierten Behandlungsphase tatsächlich erhielten.</p> <p>Für die Analyse berücksichtigt wurden Patienten die mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation erhalten hatten, für die ein Messwert zum Studienbeginn (Visit 4/Tag 1) und mindestens ein Messwert während der randomisierten Studienphase vorlag. Falls kein Messwert zum Studienbeginn vorlag, wurde der Messwert (Visit 3/week -2) berücksichtigt, falls dieser Wert ebenfalls fehlte, wurde der Patient in der Analyse der Daten nicht berücksichtigt.</p> <p>Für die Endpunkte HbA1c und FPG wurde weiterhin eine Analyse der Patienten durchgeführt, welche die Studie nach 18 Wochen beendeten.</p> <p>Für die Analyse der primären Studienhypothese wurde die Veränderung des HbA1c bei Woche 18 verglichen unter Berücksichtigung des LS-mean für Plazebo, Sitagliptin 100mg q.i.d. und Sitagliptin 200mg q.i.d. und mittels einer Kovarianzanalyse (ANCOVA). Kovariablen für das ANCOVA Modell waren der antihyperglykämische Therapiestatus vor Studienbeginn und der HbA1c zum Studienbeginn.</p> <p>Die Analyse der Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erfolgte mittels einer closed testing procedure. Zunächst wurde die statistische Signifikanz für den Endpunkt zwischen Studienbeginn und Woche 18 für jeden Behandlungsarm bestimmt. Im Fall einer nachgewiesenen Signifikanz (<math>p &lt; 0,05</math>, zweiseitiger Test) wurde die primäre Hypothese als bestätigt angesehen und die Veränderung zwischen den Behandlungsgruppen auf Signifikanz getestet. Für Endpunkte mit einem signifikanten Unterschied zwischen Sitagliptin 100mg q.i.d und Plazebo wurde in einem zweiten Schritt die Ergebnisse der beiden Sitagliptin Behandlungsarme miteinander verglichen um die Dosis-Wirkungsbeziehung für Sitagliptin zu analysieren. Sekundäre Wirksamkeits-Zielkriterien wurden analysiert wie für HbA1c</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		beschrieben. Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte wurden für die APaT (all patients as treated) Population untersucht. Die APaT Population berücksichtigt alle Patienten die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, die Zuordnung erfolgte entsprechend der Behandlung welche die Patienten tatsächlich erhielten. Die inferential Raten unerwünschter Ereignisse zwischen beiden Behandlungsgruppen wurden mit dem Fisher Exact test analysiert, Konfidenzintervalle wurden mit der Wilson Score Methode bestimmt. Für die Analyse der Veränderung des Körpergewichts zwischen beiden Behandlungsgruppen wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden für den primären Endpunkt (HbA1c) für verschiedene Variablen durchgeführt wie im CSR definiert und berichtet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antihyperglykämische Vorbehandlung</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Alter; ≤, ≥ 65 Jahre</li> <li>• Ethnizität</li> <li>• BMI zu Studienbeginn; &gt;, ≤ median</li> <li>• Dauer Diabeteserkrankung; &gt;, ≤ median</li> <li>• HOMA-IR zu Studienbeginn, &gt;, ≤ median</li> <li>• HOMA-β zu Studienbeginn, &gt;, ≤ median</li> </ul>
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Plazebo</u> 110 Patienten wurden randomisiert 110 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APT Population berücksichtigt 103 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt <u>Sitagliptin (100mg QD)</u> 205 Patienten wurden randomisiert 205 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APT Population berücksichtigt 193 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt <u>Sitagliptin (200mg QD)</u> 206 Patienten wurden randomisiert 206 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APT Population berücksichtigt 199 Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und	<u>Plazebo</u> 4 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Nebenwirkungen</p> <p>6 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen</p> <p>3 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück</p> <p>6 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen</p> <p><u>Sitagliptin (100mg QD)</u></p> <p>1 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen</p> <p>0 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen</p> <p>6 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück</p> <p>10 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen</p> <p><u>Sitagliptin (200mg QD)</u></p> <p>2 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen</p> <p>4 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen</p> <p>7 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück</p> <p>9 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die Studie wurde zwischen dem 15. Oktober 2004 und dem 17. August 2005 durchgeführt. Die doppelblinde Studienphase betrug je Patient 18 Wochen zuzüglich einer einfach verblindeten run-in Phase von 2 Wochen Dauer</p> <p>Die Studie umfasste insgesamt 8 Studienvisits</p> <p>Im Anschluß an die doppelblinde Studienphase von 18 Wochen erfolgte eine zweite Studienphase von 36 Wochen Dauer bei der alle Patienten in der Plazebo-Behandlungsgruppe auf Behandlung mit Pioglitazon 30mg QD umgestellt wurden. Diese zweite Studienphase wird im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Die mittlere Behandlungsdauer im Plazeboarm betrug 105,2 Tage, für die beiden Dosierungen Sitagliptin (100 und 200mg/Tag) betrug die mittlere Behandlungsdauer 115,2 und 113,1Tage.</p> <p>Bei Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch erfolgte nach 14 Tagen eine telefonische Kontaktaufnahme zur Abklärung möglicher schwerer unerwünschter Ereignisse</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem last patient last visit planmäßig beendet
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

Overall Disposition of Patients



Data Source: [16.4.1.3]

Tabelle 4-96 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P036

A Multicenter, Randomized, Double-Blind Factorial Study of the Co-Administration of MK-0431 and Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus who have Inadequate Glycemic Control

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>In dieser Studie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung waren die primären Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Veränderung des HbA1c bei Co-Administration von Sitagliptin und Metformin vs. Metformin-Monotherapie nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen</li> <li>• die Veränderung des HbA1c bei Co-Administration von Sitagliptin und Metformin vs. Sitagliptin-Monotherapie nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen</li> <li>• die Sicherheit und Verträglichkeit von Co-Administration von Sitagliptin und Metformin, sowie Sitagliptin- und Metformin-Monotherapie</li> </ul> <p>Sekundäre Studienziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Veränderung des FPG bei Co-Administration von Sitagliptin und Metformin vs. Metformin-Monotherapie nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen</li> <li>• die Untersuchung des Anteil Patienten in jedem Studienarm die hyperglykämische Notfalltherapie erhielten</li> <li>• die Untersuchung des Anteils Patienten in jedem Studienarm bei denen der HbA1c nach 24 Wochen Behandlungsdauer &lt; 7%, &lt; 6,5% und &lt; 7,5% war</li> <li>• in einer Teilgruppe der Patienten die Untersuchung von Indizes zur Insulin Sekretion</li> </ul> <p>Explorative Studienziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• den Effekt von Sitagliptin + Metformin, Metformin-Monotherapie, Sitagliptin-Monotherapie vs. Plazebo auf den Appetite nach einem Studienzeitraum von 12 Wochen</li> <li>• den Effekt von Sitagliptin + Metformin, Metformin-Monotherapie, Sitagliptin-Monotherapie vs. Plazebo auf das Körpergewicht, Bauchumfang und Appetite nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen</li> </ul> <p>Primäre Studienhypothesen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Co-Administration von Sitagliptin (50 mg b.i.d.) und Metformin (500 mg b.i.d.) reduziert den HbA1c mehr als Behandlung mit Sitagliptin (100 mg QD) und mehr als Metformin (500 mg b.i.d)</li> <li>• Co-Administration von Sitagliptin (500 mg b.i.d.) und Metformin (1000 mg b.i.d.) reduziert den HbAc mehr als Sitagliptin (100 mg QD) und mehr als Metformin (1000 mg b.i.d)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Co-Administration von Sitagliptin und Metformin ist gut verträglich</li> </ul> <p>Sekundäre Studienhypothesen war:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sitagliptin (100 mg QD) reduziert den HbA1c mehr als Plazebo</li> <li>Co-Administration von Sitagliptin (50mg b.i.d.) und Metformin (500 mg b.i.d.) reduziert den FPG mehr als Sitagliptin (100 mg QD) und Metformin (500 mg b.i.d.)</li> <li>Sitagliptin (100 mg QD) hat eine geringere Inzidenz für ausgewählte gastrointestinale Nebenwirkungen als Metformin (500 mg b.i.d.) und/oder Metformin (1000 mg b.i.d.)</li> </ul>
-	<b>Methoden</b>	
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III randomisierte, multizentrische Studie mit einer placebo-kontrollierten doppel-blinden Behandlungsphase von 24 Wochen Typ 2 Diabetes mellitus Patienten mit unzureichend eingestelltem Blutzucker wurden randomisiert sieben Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1:1:1:1:1:1 zugeteilt: entweder Sitagliptin (100mg QD) Metformin (500mg b.i.d.; 1000mg b.i.d.), Sitagliptin + Metformin (50mg b.i.d. + 500mg b.i.d.; 50mg b.i.d. + 1000mg b.i.d.; 50mg b.i.d. + 1000mg b.i.d. OLC), Plazebo
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen der Patientenrekrutierung, des Studiendesign und der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert:</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter zwischen <math>\geq 18</math> und <math>\leq 78</math> Jahren und</li> <li>Unzureichend eingestelltem Blutzucker</li> <li>Verschiedene Kriterien die anti-hyperglykämische Vorbehandlung betreffend in Zusammenhang mit dem HbA1c zum Studienbeginn</li> <li>HbA1c <math>\geq 7,5\%</math> und <math>\leq 11\%</math> bei Randomisierung</li> <li>Sonstige Einschlusskriterien wie im CRS definiert</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus</li> <li>Insulinvorbehandlung während der zurückliegenden 8 Wochen vor Studienbeginn</li> <li>Überempfindlichkeit gegenüber Biguaniden (z.B. Metformin)</li> <li>Signifikante Nierenerkrankung charakterisiert durch eine Serum Creatinine Messung <math>\geq 1,4\text{mg/dl}</math> (Männer) und <math>\geq</math></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		1,3mg/dl (Frauen) <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="667 327 1385 383">• Nüchternblutzucker im Serum &gt; 280 mg/dl (15,54 mmol/l) bei Visit V4</li></ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die folgenden Zentrallabore waren an dieser Studie beteiligt:</p> <p>PPD, Inc. 2 Tesseneer Drive Highland Heights, KY 41076 USA</p> <p>und</p> <p>PPD, Inc. Kleine Koosterstraat 19 B-1932 Zaventem Belgien</p> <p>Der folgende zentrale EKG-Anbieter und –Auswerter war an dieser Studie beteiligt:</p> <p>Covance Central Diagnostics, Inc 9390 Gateway Drive Reno, NV 89521 USA</p> <p>140 Studienzentren; 89 in USA und Puerto Rico, 18 in Europa und 33 in sonstigen Ländern</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Design der Studie</u></p> <p>Das Design dieser Studie war doppelblind, randomisiert und mit einer Plazebo-Kontrollgruppe. Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1:1:1 in eine der sieben Behandlungsarme randomisiert</p> <p><u>Plazebo Run-in-Phase</u></p> <p>Alle Patienten durchliefen vor Randomisierung eine single-blind Plazebo run-in Phase von zwei Wochen Dauer (Studienvisit V3/Woche - 2 bis Studienvisit V4/Tag 1)</p> <p><u>Dosierung und Anwendung von Sitagliptin und Plazebo</u></p> <p>Patienten erhielten beginnend mit Randomisierung entweder Sitagliptin (100mg QD) Metformin (500mg b.i.d; 1000mg b.i.d.), Sitagliptin + Metformin (50mg b.i.d. + 500mg b.i.d.; 50mg b.i.d. + 1000mg b.i.d.; 50mg b.i.d. + 1000mg b.i.d. OLC), Plazebo</p> <p><u>Glibenclamid-Notfall-Medikation</u></p> <p>Glubyride war für alle Patienten mit schlecht eingestelltem Blutzucker während der doppel-blinden Studienphase als Notfall-Medikation verfügbar. Patienten denen Metformin als Notfallmedikation verabreicht wurde, wurden bis zum Zeitpunkt der Verabreichung in der Analyse der Wirksamkeit von Sitagliptin berücksichtigt und vollständig in der Analyse der Sicherheit von Sitagliptin berücksichtigt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	<p>Primärer Wirksamkeitszielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Veränderung des HbA1c-Wertes bei Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswertes bei Studienbeginn</li> </ul> <p>Sekundäre Wirksamkeitszielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Veränderung des Nüchternblutzuckers und Fruktosamin bei Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn</li> <li>• Plasma Glukose Profil in Verbindung mit einem Standard Meal</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Challenge</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Homöostase- Modell-Assessment der <math>\beta</math>-Zellfunktion und Proinsulin-Insulin-Verhältnis</li> <li>• Homöostase- Modell-Assessment der Insulin-Resistenz und quantitative Insulinsensitivität (QUICKI)</li> </ul> <p>Zielkriterien der Sicherheits- und Verträglichkeitsuntersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Hypoglykämische Ereignisse</li> <li>• Körpergewicht</li> <li>• EKG</li> <li>• Vitalzeichen</li> <li>• Laborwerte</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahlschätzung ergab den Einschluss von 1050 Patienten die im Verhältnis von 1:1:1:1:1:1 in die sechs Behandlungsarme Sitagliptin randomisiert wurden (175 Patienten je Gruppe).</p> <p>Unter der Annahme eines vorzeitigen Studienabbruchs von &lt; 10% der Patienten und einer Standardabweichung von 1,1% für den primären Endpunkt HbA1c für die verbleibenden 160 Patienten je Patientengruppe resultiert daraus eine Power von 90% (98%) um eine Differenz des HbA1c von 0,4% (0,5%) zwischen Behandlung mit Sitagliptin und Plazebo mit einem <math>\alpha</math> Level von 0,05 zu detektieren.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimanalysen geplant, es wurden keine Interimanalysen durchgeführt
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Randomisierung und Zuordnung der verblindeten Studienmedikation erfolgte nach den in-house Regeln von MSD. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige, verdeckte Zuordnung der Allokation-Nummern zu einzelnen Behandlungsgruppen. Weiterhin wurde sichergestellt daß die Tabletten mit Plazebo und aktiven Wirkstoff in ihrem Aussehen identisch waren und nicht unterschieden werden konnten</p>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde keine präspezifizierte Stratifizierung der Patienten vorgenommen. Für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte mittels eines Kovarianz-Modells (ANCOVA) wurden jedoch die anti-hyperglykämische Vorbehandlung und der HbA1c Wert bei Studienbeginn als Kovariablen berücksichtigt.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zum Zeitpunkt Visit V4/Tag 1 erhielten Patienten die für den Einschluss in der Studie geeignet waren die nächste Allokationsnummer zugewiesen. Die Geheimhaltung war bis zum Studienende gewährleistet.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden durch den Prüfarzt in die Studie aufgenommen. Jedem Patient wurde bei Randomisierung eine Allokationsnummer zugeordnet, die Auswahl der Studienmedikation erfolgte zufällig.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Patienten, Prüfarzte und sonstiges Personal am Prüfzentrum waren über den gesamten Verlauf der Studie verblindet. Für alle Patienten erhielten die Prüfzentren identisch aussehende Studienmedikation, es war nicht erkenntlich, welche Medikation welchen Wirkstoff enthielt
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse der Wirksamkeits-Zielkriterien erfolgte für die APT (all patients treated) Population. Die APT Population umfasst alle Patienten die mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation erhalten hatten, für die ein Messwert zur Baseline und mindestens ein Messwert während der verblindeten Studienphase vorlag Ein Kovarianz-Modell (ANCOVA) wurde verwendet zur Analyse der Wirksamkeitsvariablen, die Veränderungen zwischen Studienbeginn und Studienende nach 24 Wochen wurden berechnet unter Berücksichtigung des HbA1c und der anti-hyperglykämischen Vorbehandlung als Kovariablen. Die Analyse der Sicherheits- und Verträglichkeitsparameter erfolgte für die APaT (all patients as treated) Population. Die APaT Population umfasst alle Patienten die mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation erhalten hatten. Für die APaT Analyse wurden die

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten der Studienmedikation zugeordnet, die sie während der verblindeten Studienphase tatsächlich erhalten hatten, unabhängig von der ursprünglichen Randomisierung.</p> <p>Die Analyse der Sicherheits- und Verträglichkeitsvariablen erfolgte separat für den Zeitraum ohne und mit Gabe von hyperglykämische Notfallmedikation.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für den primären Endpunkt (HbA1c) für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anti-hyperglykämische Vorbehandlung (ja oder nein)</li> <li>• HbA1c bei Studienbeginn (&gt; oder ≤ median; &lt; 8% oder ≥ 8% und &lt; 9% oder ≥ 9%; &lt; 8% oder ≥ 8% und ≤ 9%, ≥ 9% und ≤ 10% oder ≥ 10%</li> <li>• Geschlecht (männlich/weiblich)</li> <li>• Alter (≤ median, oder &gt; median; &lt; 65 Jahre oder ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Ethnische Zugehörigkeit</li> <li>• BMI bei Studienbeginn (≤ median oder &gt; median)</li> <li>• HOMA-β (≤ median, &gt; median)</li> <li>• HOMA-IR (≤ median, &gt; median)</li> <li>• Dauer Diabeteserkrankung (≤ median, &gt; median)</li> <li>• Metabolisches Syndrom (ja oder nein)</li> </ul> <p>In jeder Subgruppe wurden die Unterschiede der Wirksamkeitsendpunkte für den Zeitraum zwischen Studienbeginn und Woche 24 mit Hilfe der Methode der kleinsten Quadrate (LS-mean) und einem 95% Konfidenzintervall bestimmt</p>
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Plazebo</u></p> <p>176 Patienten wurden randomisiert</p> <p>165 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt</p> <p>165 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p><u>Sitagliptin (100mg QD)</u></p> <p>179 Patienten wurden randomisiert</p> <p>175 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt</p> <p>175 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p><u>Metformin (500mg b.i.d.)</u></p> <p>182 Patienten wurden randomisiert</p> <p>178 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt</p> <p>178 Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>berücksichtigt  <u>Metformin (1000mg b.i.d.)</u>            182 Patienten wurden randomisiert            177 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt            177 Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p>berücksichtigt  <u>Sitagliptin (50mg b.i.d.) + Metformin (500mg b.i.d.)</u>            190 Patienten wurden randomisiert            183 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt            183 Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p>berücksichtigt  <u>Sitagliptin (50mg b.i.d.) + Metformin (1000mg b.i.d.)</u>            182 Patienten wurden randomisiert            178 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt            182 Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p>berücksichtigt  <u>Sitagliptin (50mg b.i.d.) + Metformin (1000mg b.i.d.) Open-label Cohort</u>            117 Patienten wurden randomisiert            Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt            Patienten in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Sitagliptin (100 QD)</u>            8 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen            3 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen            12 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück            14 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen</p> <p><u>Metformin (500mg b.i.d.)</u>            4 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen            5 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen            11 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück            9 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen</p> <p><u>Metformin (1000mg b.i.d.)</u>            5 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen            3 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen            12 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück            6 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sitagliptin (50mg b.i.d.) + Metformin (500mg b.i.d.)</u></p> <p>4 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen</p> <p>2 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen</p> <p>9 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück</p> <p>11 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen</p> <p><u>Sitagliptin (50mg b.i.d.) + Metformin (1000mg b.i.d.)</u></p> <p>1 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen</p> <p>2 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen</p> <p>3 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück</p> <p>12 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen</p> <p><u>Plazebo</u></p> <p>9 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen</p> <p>12 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen</p> <p>12 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück</p> <p>16 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die Studie wurde zwischen dem 15. Oktober 2004 und dem 17. August 2005 durchgeführt. Die doppelblinde Studienphase betrug je Patient 18 Wochen zuzüglich einer einfach verblindeten run-in Phase von 2 Wochen Dauer</p> <p>Die Studie umfasste insgesamt 8 Studienvisits</p> <p>Im Anschluß an die doppelblinde Studienphase von 18 Wochen erfolgte eine zweite Studienphase von 36 Wochen Dauer bei der alle Patienten in der Plazebo-Behandlungsgruppe auf Behandlung mit Pioglitazon 30mg QD umgestellt wurden. Diese zweite Studienphase wird im Rahmen der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.</p> <p>Die mittlere Behandlungsdauer im Plazeboarm betrug 105,2 Tage, für die beiden Dosierungen Sitagliptin (100 und 200mg/Tag) betrug die mittlere Behandlungsdauer 115,2 und 113,1Tage.</p> <p>Bei Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch erfolgte nach 14 Tagen eine telefonische Kontaktaufnahme zur Abklärung möglicher schwerer unerwünschter Ereignisse</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem last patient last visit planmäßig beendet
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

Overall Disposition of Patients Including Data After Initiation of Glycemic Rescue Therapy

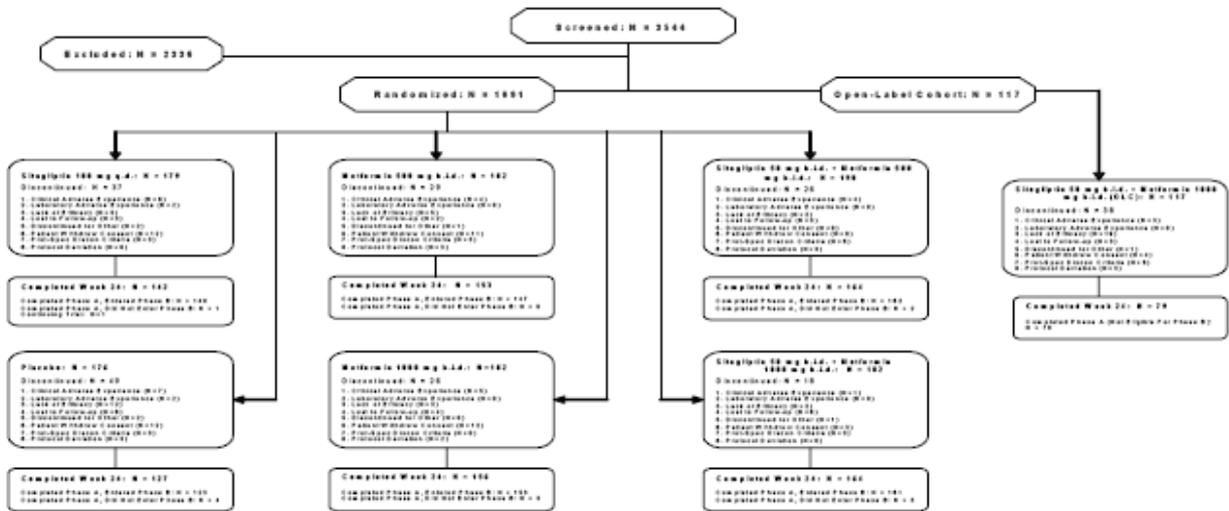




Tabelle 4-97 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P040

## A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sitagliptin als Monotherapie bei Patienten in China (ohne Hongkong), Indien und Korea mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker</p> <p>Primäre Studienhypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitagliptin im Vergleich zu Placebo bewirkt eine größere Reduktion des HbA1c zwischen Studienbeginn und Studienende nach 18 Wochen</li> <li>• Sitagliptin ist gut verträglich</li> </ul> <p>Sekundäre Studienhypothesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sitagliptin im Vergleich zu Placebo bewirkt eine größere Reduktion des Nüchternblutzuckers (FPG) zwischen Studienbeginn und Studienende nach 18 Wochen</li> <li>• Sitagliptin im Vergleich zu Placebo bewirkt eine größere Reduktion des postprandialen Blutzuckers (2h-Wert) nach 18 Wochen Behandlung</li> </ul>
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, parallele, doppel-blinde Studie mit einem placebo- und einem aktiv-kontrollierten Behandlungsarm Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit unzureichend eingestelltem Blutzucker wurden randomisiert zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 2:1 zugeteilt: entweder Sitagliptin (100mg OD) oder Placebo
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es wurden keine relevanten Änderungen der Patientenrekrutierung, des Studiendesigns und der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert:</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unzureichend eingestelltem Blutzucker</li> <li>• Diagnose des Diabetes mellitus in den letzten 5 Jahren</li> <li>• Alter: <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• HbA1c: <math>\geq 7,5\%</math> und <math>\leq 11\%</math> für Patienten ohne anti-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hyperglykämische Therapie oder HbA1c <math>\geq 7,0\%</math> und <math>\leq 10\%</math> für Patienten mit antihyperglykämischer Therapie zum Screening</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nüchternblutzucker (FPG): <math>\geq 130\text{mg/dl}</math> (<math>\geq 7,22\text{ mmol/l}</math>) und <math>\leq 280\text{mg/dl}</math> (<math>\leq 15,55\text{ mmol/l}</math>)</li></ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Patienten mit Typ 1 Diabetes mellitus und Ketoazidose</li><li>• Behandlung mit Insulin oder Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor-Antagonisten (z.B. Pioglitazon oder Rosiglitazone) innerhalb eines Zeitraums von 12 Wochen vor dem Screening</li><li>• Insulintherapie während den 12 Wochen vor Studie</li><li>• Nüchternblutzucker <math>&lt; 130\text{ mg/dl}</math> (<math>7,22\text{ mmol/l}</math>) oder <math>&gt; 280\text{ mg/dl}</math> (<math>15,55\text{ mmol/l}</math>)</li></ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die folgenden Zentrallabore waren an dieser Studie beteiligt:</p> <p>Quintiles Laboratories Singapore (QLS) 1 Jalan Kilang #03-02 Dynasty Industrial Building Singapore 159402</p> <p>Und</p> <p>Quintiles Laboratories China Peking Union Medical College Hospital Department of Clinical Laboratories Chines Academy of Medical Sciences 1 Shuaifuyuan Dongcheng District Beijing, China 100730</p> <p>28 Studienzentren; 9 in China, 9 in Indien und 10 in Korea.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Design der Studie</u></p> <p>Das Design der Studie war multizentrisch, randomisiert, parallel, doppel-blind mit einem placebo- und einem aktiv-kontrollierten Behandlungsarm</p> <p>Die Patienten wurden in einen der beiden Behandlungsarme im Verhältnis 2:1 randomisiert</p> <p><u>Plazebo Run-in-Phase</u></p> <p>Vor der Randomisierung erfolgte eine Ernährungs- und Bewegungstherapie von 3-6 Wochen Dauer und eine einfach verblindete Plazebo Run-in-Phase von 2 Wochen Dauer</p> <p><u>Dosierung und Anwendung von Sitagliptin und Plazebo</u></p> <p>Beginnend mit Randomisierung erhielten die Patienten entweder Sitagliptin (100 mg QD) oder Plazebo</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Wirksamkeits-Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Veränderung des HbA1c-Wertes bei Woche 18 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn</li> </ul> <p>Sekundäre Wirksamkeits-Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Veränderung des Nüchternblutzuckers (FPG) und des postprandialen Blutzuckers (2h-Wert) bei Woche 18 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn</li> <li>• Veränderung des Nüchtern-Insulins und postprandialen Insulins (2h-Wert), des Pro-Insulins und C-Peptids, HOMA-β, HOMA-IR und QUICKI bei Woche 18 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn.</li> </ul> <p>Zielkriterien der Sicherheits- und Verträglichkeitsuntersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Hypoglykämische Ereignisse</li> <li>• Körpergewicht</li> <li>• Vitalwerte und körperliche Untersuchungen</li> <li>• Laborwerte</li> <li>• Schwangerschaftstest bei Frauen im gebärfähigen Alter</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlschätzung ergab den Einschluss von 500 Patienten die im Verhältnis von 2:1 in die beiden Behandlungsarme mit Sitagliptin und Plazebo randomisiert wurden (ca. 333 Patienten im Sitagliptin-Behandlungsarm und 167 Patienten im Plazebo-Behandlungsarm) Unter der Annahme eines vorzeitigen Studienabbruchs von < 10% der Patienten und einer Standardabweichung von 1,0% für den primären Endpunkt HbA1c für die verbleibenden ca. 300 bzw. ca. 150 Patienten je Behandlungsarm resultiert daraus eine Power von 99% (98%) um eine Differenz des HbA1c von 0,5% (0,5%) zwischen Behandlung mit Sitagliptin und Plazebo mit einem $\alpha$ -Level von 0,05 zu detektieren. Auf der Basis der angenommenen ca. 300 bzw. ca. 150 Patienten je Behandlungsgruppe ergibt sich für die sekundären Zielkriterien Nüchternblutglucose im Serum (FPG) und postprandialen Blutzucker (2h-Wert) eine power von 90% um einen Unterschied von 12,7 mg/dl und 21,0 mg/dl zu detektieren.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Interimanalysen geplant, es wurden keine Interimanalysen durchgeführt. Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung der verblindeten Studienmedikation erfolgte nach den in-house Regeln von MSD. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige, verdeckte Zuordnung der Allokationsnummern zu einzelnen Behandlungsgruppen. Patienten wurde zum Visit 5/Tag 1 die jeweils nächste verfügbare allocation Nummer zugewiesen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es wurde keine Stratifikation der Patienten vorgenommen
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	Randomisierung und Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde erreicht durch eine zufällige und verdeckte Zuordnung der allocation Nummern zu einzelnen Behandlungsgruppen und identisch aussehender Studienmedikation. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung der Medikation gewährleistet

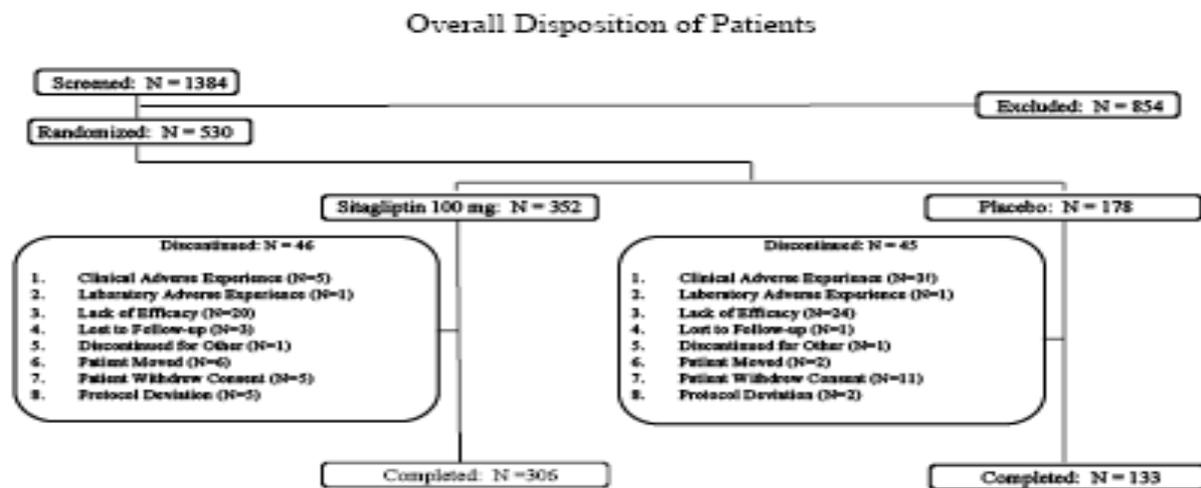
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden durch den Prüfarzt in die Studie aufgenommen. Jedem Patient wurde bei Randomisierung eine Allokationsnummer zugeordnet, die Auswahl der Studienmedikation erfolgte zufällig.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Patienten, Prüfarzte und sonstiges Personal am Prüfzentrum waren über den gesamten Verlauf der Studie verblindet. Der Sponsor blieb verblindet bis nach Verschluss der Datenbank für die Datenanalyse und Erstellung des klinischen Studienreports Die Prüfzentren erhielten kodierte identisch aussehende Studienmedikation, es war nicht erkenntlich, welche Medikation welchen Wirkstoff enthielt
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse der primären und sekundären Zielkriteriums erfolgte für die FAS (full analysis set) Population Für die Analyse wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) verwendet. Die Studienmedikation, anti-hyperglykämische Vorbehandlung, der Ausgangswert und die Nationalität der Patienten wurden als Kovariablen im ANCOVA Modell berücksichtigt. Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen für einzelne Wirksamkeitsendpunkte wurden mittels Vergleich der LS-mean Unterschiede zwischen Studienbeginn und Studienende analysiert. Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte wurden für die "all patients as treated" Patientenpopulation bestimmt welche alle Patienten berücksichtigte, die mindestens eine Dosierung der randomisierten Studienmedikation erhalten hatten.
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für den primären Endpunkt (HbA1c) für demographische Faktoren zum Studienbeginn <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich/weiblich)</li> <li>• Alter (&gt; oder ≤ median; ≥ oder &lt; 65 Jahre)</li> <li>• Nationalität (China, Korea, Indien)</li> <li>• BMI (&gt; oder ≤ median)</li> </ul> Wirksamkeits-Kriterien und Diabetes-Vorgeschichte <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antihyperglykämische Vorbehandlung (ja/nein)</li> <li>• HbA1c (&gt; oder ≤ median; &lt; 8% oder ≥ 8%; &lt; 9% oder ≥ 9%)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c (&gt; oder ≤ median; &lt; 8% oder ≥ 8%; &lt; 9% oder ≥ 9%) für Patienten mit oder ohne anti-hyperglykämische Vorbehandlung</li> <li>• HOMA-BC (&gt; oder ≤ median)</li> <li>• HOMA-IR (&gt; oder ≤ median)</li> <li>• Dauer Diabeteserkrankung (&gt; oder ≤ median; &lt; oder ≥ 2 Jahre)</li> <li>• Insulinogenic Index zum Studienbeginn (&gt; oder ≤ median)</li> </ul>
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<u>Plazebo</u> 178 Patienten wurden randomisiert 178 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt 169 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt <u>Sitagliptin (100mg QD)</u> 352 Patienten wurden randomisiert 352 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der APaT Population berücksichtigt 339 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Plazebo</u> 4 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 24 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 11 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 6 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen <u>Sitagliptin (100mg QD)</u> 6 Patient beendete die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 20 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 5 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 15 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 27. April 2006 und dem 30. März 2007 durchgeführt. Die doppelblinde Studienphase betrug je Patient 18 Wochen. Die Studie umfasste insgesamt 8 Studienvisits Die mittlere Behandlungsdauer im Plazeboarm betrug 107,7 Tage, für die Sitagliptin (100mg QD) betrug die mittlere Behandlungsdauer 117,2 Tage

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Bei Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch erfolgte nach 14 Tagen eine telefonische Kontaktaufnahme zur Abklärung möglicher schwerer unerwünschter Ereignisse
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem last patient last visit planmäßig beendet

**a: nach CONSORT 2010.**

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



<sup>†</sup> Included one patient who discontinued due to clinical adverse experiences which started prior to randomization. Therefore, this patient is not captured in CSR tables which present results for patients who discontinued due to a clinical adverse experience initiating or worsening after randomization.



Tabelle 4-98 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P047

## A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung des Effektes von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo in älteren Patienten mit Type 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle</p> <p>Primäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des HbA1c bei Gabe von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen</li> </ul> <p>Sekundäre Studienziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Sicherheit und Verträglichkeit, inklusive der Anzahl von Patienten mit hypoglykämischen und gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen bei Gabe von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen</li> <li>die Anzahl der Patienten die ein Therapieziel von HbA1c &lt;7% nach 24 Wochen Behandlung erreichen</li> <li>die Veränderung des Nüchternblutzuckers (FPG) und postprandialer Glucose (2h-Wert) bei Gabe von Sitagliptin vs. Placebo nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen</li> <li>die Latenz der pharmakologischen Wirkung von Sitagliptin vs. Placebo auf den Blutzuckerspiegel bei Gabe von Sitagliptin vs. Placebo nach einem Studienzeitraum von einer Woche</li> </ul> <p>Primäre Studienhypothese</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In älteren Patienten mit unzureichender Blutzuckereinstellung führt die Gabe von Sitagliptin zu einer größeren Reduktion des HbA1c im Vergleich zu Placebo nach einem Studienzeitraum von 24 Wochen</li> </ul> <p>Sekundäre Studienhypothese</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sitagliptin ist gut verträglich</li> </ul>
-	<b>Methoden</b>	
<b>3</b>	<b>Studiendesign</b>	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte, parallele, doppel-blinde Studie mit einem placebo- und einem aktiv-kontrollierten Behandlungsarm</p> <p>Ältere Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit unzureichend eingestelltem Blutzucker wurden randomisiert zwei Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 zugeteilt: entweder Sitagliptin (100mg q.d. oder 50mg q.d. in Abhängigkeit von der Creatinine Clearance) oder Placebo</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit	Es wurden keine relevanten Änderungen der Patientenrekrutierung, des Studiendesigns und der Methodik nach Studienbeginn vorgenommen.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Begründung	
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert:</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich/weiblich</li> <li>• Alter <math>\geq</math> 65 Jahre</li> <li>• HbA1c <math>\geq</math> 7% und <math>\leq</math> 10% bei Studienbeginn</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> <li>• Typ 1 Diabetes und Vorgeschichte einer Ketoacidose</li> <li>• BMI <math>&lt;</math> 20kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Creatinine clearance <math>&lt;</math> 35ml/min</li> <li>• Behandlung mit Exenatide innerhalb 8 Wochen vor Studienvisit V1, PPAR (Pioglitazon oder Rosiglitazon) während 8 Wochen vor Studienvisit V3 oder anderer anti-hyperglykämischer Therapie innerhalb 6 Wochen vor Studienvisit V3</li> <li>• Nüchternblutzucker (FP) <math>&gt;</math> 260mg/dl</li> <li>• Patienten mit einer akuten Lebererkrankung, kürzlicher Änderung des kardio-vaskulären Gesundheitsstatus</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Das folgende Zentrallabor war an dieser Studie beteiligt:</p> <p>Global Central Labs at PPD 2 Tesseneer Drive Highland Heights, KY 41076 USA</p> <p>60 Studienzentren in den USA durchgeführt.</p>
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Design der Studie</u></p> <p>Das Design der Studie war multizentrisch, randomisiert, parallel, doppel-blind mit einem placebo- und einem aktiv-kontrollierten Behandlungsarm</p> <p>Die Patienten wurden in einen der beiden Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 randomisiert</p> <p><u>Plazebo Run-in-Phase</u></p> <p>Alle Patienten durchliefen vor Randomisierung eine wash out Phase und single-blind Plazebo run-in Phase von bis zu 10 Wochen Dauer, zwei Wochen entfielen auf die Plazebo run-in Phase</p> <p><u>Dosierung und Anwendung von Sitagliptin und Plazebo</u></p> <p>Patienten erhielten beginnend mit Randomisierung entweder Sitagliptin (100mg q.d. oder 50mg q.d. in Abhängigkeit von der Creatinine Clearance) oder Plazebo</p>

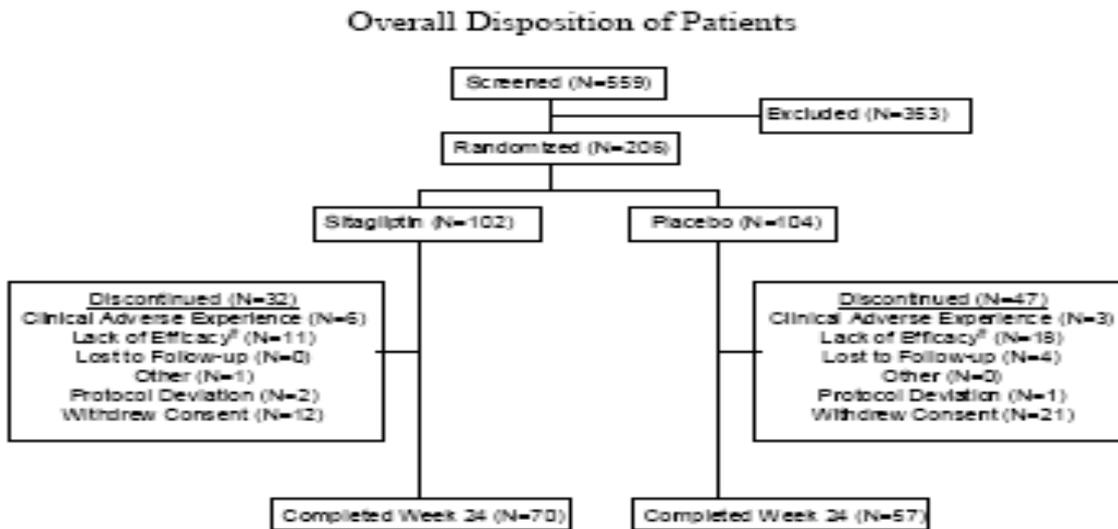
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Wirksamkeits-Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des HbA1c bei Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn</li> </ul> <p>Sekundäre Wirksamkeits-Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung der Nüchternblutglucose im Serum (FPG), postprandiale Glucose (PMG), Insulin-Sekretion und Meal Tolerance Test bei Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn sowie die Glucosekonzentration am Tag 3 und Tag 7</li> <li>die Veränderung des Gesamt-Cholesterin, LDL-C, HDL-C, nicht HDL-C, TG und 1,5 anhydroglucitol</li> </ul> <p>Zielkriterien der Sicherheits- und Verträglichkeitsuntersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unerwünschte Ereignisse</li> <li>Hypoglykämische Ereignisse</li> <li>Gastrintestinale unerwünschte Ereignisse</li> <li>Körpergewicht</li> <li>EKG</li> <li>Vitalwerte und körperliche Untersuchungen</li> <li>Laborwerte</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der geplanten Auswertung nach Studienbeginn
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt	<p>Die Fallzahlschätzung ergab den Einschluss von 190 Patienten die im Verhältnis von 1:1 in die beiden Behandlungsarme mit Sitagliptin und Plazebo randomisiert wurden (ca. 95 Patienten im Sitagliptin Behandlungsarm und 95 Patienten im Plazebo-Behandlungsarm)</p> <p>Unter der Annahme eines vorzeitigen Studienabbruchs von &lt;10% der Patienten ohne Post-Randomisierungs Messwert und einer Standardabweichung von 1,0% für den primären Endpunkt HbA1c für die verbleibenden ca. 86 Patienten je Behandlungsgruppe, resultiert daraus eine statistische Power von 90% um eine HbA1c-Differenz von 0,5% zwischen Behandlung mit Sitagliptin und Plazebo mit einem <math>\alpha</math>-Level von 0,05 zu detektieren. Unter diesen Annahmen begründet ein Unterschied von 0,3% zugunsten von Sitagliptin den Nachweis statistischer Signifikanz</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es waren keine Interimanalysen geplant, es wurden keine Interimanalysen durchgeführt.</p> <p>Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung und Zuteilung der verblindeten Studienmedikation erfolgte nach den Regeln für die Durchführung von klinische Studien von MSD. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige, verdeckte Zuordnung der Allokations-Nummers zu einzelnen Patientennummern, jedem Patient konnte nur eine Allokation-Nummer zugeordnet werden. Patienten wurde zum Visit 4/Tag1 der randomisierten Studienphase die jeweils nächste verfügbare Allokations-Nummer zugewiesen, die Randomisierung erfolgte entweder in die Plazebo- oder in die Sitagliptin-Behandlungsgruppe im Verhältnis 1:1.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung wurde mit einer Block-Größe von 4 durchgeführt, basierend auf einem computer-generierten Allokations-Schema Es wurde keine präspezifizierte Stratifizierung der Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung in die beiden Behandlungsgruppen
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Randomisierung und Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde erreicht durch eine zufällige und verdeckte Zuordnung der allocation Nummern zu einzelnen Behandlungsgruppen und identisch aussehender Studienmedikation. Jedem Patient konnte nur eine Allokation-Nummer zugewiesen werden, die Allokation-Sequenz war computer-generiert Die Geheimhaltung der Medikation war gewährleistet
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Patienten wurden durch den Prüfarzt in die Studie aufgenommen
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Patienten, Prüfarzte und sonstiges Personal am Prüfzentrum waren über den gesamten Verlauf der Studie verblindet und blieben verblindet bis nach Beendigung der Studie durch den letzten Patienten. Der Sponsor blieb verblindet bis nach Versiegelung der Datenbank für die Datenanalyse und Erstellung des klinischen Studienreports Die Prüfzentren erhielten kodierte identisch aussehende Studienmedikation, es war nicht erkenntlich, welche Medikation welchen Wirkstoff enthielt
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
<b>12</b>	Statistische Methoden	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Analyse aller Wirksamkeitsvariablen erfolgte für die FAS (full analysis set) Population. Ergänzend erfolgte eine Analyse der PP Population.</p> <p>Patienten wurden analysiert entsprechend der zugeordneten Behandlung bei Randomisierung ohne Berücksichtigung der Behandlung welche die Patienten während der randomisierten Behandlungsphase tatsächlich erhielten.</p> <p>Für die Analyse berücksichtigt wurden Patienten die mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation erhalten hatten, für die Messwerte zum Studienbeginn (Visit 4/Tag 1) und mindestens ein Messwert während der randomisierten Studienphase vorlag..</p> <p>Für die Analyse kontinuierlicher Messwerte der primären und sekundären Endpunkte wurde eine Kovarianz Analyse (ANCOVA) eingesetzt. Die Analyse der Daten erfolgte für die Veränderung des Zielkriteriums zwischen Studienbeginn und Woche 24 der randomisierten Behandlungsphase. Fehlende Daten wurden mittels des LOCF Verfahrens ergänzt. Subgruppenanalysen wurde durchgeführt wie beschrieben.</p> <p>Die Raten unerwünschter Ereignisse zwischen beiden Behandlungsarmen wurden mit dem Fisher Exact Test analysiert, Konfidenzintervalle wurden mit Hilfe der Wilson Score Methode bestimmt. Für die Analyse der Veränderung des Körpergewichts zwischen beiden Behandlungsgruppen wurde eine Kovarianzanalyse durchgeführt wie zuvor beschrieben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen wurden durchgeführt für den primären Endpunkt (HbA1c) für</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht (männlich, weiblich)</li> <li>• Alter (&lt;75 Jahre, ≥ 75 Jahre; ≤ median, &gt; median)</li> <li>• Ethnizität</li> <li>• BMI (≤, &gt; median)</li> <li>• Anti-hyperglykämische Vorbehandlung (ja/nein)</li> <li>• Dauer Diabeteserkrankung (≤, &gt; median)</li> <li>• Kreatinin Clearance (&lt; 50 ml/min, ≥ 50 ml/min)</li> <li>• HbA1c (≤, &gt; median; &lt;, ≥ 80%; &lt;, ≥ 90%)</li> </ul>
-	<b>Resultate</b>	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention	<p><u>Plazebo</u></p> <p>104 Patienten wurden randomisiert</p> <p>91 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der FAS Population berücksichtigt</p> <p>91 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p><u>Sitagliptin (100mg q.i.d oder 50mg q.i.d)</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	102 Patienten wurden randomisiert 101 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der FAS Population berücksichtigt 101 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Plazebo</u> 3 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 18 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 21 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 5 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen <u>Sitagliptin (100mg q.i.d oder 50mg q.i.d.)</u> 5 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen unerwünschter Nebenwirkungen 11 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen Therapieversagen 12 Patienten zogen ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurück 4 Patienten beendeten die Studie vorzeitig wegen sonstigen Gründen
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie wurde zwischen dem 30. März 2006 und dem 11. März 2008 durchgeführt. Die doppelblinde Studienphase betrug je Patient 24 Wochen. Die Studie umfasste insgesamt 8 Studienvisits Die mittlere Behandlungsdauer im Plazeboarm betrug 122,5 Tage, für die Sitagliptin (100mg q.i.d oder 50mg q.i.d) betrug die mittlere Behandlungsdauer 143 Tage Bei Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch erfolgte nach 14 Tagen eine telefonische Kontaktaufnahme zur Abklärung möglicher schwerer unerwünschter Ereignisse
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde innerhalb des vorgesehenen Zeitraums erfolgreich durchgeführt und ohne Einschränkungen nach dem last patient last visit planmäßig beendet
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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



† Includes patients not meeting the progressively stricter protocol-specified criteria and/or not meeting the investigator's expectations of glycemic improvement.



Tabelle 4-99 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Garber

Simultaneous Glibenclamid/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung ob die gleichzeitige Behandlung von Insulinresistenz und <math>\beta</math>-Zell Insulinsekretion mit Glibenclamid und Metformin einer Monotherapie mit Glibenclamid oder Metformin überlegen ist</p> <p>Primäres Studienziel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des HbA1c bei Co-Administration von Glibenclamid und Metformin vs. Glibenclamid-Monotherapie und Metformin-Monotherapie zwischen Studienbeginn und Studienende nach 20 Wochen</li> </ul> <p>Sekundäre Studienziele::</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des Nüchternblutzuckers im Serum, postprandiale Glukosekonzentration (2h Wert), Insulinkonzentration (nüchtern, 2h Wert) und Lipidkonzentration im Serum und Körpergewicht</li> </ul> <p>Eine Studienhypothese war in der Publikation nicht formuliert</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	<b>Studiendesign</b>	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, randomisierte Studie mit einem placebo- und vier aktiv-kontrollierten Behandlungsarmen</p> <p>Typ 2 Diabetes melitus Patienten mit unzureichend eingestelltem Blutzucker wurden randomisiert fünf parallelen Behandlungsgruppen im gleichen Verhältnis zugeteilt: entweder Glibenclamid 2,5mg, Metformin 500mg, Glibenclamid 1,25mg + Metformin 250mg, Glibenclamid 2,5mg + Metformin 250mg und Placebo</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn verfügbar
4	<b>Probanden / Patienten</b>	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert:</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <p>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unzureichend eingestelltem Blutzucker</li> <li>HbA1c 7% bis 11%</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"><li>• BMI <math>\leq 38\text{kg/m}^2</math></li><li>• Normale Nieren- und Leberfunktion</li><li>• Nüchternblutzucker im Serum (FPG) <math>\leq 13,3\text{mmol/l}</math> (240mg/dl)</li><li>• Alter zwischen <math>\geq 18</math> und <math>\leq 78</math> Jahren</li></ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Polyurie und Polydipsie mit einem Gewichtsverlust von mehr als 10%</li><li>• Behandlung mit anti-hyperglykämischen Therapien zum Screening oder innerhalb von 8 Wochen vor Studienbeginn</li><li>• Vorgeschichte von diabetischer Ketoazidose, nicht-ketotisches hyperosmolares Koma oder Insulintherapie</li></ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	158 Studienzentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Design der Studie</u> Multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie mit einer Placebo-Kontrollgruppe und vier aktiv kontrollierten Behandlungsarmen.</p> <p><u>Placebo Run-in-Phase</u> Alle Patienten durchliefen vor Randomisierung eine single-blind Placebo run-in Phase von zwei Wochen Dauer.</p> <p><u>Dosierung und Anwendung von Sitagliptin und Placebo</u> Randomisierte Studienphase: 20 Wochen. Patienten erhielten beginnend mit Randomisierung entweder: Glibenclamid 2,5mg; Metformin 500mg; Glibenclamid 1,25mg + Metformin 250mg; Glibenclamid 2,5mg + Metformin 500mg und Placebo.</p> <p>In der initialen Phase der doppelt-verblindeten Therapie wurden Patienten angewiesen, die Studienmedikation 1x täglich mit dem Frühstück einzunehmen.</p> <p>Die Studienmedikation wurde um eine Tablette schrittweise in Woche 4, 6 und 8 erhöht, wenn die Patienten folgende Kriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nüchternblutzucker im Serum <math>\geq 7</math> mmol/l (126 mg/dl) bei Messung im Studienzentrum und 5-Tage- mittleren täglichen Glukosewert und ohne jeglichen Hinweis auf Hypoglykämie oder</li> <li>Nüchternblutzucker im Serum <math>\geq 5,6</math> mmol/l (100 mg/dl) aber <math>&lt; 7</math> mmol/l (126 mg/dl); 5-Tage- mittleren täglichen Glukosewert von <math>&gt; 7,8</math> mmol/l (140 mg/dl) und ohne Hinweis auf Hypoglykämie</li> </ul> <p>Die Titration wurde 2-wöchig fortgeführt, bis die Blutzuckerkontrolle erreicht oder die Maximaldosis von 4 Tabletten täglich erreicht war</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Studienziel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des HbA1c bei Co-Administration von Glibenclamid und Metformin vs. Glibenclamid-Monotherapie und Metformin-Monotherapie zwischen Studienbeginn und Studienende nach 20 Wochen</li> </ul> <p>Sekundäre Studienziele::</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des Nüchternblutzuckers im Serum, postprandiale Glukosekonzentration (2h Wert), Insulinkonzentration (nüchtern, 2h Wert) und Lipidkonzentration im Serum und Körpergewicht</li> </ul> <p>Zielkriterien der Sicherheits- und Verträglichkeitsuntersuchung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Unerwünschte Ereignisse</li> <li>Hypoglykämische Ereignisse</li> <li>Vitalzeichen</li> <li>Laborwerte</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben zu relevanten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn verfügbar
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Anzahl randomisierte Patienten: 806 806 Patienten wurden als erforderlich bestimmt um mit einer Power von 90% einen Unterschied des HbA1c von 0,75% zwischen Plazebo und den Glibenclamid/Metformin Behandlungsgruppen als signifikant zu bestimmen
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben zu geplanten oder durchgeführten Zwischenanalysen verfügbar Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben zur Methode der Generierung der zufälligen Zuteilung verfügbar
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben zur Blockrandomisierung und Stratifizierung verfügbar
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	Keine Angaben zur Randomisierung, der Geheimhaltung der Behandlungsfolge sowie der Zuteilung der Studienmedikation verfügbar
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben zur Randomisierung, der Durchführung der Zuteilung und Aufnahme der Patienten in die Studie verfügbar
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die	Die Studie war doppel-blind Keine Angaben zur Verblindung der Patienten/Probanden, Prüfarzten und dem Sponsor verfügbar

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben zur Ähnlichkeit von Interventionen verfügbar
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Für die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheits-Zielkriterien wurde die ITT Population herangezogen. Die jeweiligen Analysen beruhen auf 800 von 806 randomisierten Patienten. Für Patienten für die kein Messwert zum Studienende vorlag wurde das LOCF Verfahren angewandt. Patienten ohne einen Messwert während der Baseline und der randomisierten Studienphase wurden in der Analyse nicht berücksichtigt</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als eine HbA1c Reduktion über einen Studienzeitraum von 20 Wochen. Als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die Veränderung des Nüchternblutzuckers im Serum (FPG), der postprandialen Blutzuckers, Lipidwerte und Veränderung des Körpergewichts definiert</p> <p>Für die Analyse der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) verwendet. Die primären Vergleiche erfolgten mit Hilfe des zweiseitigen Dunnett-Tests zwischen der Placebogruppe und jeweils den beiden Glibenclamid/Metormin Behandlungsgruppen</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben zu geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>Patienten randomisiert: 806. Patienten mit Messwert zum Studienbeginn: 800.</p> <p><u>Placebo</u> 161 Patienten wurden randomisiert 161 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der ITT Analyse berücksichtigt 161 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p><u>Glibenclamid (2,5mg)</u> 161 Patienten wurden randomisiert 160 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der ITT Analyse berücksichtigt</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>160 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt  <u>Metformin (500mg)</u></p> <p>161 Patienten wurden randomisiert</p> <p>159 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der ITT Analyse berücksichtigt</p> <p>159 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt  <u>Glibenclamid (1,25mg) + Metformin (250mg)</u></p> <p>158 Patienten wurden randomisiert</p> <p>158 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der ITT Analyse berücksichtigt</p> <p>158 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt  <u>Glibenclamid (2,5mg) + Metformin (500mg)</u></p> <p>165 Patienten wurden randomisiert</p> <p>162 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der verblindeten Studienmedikation und wurden in der ITT Analyse berücksichtigt</p> <p>162 Patienten wurden in der Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>6 Patienten wurden vor Beginn der randomisierten, doppel-blinden Studienphase wegen Protokollverletzung von der weiteren Teilnahme ausgeschlossen</p> <p>Keine Angaben zu verlorenen oder ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung verfügbar</p>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Dauer der randomisierten, doppel-blinden Studienphase: 20 Wochen</p> <p>Keine Angaben zum Zeitraum der Studiendurchführung verfügbar</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation enthält keine Angaben zur Beendigung der Studie
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

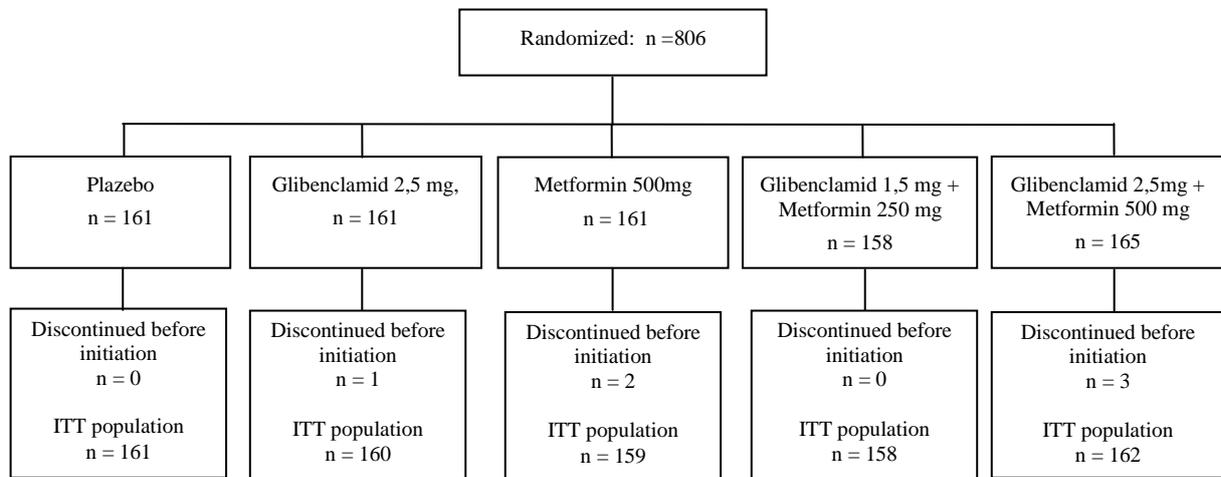


Tabelle 4-100 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hoffmann&amp;Spengler

## Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, Glibenclamid, or placebo in NIDDM patients

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleichende Untersuchung der unterschiedlichen therapeutischen Prinzipien von $\alpha$ -Glucosidase Inhibitoren und Sulfonylharnstoff als Erstlinientherapie zur Behandlung von Nicht-Insulin abhängigen Diabetes mellitus (NIDDM)  Primäres Studienziel: <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des postprandialen Insulinanstiegs zwischen Studienbeginn und Studienende</li> </ul> Sekundäre Studienziele: <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des HbA1c, des Blutzuckers, des Insulins (nüchtern und 1h postprandial) und des Blutzuckers im Urin zwischen Studienbeginn und Studienende.</li> </ul> In der Publikation wurde keine Studienhypothese formuliert
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, parallele, doppelt- und einfach-verblindete randomisierte Studie mit einem placebo kontrollierten und zwei aktiv kontrollierten Behandlungsarmen  Der Vergleich Acarbose und Placebo war doppel-blind und bezüglich Glibenclamid einfach verblindet
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Aussagen zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn verfügbar
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert: <u>Einschlusskriterien:</u> Patienten mit NIDDM und <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter 35 – 70 Jahre</li> <li>HbA1c von 7% bis &lt;9%</li> <li>Dauer der Diabetes mellitus Erkrankung <math>\geq 3</math> Monate</li> <li>Vorbehandlung nur Ernährungstherapie</li> <li>stabiles Gewicht</li> <li>Body Mass Index (BMI <math>\leq 35\text{kg/m}^2</math>)</li> </ul> <u>Ausschlusskriterien</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aspartat-Aminotransferase (<math>\geq 50\text{U/l}</math>)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alanin-Aminotransferase (<math>\geq 50\text{U/l}</math>)</li> <li>• Serum Kreatinin (<math>\geq 2\text{mg/dl}</math>)</li> <li>• schwere Störung des blutbildenden Systems</li> <li>• bösartige Tumore</li> <li>• Enteropathien</li> <li>• fiebrige Infekte</li> <li>• Schwangerschaft</li> <li>• exzessive Alkohol- oder Nikotinmissbrauch</li> <li>• Einnahme abführender Medikamente</li> <li>• mangelnde Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie</li> <li>• gleichzeitige Einnahme von anderen experimentellen Medikamenten</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	4 Studienzentren in Deutschland
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Design des Studie</u> Multizentrisch, doppel- und einfach-blinde randomisierte Studie mit einer Plazebo-Behandlungsgruppe und zwei aktiv kontrollierten Behandlungsarmen</p> <p><u>Plazebo Run-in-Phase</u> Alle Patienten durchliefen eine initiale screening Phase von maximal 6 Wochen Dauer</p> <p><u>Dosierung und Anwendung von Glibenclamid, Acarbose und Plazebo</u> Randomisierte Studienphase: 24 Wochen Patienten erhielten in der randomisierten Behandlungsphase entweder Glibenclamid 3,5mg (1-0-0 oder 1-0-1), Acarbose 100mg TID oder Plazebo. Die Verabreichung von Acarbose und Plazebo erfolgte doppelt-verblindet, von Glibenclamid einfach verblindet.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Wirksamkeitskriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Veränderung des postprandialen Insulins (2h-Wert) bei Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn</li> </ul> <p>Sekundäre Wirksamkeitskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• die Veränderung des HbA1c, des Nüchternblutzuckers im Serum (FPG) und des Insulins (nüchtern und 1h post-prandial) und Uringlukose bei Woche 20 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn</li> <li>• Nüchtern-Proinsulin und Nüchtern-Lipid bei Woche 20 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Aussagen zu relevanten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn verfügbar
7	Fallzahl	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Anzahl randomisierte Patienten: 96 Patienten  24 Patienten je Behandlungsarm wurden als erforderlich bestimmt, um einen Unterschied des postprandialen Insulin von 100pM (Standardabweichung 100pM) zwischen den Behandlungsarmen als signifikant zu detektieren, bei einem $\alpha$ -Fehler von 0,03 und einem $\beta$ -Fehler von 0,2.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angaben zu geplanten oder durchgeführten Zwischenanalysen verfügbar Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierungslisten wurden elektronisch in Form von 16 ausgeglichenen Blöcken von je 6 Patienten erzeugt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nach einer initialen screening Phase von maximal 6 Wochen Dauer erfolgte eine doppelt verblindete Behandlungsphase von 24 Wochen Dauer Die Patienten wurden in 16 Blöcke mit je 6 Patienten randomisiert. Die Randomisierung erfolgte elektronisch mittels eines Computerprogramms.
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	Keine weiteren Angaben zur Randomisierung, der Geheimhaltung der Behandlungsfolge sowie der Zuteilung der Studienmedikation verfügbar
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine weiteren Angaben zur Randomisierung, der Durchführung der Zuteilung und Aufnahme der Patienten in die Studie verfügbar
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die	Die Studie war doppel- und einfach-verblindet Keine weiteren Angaben zur Verblindung der Patienten/Probanden,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Prüfärzten und dem Sponsor verfügbar
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben zur Ähnlichkeit von Interventionen verfügbar
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als die Veränderung des postprandialen Insulins nach 24 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn. Die Daten wurden mittels einer zweiseitigen Co-Varianzanalyse (ANCOVA) analysiert, Anpassungen für die Werte zur Baseline wurden vorgenommen Sekundäre Endpunkte wurden mittels deskriptiver statistischer Verfahren analysiert
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Angaben zu geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen verfügbar
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Aus den Angaben zur Blockrandomisierung mit 16 Blocks zu je 6 Patienten folgt, daß 96 Patienten in die Studie randomisiert werden konnten, 32 Patienten je Behandlungsarm. Angaben zur Anzahl der randomisierten Patienten sind in der Publikation nicht explizit enthalten. Keine Angaben zur Anzahl der Patienten die tatsächlich die geplante Studienmedikation erhielten, verfügbar Patienten die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: Plazebo: 30 Acarbose: 28 Glibenclamid: 27
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angaben zu verlorenen oder ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung verfügbar
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Dauer der randomisierten, doppel-blinden und einfach-verblindeten Studienphase: 24 Wochen Keine Angaben zum Zeitraum der Studiendurchführung verfügbar
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben zur Beendigung der Studie verfügbar

**a: nach CONSORT 2010.**

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

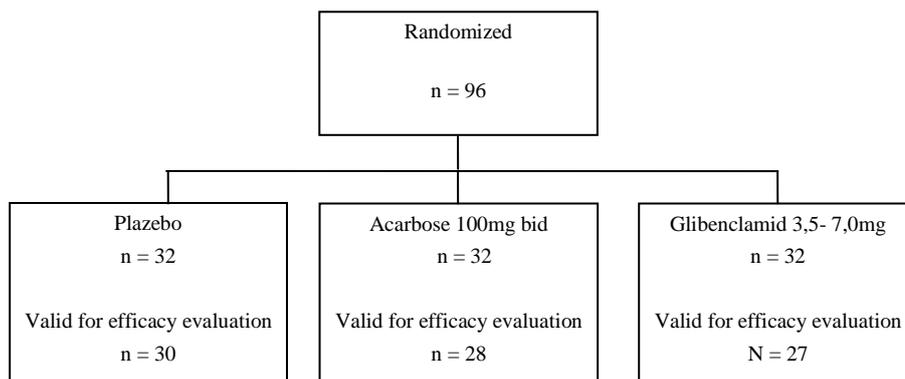




Tabelle 4-101 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Johnston

Advantages of  $\alpha$ -Glucosidase Inhibition as Monotherapy in Elderly Type 2 Diabetic Patients

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit und Verträglichkeit eines <math>\alpha</math>-Glucosidase Inhibitors (Miglitol) vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) bei der Behandlung von älteren Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckerkontrolle.</p> <p>Primäres Studienziel: Veränderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und Studienende nach einem Jahr definiert als letzter gültiger Messwert nach Studienwoche 40</p> <p>Sekundäre Studienziele u.a. Veränderung des Serum-Insulins, Plasma-Glucose und Triglyzerid-Level zwischen Studienbeginn und Studienende (Nüchternmessung sowie 60, 90 und 120 min nach einer Standardmahlzeit).</p> <p>Bestimmung der Anzahl der Patienten mit Behandlungserfolg und Behandlungsversagen für jede Behandlungsgruppe</p> <p>Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit gemessen als unerwünschte Ereignisse, Vitalzeichen und Laborparameter</p> <p>Studienhypothese: In älteren Patienten führt eine Behandlung mit Miglitol 25mg TID zu einer deutlichen Wirksamkeit bei weniger unerwünschten Ereignissen im Vergleich zu höheren Dosierungen</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	<b>Studiendesign</b>	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, parallele, doppel-blinde, randomisierte Studie mit einem placebo-kontrollierten und drei aktiv kontrollierten Behandlungsarmen
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Publikation enthält keine Aussagen zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn
4	<b>Probanden / Patienten</b>	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert:</p> <p><b><u>Einschlusskriterien:</u></b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 60</math> Jahre (60% <math>\geq 65</math> Jahre pro Studienzentrum)</li> <li>• Behandlung mit Diät allein für mindestens 12 Wochen vor Randomisierung zum Studienvisit 4</li> <li>• HbA1c <math>\geq 6,5\%</math> bis 10%</li> <li>• FPG <math>&gt;140</math> mg/dl zum visit 3</li> <li>• Keine weiteren ernsthaften Erkrankungen die eine erfolgreiche Studienteilnahme verhindern könnten</li> <li>• Verständnis für Studienprozedur und Befähigung die Anleitung zur regelmäßigen Glukosemessung zu befolgen</li> </ul> <p>In der Publikation wurden keine weiteren Einschluss und Ausschlusskriterien für die Patienten definiert</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	30 Studienzentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Design des Studie</b> Das Design der Studie war multizentrisch, doppel-blind und randomisiert un mit einer Plazebo-Behandlungsgruppe und drei aktiv kontrollierten Behandlungsarmen</p> <p><b>Screening Phase</b> Alle Patienten durchliefen eine initiale screening Phase</p> <p><b>Run-in Phase</b> Die initiale Screening Phase wurde gefolgt von einer Run-in Phase von 6 Wochen Dauer während der alle Patienten mit einfach-verblindeten Plazebo behandelt wurden</p> <p><b>Randomisierung</b> Am Ende der Run-in Phase zum Visit 4 wurden die Patienten randomisiert in die Behandlungsgruppen Miglitol 25mg TID, Miglitol 50mg TID, Plazebo und Glibenclamid (1,25 – 20 mg/Tag)</p> <p><b>Randomisierte Behandlungsphase:</b> 56 Wochen Dauer.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Studienziel: Veränderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und Studienende nach einem Jahr definiert als letzter gültiger Messwert nach Studienwoche 40</p> <p>Sekundäre Studienziele Veränderung des Serum-Insulins, Plasma-Glucose und Triglyzerid-Level zwischen Studienbeginn und Studienende (Nüchternmessung sowie 60, 90 und 120 min nach einer Standardmahlzeit).</p> <p>Bestimmung der Anzahl der Patienten mit Behandlungserfolg und Behandlungsversagen für jede Behandlungsgruppe</p> <p>Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit gemessen als unerwünschte Ereignisse, Vitalzeichen und Laborparameter</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Tabellarische Darstellung von unerwünschten Ereignissen, Vitalzeichen und Laborparameter</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Publikation enthält keine Aussagen zu relevanten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Anzahl randomisierte Patienten: 411 Patienten Die Publikation enthält keine Angaben zur Bestimmung der Fallzahl je Behandlungsgruppe
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Publikation enthält keine Angaben zu geplanten oder durchgeführten Zwischenanalysen Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 in einen der vier Behandlungsarme randomisiert. Die Publikation enthält keine Angaben zu Methode der Generierung der zufälligen Zuteilung
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Publikation enthält keine Einzelheiten zur Stratifizierung und Blockrandomisierung
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Publikation enthält keine weiteren Angaben zur Randomisierung, der Geheimhaltung der Behandlungsfolge sowie der Zuteilung der Studienmedikation
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Publikation enthält keine weiteren Angaben zur Randomisierung, der Durchführung der Zuteilung und Aufnahme der Patienten in die Studie
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die	Die Studie war doppelt-verblindet Die Publikation enthält keine weiteren Angaben zur Verblindung der Patienten/Probanden, Prüfarzten und dem Sponsor

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Publikation enthält keine Angaben zur Ähnlichkeit von Interventionen
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Alle durchgeführten Tests auf statistische Signifikanz waren zweiseitig mit einem <math>\alpha = 0,05</math>. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als die Veränderung des HbA1c nach 56 Wochen im Vergleich zum Studienbeginn.</p> <p>Kontinuierliche Wirksamkeits-Variablen wurden mittels einer Varianzanalyse (ANCOVA) analysiert. Paarweise Vergleiche von Endpunkten berücksichtigten den LS-mean, geschätzt durch das Model. Anpassungen für die Werte zur Baseline wurden vorgenommen. Kategorische Wirksamkeitsvariablen wurden mittels des Mantel-Haenzel-Tests analysiert, eine Stratifizierung erfolgte durch den Prüfarzt.</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsvergleich war der Test auf Unterschied zwischen Miglitol 50mg TID und Plazebo. Alle anderen paarweisen Unterschiede waren sekundäre Analysen.</p> <p>Häufigkeiten von unerwünschten Ereignissen und abnormalen Laborwerten wurden mit dem Fisher Exact Test oder <math>\chi^2</math> – Test analysiert. Falls der normale p-Wert für den Behandlungsunterschied <math>\leq 0,20</math> war, wurde eine paarweiser Vergleich durchgeführt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Publikation enthält keine Angaben zu geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des	<p>Anzahl randomisierte Patienten: 411; davon Plazebo: n = 101, Miglitol 25mg TID: n = 104; Miglitol 50mg TID n = 102; Glibenclamid n = 104..</p> <p>Anzahl Patienten zur Baseline die bei Analyse der Wirksamkeit berücksichtigt wurden: Patienten: 363; davon Plazebo: n = 92; Miglitol 25mg TID: n = 95; Miglitol 50mg TID: n = 85; Glibenclamid: n = 92.</p> <p>Die Publikation enthält keine Angaben zur Anzahl Patienten die tatsächlich mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	48 der 411 randomisierten Patienten wurden nicht bei der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigt. Die Publikation enthält keine Angaben zur Charakterisierung der ausgeschlossenen oder nicht berücksichtigten Patienten
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Dauer der randomisierten, doppel-blinden Studienphase: 56 Wochen Die Publikation enthält keine Angaben zum Zeitraum der Studiendurchführung
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation enthält keine Angaben zur Beendigung der Studie
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

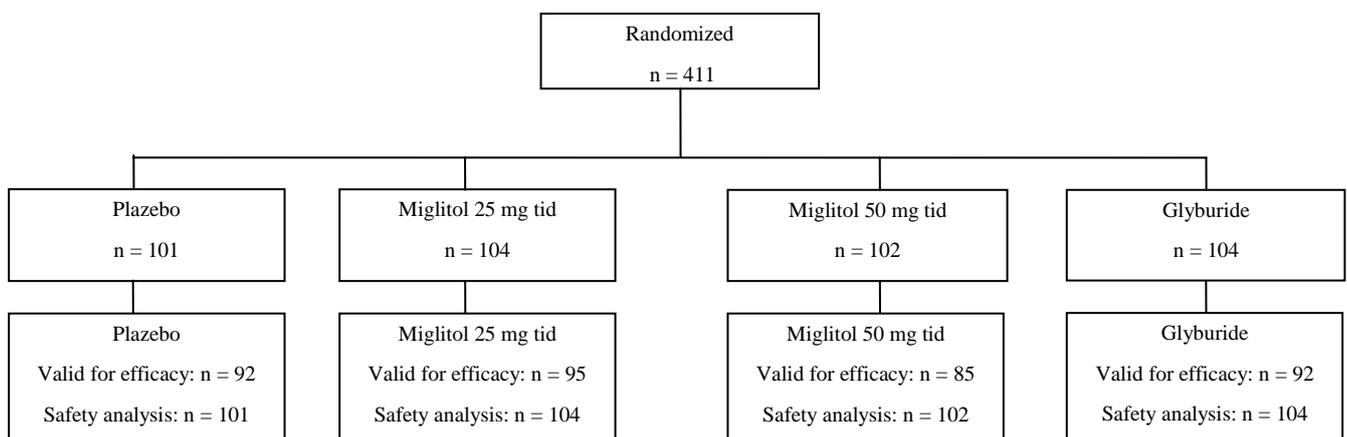


Tabelle 4-102 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Kovacevic

Multicentric clinical trial to assess efficacy and tolerability of Acarbose (BAY G 5421) in comparison to Glibenclamid and Plazebo

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel: Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Acarbose im Vergleich zu Glibenclamid und Plazebo in Patienten mit unzureichend eingestelltem Blutzucker unter Behandlung mit Standardtherapie allein (basic principles of treatment; BPT)</p> <p>In der Publikation wurden keine sekundären Studienziele definiert In der Publikation wurde keine Studienhypothese formuliert</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, parallele, doppelt- und einfach-verblindete randomisierte Studie</p> <p>Der Vergleich zwischen Acarbose und Plazebo erfolgte doppelt-blind, der zwischen Acarbose und Glibenclamid einfach verblindet</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Publikation enthält keine Aussagen zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert:</p> <p><b><u>Einschlusskriterien:</u></b></p> <p>Patienten mit Nicht-Insulin abhängiger Diabetes mellitus (NIDDM) und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauer der Diabetes mellitus Erkrankung <math>\geq 3</math> Monate</li> <li>• Alter 35 – 70 Jahre</li> <li>• stabiles Körpergewicht</li> <li>• Body Mass Index (BMI <math>\leq 35</math> kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>• HbA1c von 7% bis &lt;9%</li> </ul> <p><b><u>Ausschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspartat-Aminotransferase (<math>\geq 50</math> U/l)</li> <li>• Alanin-Aminotransferase (<math>\geq 50</math> U/l)</li> <li>• Serum Kreatinin (<math>\geq 150</math> <math>\mu</math>M/l)</li> <li>• sonstigen schweren Erkrankungen</li> <li>• Schwangerschaft</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Einnahme von abführenden Medikamenten</li> <li>unzureichende Compliance</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Publikation enthält keine Angaben zur Anzahl der Studienzentren
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Design des Studie</b></p> <p>Das Design der Studie war multizentrisch, doppel- und einfach-blind und randomisiert mit einer Plazebo-Behandlungsgruppe und zwei aktiv kontrollierten Behandlungsarmen</p> <p>Der Vergleich zwischen Acarbose und Plazebo erfolgte doppelt-blind, der zwischen Acarbose und Glibenclamid einfach verblindet. Es ist keine Aussage verfügbar zum Vergleich Glibenclamid und Plazebo</p> <p>Alle Studienmedikation wurde zusätzlich zur Standardbehandlung (BPT) verabreicht</p> <p>Die Dauer der Studie war 24 Wochen</p> <p><b>Plazebo Run-in-Phase</b></p> <p>Die Publikation enthält keine Angaben zur Dauer und Design einer Run-in-Phase</p> <p><b>Dosierung und Anwendung von Glibenclamid, Acarbose und Plazebo</b></p> <p>Patienten erhielten in der randomisierten Behandlungsphase entweder Glibenclamid (3,5mg – 10,5mg) + BPT, Acarbose (3x100mg) + BPT oder Plazebo + BPT.</p> <p>Die finale Behandlungsdosis in dem Glibenclamid-Behandlungsarm wurde individuell eingestellt auf der Grundlage von Blutzuckermessungen</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Wirksamkeitskriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des HbA1c und des postprandialen Seruminsulins zwischen Studienbeginn und Studienende nach 24 Wochen.</li> </ul> <p>Sekundäre Wirksamkeitskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des Nüchternblutzuckers im Serum (FPG) und des postprandialen Blutzuckers (1h Wert), des Insulins (nüchtern und 1h postprandial) und des Urinzuckers zwischen Studienbeginn und Studienende nach 24 Wochen</li> </ul> <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>verschiedene klinische Parameter und Laborparameter</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Publikation enthält keine Aussagen zu relevanten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten: 102 Die Publikation enthält keine Angaben zur Bestimmung der Fallzahl
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Publikation enthält keine Angaben zu geplanten oder durchgeführten Zwischenanalysen Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert. Die Publikation enthält keine Angaben zu Methode der Generierung der zufälligen Zuteilung
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Publikation enthält keine weiteren Einzelheiten zur Blockrandomisierung und Stratifizierung. Die Patienten erhielten bei Randomisierung aufeinanderfolgend eine Nummer zugeordnet und wurden in Gruppen aufgeteilt.
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	Die Publikation enthält keine weiteren Angaben zur Randomisierung, der Geheimhaltung der Behandlungsfolge sowie der Zuteilung der Studienmedikation
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Publikation enthält keine weiteren Angaben zur Randomisierung, der Durchführung der Zuteilung und Aufnahme der Patienten in die Studie
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	Die Studie war doppel- und einfach-verblindet Der Vergleich Acarbose und Plazebo erfolgte doppel-blind, der Vergleich zwischen Acarbose und Glibenclamid erfolgte einfach-verblindet. Es ist keine Aussage verfügbar zum Vergleich Glibenclamid und Plazebo Die Publikation enthält keine weiteren Angaben zur Verblindung der Patienten/Probanden, Prüfarzten und dem Sponsor

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Publikation enthält keine Angaben zur Ähnlichkeit von Interventionen
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analyse des HbA1c erfolgte unter Berücksichtigung einer Co-Varianzanalyse wobei ein p-Wert <0,05 als statistisch signifikant bewertet wurde. Der Analyse zugrundegelegt war die Annahme einer Normalverteilung für den Endpunkt. Homogenität der Gruppen wurde auf statistische Signifikanz geprüft mit einem Alpha-Faktor von 20% Log-lineare Modelle wurde berücksichtigt zur Analyse des relativen Anstiegs des post-prandialen Insulins Deskriptive statistische Verfahren wurden eingesetzt für alle sekundären Parameter Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen wurden mit einem $\chi^2$ Test untersucht
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Publikation enthält keine Angaben zu geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Eingeschlossene Patienten: 102. <b>Plazebo:</b> 34 Patienten in die Studie eingeschlossen 31 Patienten erhielten Studienmedikation und wurden in der Analyse berücksichtigt 3 Patienten mit vorzeitigem Studienabbruch <b>Glibenclamid</b> 34 Patienten in die Studie eingeschlossen 33 Patienten erhielten Studienmedikation und wurden in der Analyse berücksichtigt 1 Patient mit vorzeitigem Studienabbruch <b>Acarbose</b> 34 Patienten in die Studie eingeschlossen 33 Patienten erhielten Studienmedikation und wurden in der Analyse berücksichtigt 1 Patient mit vorzeitigem Studienabbruch Die Publikation erlaubt keine Aussage zur Anzahl der Patienten in jeder Gruppe die tatsächlich randomisierte Studienmedikation erhalten haben
<b>13b</b>	Für jede Gruppe:	Verlorene und ausgeschlossene Patienten nach Randomisierung:

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<b>Plazebo:</b> 1 Patient mit Krebsdiagnose 2 Patienten mit gastrointestinalen Nebenwirkungen <b>Glibenclamid</b> 1 Patient mit nicht zulässigem HbA1c Wert während der Baseline <b>Acarbose</b> 1 Patient mit nicht zulässigem HbA1c Wert während der Baseline
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Dauer der randomisierten, doppel-blinden und einfach-verblindeten Studienphase: 24 Wochen Die Publikation enthält keine Angaben zum Zeitraum der Studiendurchführung
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation enthält keine Angaben zur Beendigung der Studie
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

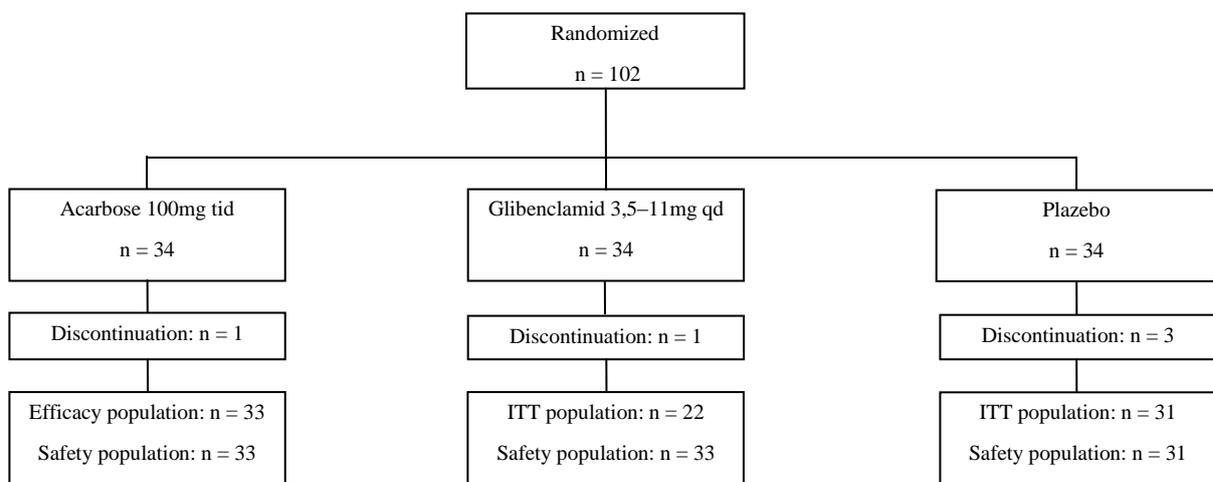


Tabelle 4-103 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Schade

A placebo-controlled, randomized study of Glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von unterschiedlichen Dosierungen von Glimepirid zur Behandlung von Typ 2 Diabetes mellitus in Patienten mit unzureichend eingestelltem Blutzucker</p> <p>Primäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des HbA1c, Nüchternblutzuckers im Serum (FPG) und des postprandialen Blutzuckers (PPG, 2h Wert) zwischen Studienbeginn und Studienende nach 22 Wochen</li> </ul> <p>Sekundäre Studienziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des C-Peptides (nüchtern und 2h postprandial) und der Insulin im Serum</li> </ul> <p>In der Publikation war keine Studienhypothese formuliert</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	<b>Studiendesign</b>	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Multizentrische, doppel-blinde, randomisierte Studie mit einem placebo- und einem aktiv-kontrollierten Behandlungsarm</p> <p>Typ 2 Diabetes mellitus Patienten wurden randomisiert zwei parallelen Behandlungsgruppen zugeteilt, die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1 zueinander. Die Patienten erhielten entweder Placebo oder Glimepirid (1 - 8mg); die Dosis wurde individuell angepasst.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Aussage verfügbar
4	<b>Probanden / Patienten</b>	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert:</p> <p><b><u>Einschlusskriterien:</u></b></p> <p>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>unzureichend eingestelltem Blutzucker</li> <li>Alter 30 – 75 Jahre</li> <li>Körpergewicht zwischen 90% und 150% des Idealgewichts, entsprechend den Kriterien der Metropolitan Life Insurance</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>ohne vorherige medikamentöse anti-hyperglykämische Behandlung oder die Behandlung liegt <math>\geq 6</math> Monate vor Randomisierung zurück</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit einer anderen Form von Diabetes mellitus oder einer Vorgeschichte von Ketoazidose</li> <li>Hinweise auf eine Leber- oder Nierenerkrankung</li> <li>vermutete Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Sulfonylharnstoffe</li> <li>gleichzeitige Therapie mit Medikamenten die die blutzuckersenkende Wirkung von Sulfonylharnstoffen verstärken könnten</li> <li>Vorgeschichte schlechter Compliance in Zusammenhang mit medikamentöser Therapie oder Diät-Therapie</li> <li>andere experimentelle Therapie</li> <li>stillende oder schwangere Frauen die andere Kontrazeptiva als die Spirale oder Portiokappe nutzen</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	25 Studienzentren in den USA durchgeführt
<b>5</b>	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Design der Studie</b> Das Design der Studie war multizentrisch, doppel-blind, und randomisiert mit einer Placebo-Kontrollgruppe und einer Glimепirid-Behandlungsgruppe.</p> <p><b>Wash out und Placebo Run-in Phase</b> Alle Patienten durchliefen eine einwöchige Screening Phase an die sich eine 10-wöchige Titrationsphase für den Glimепirid-Behandlungsarm anschloss.</p> <p><b>Dosierung und Anwendung von Glimепirid und Placebo</b> Nach Beendigung der Titrationsphase erhielten die Patienten die Studienmedikation für 12 Wochen, die optimale Dosis für Glimепirid wurde während dieses Zeitraums beibehalten.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Wirksamkeitskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des HbA1c, Nüchternblutzuckers im Serum (FPG) und des postprandialen Blutzuckers (PPG, 2h Wert) zwischen Studienbeginn und Studienende nach 22 Wochen</li> </ul> <p>Sekundäre Wirksamkeitskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des C-Peptids (nüchtern und 2h postprandial) und der Insulinkonzentration</li> </ul> <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In der Publikation werden Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen berichtet</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit	Keine Aussage verfügbar

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Begründung	
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Anzahl randomisierter Patienten: 249 Die Publikation enthält keine weiteren Angaben zur Bestimmung der Fallzahl
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Publikation enthält keine Angaben zu geplanten oder durchgeführten Zwischenanalysen Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert Keine Angaben verfügbar zur Methode der Generierung der zufälligen Zuteilung
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Aussage zur Blockrandomisierung und Stratifizierung verfügbar
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Aussage zur Randomisierung und Geheimhaltung der Behandlungsfolge verfügbar
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Aussage zur Randomisierung und Durchführung der Zuteilung verfügbar
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	Die Studie war doppelt-verblindet für den Plazebo-Behandlungsarm und den Glimpepid Behandlungsarm Keine Aussage zur Verblindung der Patienten/Probanden, Prüfarzte und dem Sponsor verfügbar

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Aussage zu Ähnlichkeiten von Interventionen verfügbar
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Veränderungen der primären Endpunkte zwischen Studienbeginn und Studienende wurden mit nichtparametrischen Verfahren analysiert. Behandlungseffekte wurden als median dargestellt. Behandlungseffekte zwischen Behandlungsarmen wurden mittels eines zweiseitigen Wilcoxon Rang Tests analysiert
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine Aussage zu Subgruppenanalysen und adjustierten Analysen verfügbar
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Anzahl randomisierter Patienten: 249 Plazebo 126 Patienten wurden behandelt In der Analyse der primären Zielkriterien HbA1c, FPG und PPG (2h Wert) wurden im Plazeboarm 97, 118 und 101 Patienten berücksichtigt Keine Angaben verfügbar zur Anzahl Patienten die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben  Glimepirid (1-8mg) 123 Patienten wurden behandelt In der Analyse der primären Zielkriterien HbA1c, FPG und PPG (2h Wert) wurden im Glimepiridarm 106, 117 und 108 Patienten berücksichtigt Keine Angaben verfügbar zur Anzahl Patienten die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Die Studie wurde beendet von 84 (67%) und bei 104 (85%) Patienten im Plazebo- und im Glimepirid Behandlungsarm Hyperglykämie war die häufigste Ursache für einen Studienabbruch mit 13 Patienten im Plazebo- und 2 Patienten im Glimepirid-Behandlungsarm Keine weiteren Angaben zu ausgeschlossenen und verlorenen Patienten verfügbar
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der	Dauer der Screening Phase: 1 Woche

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Dauer der doppel-blinden Titrationsphase: 10 Wochen Dauer der doppel-blinden Studienphase: 12 Wochen  Keine Angaben zum Zeitraum der Studiendurchführung verfügbar
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben zu einem vorzeitigen Studienende verfügbar
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

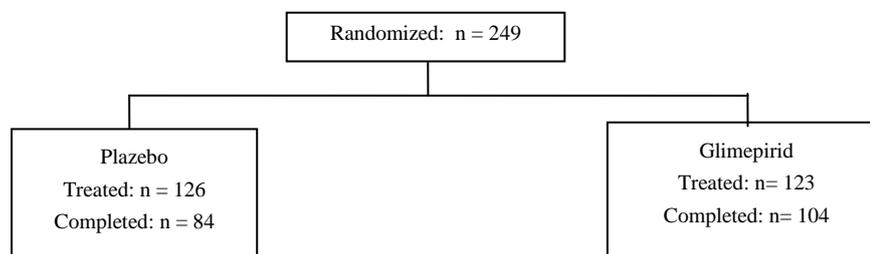


Tabelle 4-104 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Segal

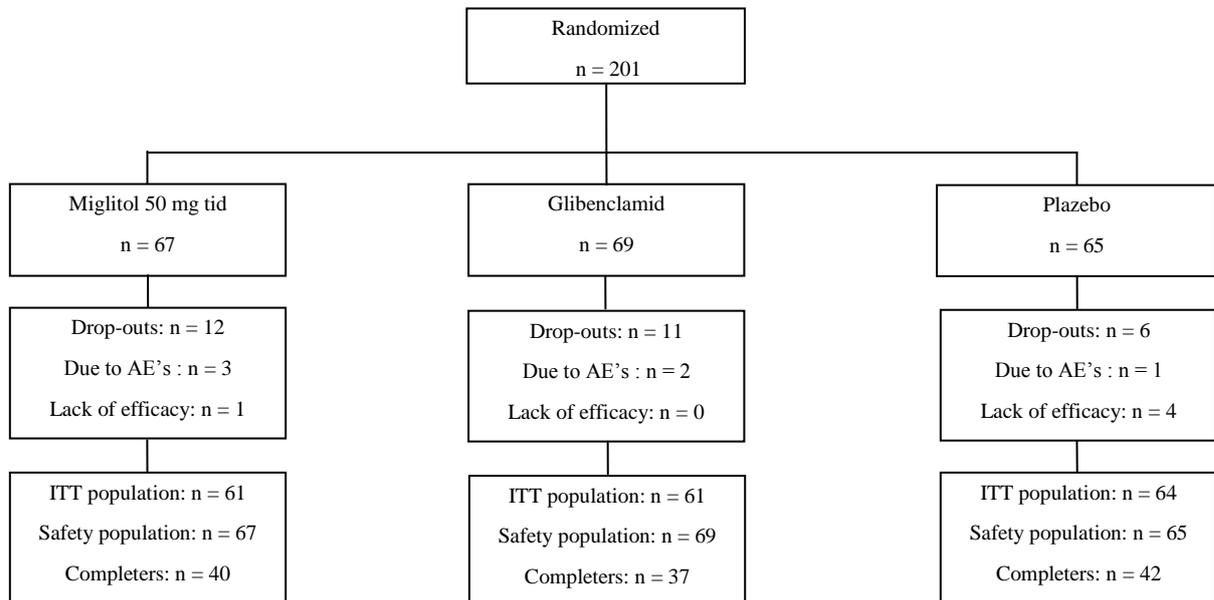
Efficacy, safety, and dose-response characteristics of Glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleichende Untersuchung der therapeutischen Effekte des $\alpha$ -Glucosidase Inhibitors Miglitol (BAY, 1099), Glibenclamid und Plazebo in Patienten mit NIDDM und unzureichend eingestelltem Blutzucker  Primäres Studienziel: <ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c Veränderung zum Studienende zwischen Miglitol und Glibenclamid vs. Plazebo</li> </ul> Sekundäre Studienziele: <ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung des Nüchternblutzuckers im Serum (FPG), postprandialer Blutzucker, Seruminsulins, Triglyzeridkonzentration und Körpergewicht</li> <li>Sicherheit und Verträglichkeit:</li> </ul>
-	<b>Methoden</b>	
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte, doppel-blinde, parallele Studie mit einem placebo und zwei aktivkontrollierten Behandlungsarmen. Typ 2 Diabetes mellitus Patienten wurden randomisiert drei parallelen Behandlungsgruppen zugeteilt, die Zuteilung erfolgte im Verhältnis 1:1:1.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Publikation enthält keine Aussagen zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert:  <u>Einschlusskriterien:</u> Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus <ul style="list-style-type: none"> <li>männlich/weiblich</li> <li>30 – 70 Jahre</li> <li>NIDDM Diagnose (WHO Kriterien) seit mindestens 3 Monaten</li> <li>stabiles Körpergewicht bei alleiniger Behandlung mit Diät</li> <li>keine sonstige anti-hyperglykämische Behandlung in den drei Monaten vor Randomisierung</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c 7,5% - 9,5%</li> <li>keine sonstigen schweren Erkrankungen</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien</u> Nicht definiert</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in 18 Studienzentren in Deutschland, Israel, Österreich und Tschechische Republik durchgeführt
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Design der Studie</u> Das Design der Studie war multizentrisch, doppel-blind und randomisiert mit einer Placebo-Kontrollgruppe, einer Glibenclamid- und einer Miglitol-Behandlungsgruppe</p> <p><u>Placebo-Run-in Phase</u> 4 Wochen. Doppel-blinde Placebo-kontrollierte Run-in Phase</p> <p><u>Doppelblinde Studienphase</u> 24 Wochen Dauer. Die Patienten erhielten entweder Placebo oder aktive Studienmedikation. Anfangsdosis Miglitol in den ersten 4 Wochen war 50mg TID, gefolgt von 100mg TID zum Studienende. Glibenclamid Startdosis war 3,5mg QD mit einer möglichen Steigerung auf 3,5mg BID.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Wirksamkeitskriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c; Untersuchung des HbA1c Unterschieds zum Studienende zwischen Miglitol und Glibenclamid vs. Placebo</li> </ul> <p>Sekundäre Wirksamkeitskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nüchternblutzucker im Serum (FPG), Veränderung der postprandialen Blutglukose, des Seruminsulins, der Triglyzerid-Level und des Körpergewichts</li> </ul>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Publikation enthält keine Aussagen zur Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Anzahl randomisierter Patienten: 201 Patienten Die Publikation enthält keine Angaben zur Bestimmung der Fallzahl
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Publikation enthält keine Angaben zu geplanten oder durchgeführten Zwischenanalysen Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in die drei Behandlungsarme randomisiert Die Studie enthält keine Angaben zur Generierung der zufälligen Zuteilung
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Studie enthält keine Angaben zur Randomisierung und Stratifizierung
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studie enthält keine Angaben zur Randomisierung
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Studie enthält keine Angaben zur Randomisierung
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Die Publikation enthält keine weiteren Angaben zur Verblindung der Patienten/Probanden, Prüffärzte und dem Sponsor
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Keine Angaben verfügbar
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären	Für den primären Endpunkt HbA1c wurde ein statistischer Test für die Unterschiede der LS-means für Glibenclamid und Miglitol vs. Plazebo

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	und sekundären Zielkriterien	zum Studienende durchgeführt. HbA1c und alle weiteren kontinuierlichen Variablen wurden mittels einer Co-Varianzanalyse analysiert, mit den Behandlungsgruppen und Studienzentren als Variablen und den HbA1c-Wert zum Studienbeginn als Co-Variable. Sekundäre Efficacy Variablen wurden mittels geometric means. Alle Daten wurden analog zur Vorgehensweise beim primären Endpunkt analysiert mit dem Unterschied dass eine explorative Analyse erfolgte Alle statistischen Tests auf Signifikanz erfolgten zweiseitig mit einem $\alpha = 0,05$ .
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die Publikation enthält keine Angaben zu geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen
-		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Anzahl der randomisierter Patienten: 201 Plazebo: Randomisiert: 65 Patienten für ITT Analyse der Efficacy: 64 Miglitol: Randomisiert: 67 Patienten für ITT Analyse der Efficacy: 61 Glibenclamid: Randomisiert 69 Patienten für ITT Analyse der Efficacy: 61 Es ist keine Aussage verfügbar wieviel Patienten die geplante Behandlung erhielten
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	In der Publikation nicht verfügbar
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	In der Publikation nicht verfügbar
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation enthält keine Angaben zur Beendigung der Studie
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		



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



**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 4-105 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P010

### 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. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

#### Studie (P010):

**A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo- and Active-Controlled Dose-Range Finding Study of MK-0431 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who have Inadequate Glycemic Control**

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Reports zu den Protokollen P010, P010-10 und P010-20 werden im Modul 5 übermittelt	P010, P010-10, P010-20

Die Studie P010 setzt sich aus einer Hauptstudie über 12 Wochen und zwei daran anschließenden Extensionsstudien von 40 (P010-10) bzw. 54 Wochen (P010-20) zusammen. Die beiden für diese Nutzenbewertung relevanten Studienarme mit Sitagliptin (100 mg/Tag) bzw. Glipizid wurden über den Gesamtzeitraum von 106 Wochen analysiert und dargestellt. Im Abschnitt 4-G werden die Verzerrungspotentiale dieser 106 Wochen-Analyse und der patientenrelevanten Endpunkte berichtet.

**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. Randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

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

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

## **2. Für randomisierte Studien:**

### **Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

**nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

## **Für nicht randomisierte Studien:**

### **Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

Nicht zutreffend

### 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:**

---

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüfarzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 106 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientenummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

#### 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:**

---

siehe oben

### 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: Gesamtmortalität**

**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**

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüfarzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 106 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

*z. B.*

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

**ja**

**nein**

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

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

**falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:**

---

**Endpunkt: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)****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**

---

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüffärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 106 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientenummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

*z. B.*

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

- ja**
- nein**

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

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

**falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:**

---

**Endpunkt: Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf (Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl, Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dl, Schwere hypoglykämische Ereignisse, Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt)**

### 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**

---

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüffärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 106 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientenummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung*

*angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.

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

**ja**

**nein**

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

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

**falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:**

---

**Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts**

**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**

---

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüfpärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 106 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

## **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:

---

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ beruht auf einer Complete-Case-Analyse, d.h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen. Daher wurden nur 22 % der randomisierten Patienten bezogen auf das All Patients as Treated-Set in der Auswertung berücksichtigt. Der Studienreport erlaubt keine eindeutige Schlussfolgerung, ob durch die Nichtberücksichtigung von Patienten eine Verzerrung des Ergebnisses eingetreten ist.

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

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

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

**falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:**

---

Die Ergebnisse für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ beruht auf einer Complete-Case-Analyse, d.h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen. Daher wurden nur 22 % der randomisierten Patienten bezogen auf das All Patients as Treated-Set in der Auswertung berücksichtigt. Der Studienreport erlaubt keine eindeutige Schlussfolgerung, ob durch die Nichtberücksichtigung von Patienten eine Verzerrung des Ergebnisses eingetreten ist.

**Endpunkt: Sonstige unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis)**

#### 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**

---

Alle Studien wurden als doppelblinde Studien durchgeführt, so dass die Prüfer, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende nach 106 Wochen hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientenummer. Die Verblindung wurde erst nach Beendigung der Studie aufgehoben.

## **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*

- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

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

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

**falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:**

---

Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P251

### 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 P251

A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Active-Controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin Compared With Glimpiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control

### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zu Protokoll P251; wird im Modul 5 übermittelt	P251

### 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:**

---

Doppelblinde Studie P251 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glimperid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

**1. 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:**

---

Nicht zutreffend

## **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:**

---

Nicht zutreffend

### 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:**

---

Doppelblinde Studie P251 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glimperid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

#### 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:**

---

Doppelblinde Studie P251 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glimperid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)"

zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

#### 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: Gesamtmortalität**

**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

---

Doppelblinde Studie P251 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glimperid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

*z. B.*

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

**ja** **nein**

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

---

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)****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

---

Doppelblinde Studie P251 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glimperid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

*begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

z. B.

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

**ja**

**nein**

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

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf (Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl, Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dl, Schwere hypoglykämische Ereignisse, Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt)**

### 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

---

Doppelblinde Studie P251 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glimperid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-*

*Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

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

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

---

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

## Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

### 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

---

Doppelblinde Studie P251 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glimperid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

### 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 Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. dargestellt wird).*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.

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

**ja**

**nein**

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

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Sonstige unerwünschte Ereignisse (Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis)****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

---

Doppelblinde Studie P251 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glimperid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen*

*Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

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

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Tabelle 4-107 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P063

**Studie (P063):**

**A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Vs. Glipizide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Renal Insufficiency Who Have Inadequate Glycemic Control**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

<b>Genaue Benennung der Quelle</b>	<b>Kürzel</b>
Clinical Study Report zu Protokoll P 063; wird im Modul 5 übermittelt	P063

**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:**


---

Doppelblinde Studie P063 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

**1. Randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

**Für nicht randomisierte Studien:**

**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

**2. Für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
  - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
  - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

**Für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

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

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

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

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

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

---

Nicht zutreffend

### 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:**

---

Method of Assigning Subject/Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Doppelblinde Studie P063 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

#### 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:**

---

Method of Assigning Subject/Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Doppelblinde Studie P063 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

**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: Mortalität****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**

---

Method of Assigning Subject/Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Doppelblinde Studie P063 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.

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

**ja**

**nein**

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

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

**falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:**

---

**Endpunkt: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)**

---

---

## 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

---

Doppelblinde Studie P063 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

## 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*

---

---

*Füllen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen 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**

---

Clinical Study Report P063: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Efficacy Results (Sektion 11)

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

**falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:**

---

**Endpunkt: Endpunkt: Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf (Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl, Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dl, Schwere hypoglykämische Ereignisse, Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt)**

#### 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**

---

Clinical Study Report P063; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Subject/Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Doppelblinde Studie P063 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

## **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*

---

---

*Füllen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.

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

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

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

**falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:**

---

**Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts****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**

---

Method of Assigning Subject/Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Doppelblinde Studie P063 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

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

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

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

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

*z. B.*

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

**ja**

**nein**

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

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

**falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:**

---

**Endpunkt: Sonstige unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber (Sicherheit und Verträglichkeit)**

*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**

Doppelblinde Studie P063 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

**1. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips (Sicherheit und Verträglichkeit)**

*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:**

---

## 2. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine (Sicherheit und Verträglichkeit)

*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:**

---

## 3. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen (Sicherheit und Verträglichkeit)

*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 (Sicherheit)  
(ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

**falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:**

---

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P073

**Studie (P073):**

**A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Sitagliptin Vs. Glipizide in Patients with Type 2 Diabetes Mellits and End Stage Renal Disease Who are on Dialysis and Who have Inadequate Glycemic Control**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

<b>Genaue Benennung der Quelle</b>	<b>Kürzel</b>
Clinical Study Report zu Protokoll P 073; wird im Modul 5 übermittelt	P073

**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:**

---

Doppelblinde Studie P073 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

**1. Randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

**Für nicht randomisierte Studien:**

**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

**2. Für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
  - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
  - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

**Für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

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

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

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

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

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

---

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### Patient

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**

---

Doppelblinde Studie P073 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

#### 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:**

---

Doppelblinde Studie P073 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

#### 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:*

5. *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*

6. *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).

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**Endpunkt: Mortalität****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**

---

Doppelblinde Studie P073 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

**falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:**

---

**Endpunkt: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)****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**

---

Doppelblinde Studie P073 bei der der Sponsor, die Prüferärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

**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. Therapieabbrucher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die*

*mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

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

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

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

**falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:**

---

**Endpunkt: Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf (Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl, Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dl, Schwere hypoglykämische Ereignisse, Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt)**

**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**

---

Doppelblinde Studie P073 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

## **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

*z. B.*

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

**ja**

**nein**

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

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

**falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:**

---

**Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts**

**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**

---

Doppelblinde Studie P073 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal

---

und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

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

*z. B.*

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

**ja**

**nein**

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

---

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen*

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

**falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:**

---

## **Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

### **1. Verblindung der Endpunkterheber (Sicherheit und Verträglichkeit)**

*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**

---

Doppelblinde Studie P073 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Glipizid- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die von einem interaktiven "Voice Response System (IVRS)" zugeordnet wurde. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor, wurde dem IVRS weitergeleitet und erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips (Sicherheit und Verträglichkeit)

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine (Sicherheit und Verträglichkeit)**

*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 (Sicherheit und Verträglichkeit)**

*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 (Sicherheit) (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

**falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:**

---

Tabelle 4-109: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P021

**A Multicenter Randomized, Double-blind, Study to Evaluate the Safety and Efficacy of MK-0431 Monotherapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR Studie P021; wird im Modul 5 übermittelt	P021

**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:

Clinical Study Report P021; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Methods of Assigning Patients to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Doppelblinde Studie P021 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der zufällig generierten Kitnummer. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz.

**1. 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:

---

Clinical Study Report P021; Methods of Assigning Patients to Treatment Groups (Sektion 9.4.3)

---

### **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:

---

Clinical Study Report P021; Method of assigning patients to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5)

---

### **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:

---

Clinical Study Report P021; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Subject/Patients to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P021 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der

---

Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die computergeneriert zufällig zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor und wurde erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P021; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Subject/Patients to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P021 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die computergeneriert zufällig zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor und wurde erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

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

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

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

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

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

Clinical Study Report P021; Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Accounting for Patients in the Study (Sektion 10.1); Efficacy Evaluation and Results (Sektion 11); Safety Evaluation (Sektion 12). Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Anzahl der randomisierten Patienten und das Randomisierungsverhältnis entspricht der im Studienprotokoll vorgesehenen Patientenzahl. Alle berichteten Endpunkte waren bereits im Studienprotokoll vordefiniert. Eine Subgruppenanalyse wurde für präspezifizierte Endpunkte vorgenommen.

---

##### 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:

Clinical Study Report P021: Prior and Concomitant Therapy (Sektion 9.4.6); Accounting for Patients in the Study (Sektion 10.1); Demographic and other Patient Characteristics (Sektion 10.5). Es waren keine Interimanalysen geplant. Eine präspezifizierte Subgruppenanalyse wurde für den primären Endpunkt durchgeführt. Für alle Patienten war die erlaubte Begleitbehandlung einheitlich für beide Behandlungsarme geregelt. Der Patientenfluß war transparent und ist im Study Report dargestellt.

---

**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:

---

Aus den im Study Report P021 verfügbaren Angaben ergibt sich, daß die Studie eine randomisierte, doppel-blinde Studie war, mit verblindeten Behandlern und Patienten. Die Angaben im Study Report ergeben keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und weitere Aspekte die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

---

**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: HbA1c (primärer Wirksamkeitsendpunkt)**

**5. 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

---

Clinical Study Report P021; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Subject/Patients to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P021 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich des Endpunkts "HbA1c" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer wurde die Studienmedikation verblindet zugeordnet.

---

## 6. 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:

---

Clinical Study Report P021; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in the Study (Sektion 10.1): Der primäre Endpunkt "HbA1c" in der Studie P021 wurde für die APT (all patients treated) Population bestimmt. Von insgesamt 741 randomisierten Patienten wurden 711 (96%) in der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde in Studie P021 für den Endpunkt "HbA1c" adäquat umgesetzt.

---

## 7. 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:

---

Clinical Study Report P021: Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Efficacy Evaluation and Results (Sektion 11); Safety Evaluation (Sektion 12). Die Studienmethod ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt HbA1c sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von 96% der randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts "HbA1c" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

**8. 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:

---

Clinical Study Report P021: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Efficacy Evaluation and Results (Sektion 11); Safety Evaluation (Sektion 12). Auf der Basis der Angaben im Studienreport P021 zum Endpunkt "HbA1c" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential ausgeschlossen werden. Die Berichterung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

**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:

---

Die im Studienreport P021 verfügbaren Angaben erlauben unter Berücksichtigung der Punkte B.1 bis B.4 und der Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene eine Einstufung des Verzerrungspotentials des "HbA1c" als niedrig.

---

**Endpunkt: Mortalität****5. 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

---

Clinical Study Report P021; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Subject/Patients to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P021 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich des Endpunkts "Gesamtmortalität" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

**6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

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

*insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

Clinical Study Report P021; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in Study (Sektion 10.1), Safety Evaluation (Sektion 12). Alle randomisierten Patienten wurde in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt (100%). Das ITT Prinzip wurde in Studie P021 für den patientenrelevanten Endpunkts "Gesamtmortalität" adäquat umgesetzt.

---

## 7. 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:

Clinical Study Report P021: Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12). Die Studienmethode ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt "Gesamtmortalität" sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von 100% der randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts "Gesamtmortalität" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

## 8. 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:

---

Clinical Study Report P021: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12). Auf der Basis der Angaben im Studienreport P021 zum Endpunkt "Gesamtmortalität" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

## 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:

Die im Studienreport P021 verfügbaren Angaben erlauben unter Berücksichtigung der Punkte B.1 bis B.4 und der Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene eine Einstufung des Verzerrungspotentials des "Gesamt mortalität" als niedrig.

---

## Endpunkt: Symptomatische Hypoglykämien

### 5. 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

---

Clinical Study Report P021; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3), Study Blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P021 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

### 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten*

*entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

Clinical Study Report P021; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in Study (Sektion 10.1), Safety Evaluation (Sektion 12); Hypoglykemia Related Adverse Experiences (Sektion 12.2.6): Alle randomisierten Patienten wurde in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt (100%). Das ITT Prinzip wurde für den patientenrelevanten Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

## 7. 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:

---

Clinical Study Report P021: Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12); Hypoglycemia Related Adverse Experiences (Sektion 12.2.6): Die Studienmethode ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von 100% der randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

#### 8. 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:

---

Clinical Study Report P021: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 8); Hypoglycemia Related Adverse Experiences (Sektion 12.2.6): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P021 zum Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

#### 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:

---

Die im Studienreport P021 verfügbaren Angaben erlauben unter Berücksichtigung der Punkte B.1 bis B.4 und der Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene eine Einstufung des Verzerrungspotentials des "Gesamt mortalität" als niedrig.

---

## Endpunkt: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse

### 5. 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

---

Clinical Study Report P021; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3), Study Blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P021 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

### 6. 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:

---

Clinical Study Report P021; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in Study

---

(Sektion 10.1), Safety Evaluation (Sektion 12); Serious Adverse Experiences (Sektion 12.2.4.1): Der Anteil "schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse" an den dokumentierten schweren unerwünschten Ereignissen im Studienreport P021 kann der Einzelaufstellung in Tabelle 12-11 entnommen werden. Die Einzelaufstellung erlaubt die Identifikation der "schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse" auf der Basis aller randomisierten Patienten. Das ITT Prinzip wurde für den Endpunkt "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

## 7. 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:

---

Clinical Study Report P021; Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12); Serious Adverse Experiences (Sektion 12.2.4.1): Aufgrund der vollständigen Dokumentation aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, inklusive "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich.

---

## 8. 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:

Die nachvollziehbare Dokumentation "schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse" in Tabelle 12-11 in P021 schließt weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte aus.

---

### **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:

---

Bedingt durch die nachvollziehbare Dokumentation "schwerwiegender unerwünschter Ereignisse" in P021 (Tabelle 12-11) und Berücksichtigung aller randomisierten Patienten in der Safety Analyse wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

### **Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

Clinical Study Report P021; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3), Study Blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P021 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

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

---

Clinical Study Report P021; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in Study (Sektion 10.1), Safety Evaluation (Sektion 12): Alle randomisierten Patienten wurde in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde für den patientenrelevanten Endpunkts "unerwünschte Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P021: Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12): Die Studienmethode ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts "unerwünschte Ereignisse" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P021: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P021 zum Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

### **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:

---

Das Verzerrungspotential für den patientenrelevanten Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" wird als niedrig eingestuft, die Einstufung erfolgt unter Berücksichtigung der vier vorausgegangenen endpunktspezifischen Punkte B1 bis B4 und dem Verzerrungspotential auf Studienebene.

---

### **Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts**

#### **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

---

Clinical Study Report P021; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3), Study Blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P021 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

## 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:

---

Clinical Study Report P021; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in the Study (Sektion 10.1); Vital Signs, Other Physical Observations, and Special Examinations Related to Safety (Sektion 12.4): Von insgesamt 741 randomisierten Patienten wurden 570 (77%) in der Analyse des patientenrelevanten Endpunkts berücksichtigt. Die nicht berücksichtigten Patienten sind nicht klar charakterisiert, eine Abschätzung der Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf das Ergebnis ist nicht möglich. Das ITT Prinzip wurde in Studie P021 für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" unklar umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P021: Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Vital Signs, Other Physical Observations, and Special

---

Examinations Related to Safety (Sektion 12.4): In der Analyse des Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" wurden 77% der randomisierten Patienten berücksichtigt, eine fehlende Charakterisierung der nicht berücksichtigten Patienten erlauben keine Aussage zu einer möglichen Ergebnissteuerung der Ergebnisse.

---

#### 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:

---

Clinical Study Report P021: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Vital Signs, Other Physical Observations, and Special Examinations Related to Safety (Sektion 12.4): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P021 zum Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" ergeben sich keine weiteren Aspekte mit möglicher Auswirkung auf das Verzerrungspotential.

---

#### 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:

---

Das Verzerrungspotential für den patientenrelevanten Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" wird aufgrund einer unklaren Umsetzung des ITT-Prinzips als hoch eingestuft.

---

Tabelle 4-110 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P023


### A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR Studie P023; wird im Modul 5 übermittelt	P023

#### 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:

Clinical Study Report P023; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Patients to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Study Blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P021 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der zufällig generierten Kitnummer. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz.

#### 1. 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:

---

Clinical Study Report P023; Methods of Assigning Patients to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Study Blinding (Sektion 9.4.5).

---

**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:

---

Clinical Study Report P023; Method of assigning patients to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5).

---

### **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:

---

Clinical Study Report P023; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion

---

9.1); Method of Assigning Patients to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P023 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die computergeneriert zufällig zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor und wurde erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P023; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Patients to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P023 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die computergeneriert zufällig zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor und wurde erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

## 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:

---

Clinical Study Report P023; Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Accounting for Patients in the Study (Sektion 10.1); Efficacy Evaluation and Results (Sektion 11); Safety Evaluation (Sektion 12). Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Anzahl der randomisierten Patienten und das Randomisierungsverhältnis entspricht der im Studienprotokoll vorgesehenen Patientenzahl. Alle berichteten Endpunkte waren bereits im Studienprotokoll vordefiniert. Eine Subgruppenanalyse wurde für den primären Endpunkt HbA1c und präspezifizierte Variablen vorgenommen.

---

## 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:

Clinical Study Report P023: Prior and Concomitant Therapy (Sektion 9.4.6); Accounting for Patients in the Study (Sektion 10.1); Demographic and other Patient Characteristics (Sektion 10.5). Es waren keine Interimanalysen geplant. Eine präspezifizierte Subgruppenanalyse wurde für den primären Endpunkt durchgeführt. Für alle Patienten war die erlaubte Begleitbehandlung einheitlich für beide Behandlungsarme geregelt. Der Patientenfluß war transparent und ist im Study Report dargestellt.

---

**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:

---

Aus den im Study Report P023 verfügbaren Angaben ergibt sich, daß die Studie eine randomisierte, doppel-blinde Studie war, mit verblindeten Behandlern und Patienten. Ein Verzerrungspotential auf Studienebene kann für die Endpunkte mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

---

**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: HbA1c (primärer Wirksamkeitsendpunkt)**

**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

---

Clinical Study Report P023; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Patients to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Study Blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P023 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich des Endpunkts "HbA1c" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer wurde die Studienmedikation verblindet zugeordnet.

---

## 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:

---

Clinical Study Report P023; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in the Study (Sektion 10.1): Der primäre Endpunkt "HbA1c" in der Studie P023 wurde für die APT (all patients treated) Population bestimmt. Von insgesamt 521 randomisierten Patienten wurden 495 (95%) in der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde in Studie P023 für den Endpunkt "HbA1c" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P023: Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Efficacy Evaluation and Results (Sektion 11). Die Studienmethod ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt HbA1c sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von 95% der randomisierten Patienten in der APT-Analyse des Endpunkts "HbA1c" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

#### 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:

---

Clinical Study Report P023: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Efficacy Evaluation and Results (Sektion 11). Auf der Basis der Angaben im Studienreport P023 zum Endpunkt "HbA1c" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

#### 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:

---

Die im Studienreport P023 verfügbaren Angaben erlauben unter Berücksichtigung der Punkte B.1 bis B.4 und der Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene eine Einstufung des Verzerrungspotentials des "HbA1c" als niedrig.

---

## Endpunkt: Mortalität

### 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

---

Clinical Study Report P023; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Subject/Patients to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P023 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich des Endpunkts "Gesamtmortalität" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

*insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

Clinical Study Report P023; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in Study (Sektion 10.1), Safety Evaluation (Sektion 12). Alle 521 randomisierten Patienten wurde in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde in Studie P023 für den patientenrelevanten Endpunkts "Gesamtmortalität" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

Clinical Study Report P023: Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12). Die Studienmethode ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt "Gesamtmortalität" sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts "Gesamtmortalität" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

#### 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:

---

Clinical Study Report P023: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12). Auf der Basis der Angaben im Studienreport P023 zum Endpunkt "Gesamtmortalität" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

#### 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:

Die im Studienreport P023 verfügbaren Angaben erlauben unter Berücksichtigung der Punkte B.1 bis B.4 und der Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene eine Einstufung des Verzerrungspotentials des "Gesamt mortalität" als niedrig.

---

## Endpunkt: Symptomatische Hypoglykämien

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report P023; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3), Study Blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P023 bei der der Sponsor, die Prüferärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Placebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten*

*entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

Clinical Study Report P023; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in Study (Sektion 10.1), Safety Evaluation (Sektion 12); Adverse Experiences of Special Interest (Sektion 12.2.6): Alle randomisierten Patienten wurde in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde für den patientenrelevanten Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P023: Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12); Adverse Experiences of Special Interest (Sektion 12.2.6): Die Studienmethode ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

#### 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:

---

Clinical Study Report P023: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 8); Adverse Experiences of Special Interest (Sektion 12.2.6): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P023 zum Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

#### **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:

---

Die im Studienreport verfügbaren Angaben erlauben unter Berücksichtigung der Punkte B.1 bis B.4 und der Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" als niedrig.

---

## Endpunkt: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report P023; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3), Study Blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P023 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

### 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:

Clinical Study Report P023; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in Study (Sektion 10.1), Safety Evaluation (Sektion 12); Serious Adverse Experiences (Sektion 12.2.4.1): Der Anteil "schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse" an den dokumentierten schweren unerwünschten Ereignissen im Studienreport P023 kann der Einzelaufstellung in Tabelle 12-11 entnommen werden. Die Einzelaufstellung erlaubt die Identifikation der "schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse" auf der Basis von allen randomisierten Patienten. Das ITT Prinzip wurde für den Endpunkt "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P023; Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12); Serious Adverse Experiences (Sektion 12.2.4.1): Aufgrund der vollständigen Dokumentation aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, inklusive "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich.

---

### 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:

Die nachvollziehbare Dokumentation "schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse" in Tabelle 12-11 in P023 schließt weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte aus.

---

### **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:

---

Bedingt durch die vollständige und transparente Dokumentation "schwerwiegender unerwünschter Ereignisse" in P023 wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

### **Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report P023; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion

---

9.1); Method of Assigning Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3), Study Blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P023 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "unerwünschte Ereignisse" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

Clinical Study Report P023; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in Study (Sektion 10.1), Safety Evaluation (Sektion 12): Alle randomisierten Patienten wurde in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde für den patientenrelevanten Endpunkts "unerwünschte Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P023: Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12): Die Studienmethode ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts "unerwünschte Ereignisse" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P023: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P023 zum Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

### **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:

---

Das Verzerrungspotential für den patientenrelevanten Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" wird als niedrig eingestuft, die Einstufung erfolgt unter Berücksichtigung der vier vorausgegangenen endpunktspezifischen Punkte B1 bis B4 und dem Verzerrungspotential auf Studienebene.

---

### **Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts**

#### **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

---

Clinical Study Report P023; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3), Study Blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P023 bei der der Sponsor, die Prüfmärkte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Placebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

---

Clinical Study Report P023; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in the Study (Sektion 10.1); Vital Signs, Other Physical Observations, and Special Examinations Related to Safety (Sektion 12.4): Von insgesamt 521 randomisierten Patienten wurden 414 (80%) in der Analyse des patientenrelevanten Endpunkts berücksichtigt. Die nicht berücksichtigten Patienten sind nicht eindeutig charakterisiert, eine Abschätzung der Auswirkung der nicht berücksichtigten Patienten auf das Ergebnis ist nicht möglich. Das ITT Prinzip wurde in Studie P023 für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" unklar umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P023: Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Vital Signs, Other Physical Observations, and Special Examinations Related to Safety (Sektion 12.4): In der Analyse des Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" wurden 80% der randomisierten Patienten berücksichtigt, die fehlende Charakterisierung der nicht berücksichtigten Patienten

---

---

erlauben keine Aussage zu einer möglichen Ergebnissteuerung der Ergebnisse.

---

#### 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:

---

Auf der Basis der Angaben im Studienreport P023 zum Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" ergeben sich keine Anzeichen für weitere Aspekte die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund einer unzureichenden Umsetzung des ITT Prinzip wurde der Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" als möglicherweise verzerrt bewertet.

---

Tabelle 4-111 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P036


**A Multicenter, Randomized, Double-Blind Factorial Study of the Co-Administration of MK-0431 and Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR Studie P036; wird im Modul 5 übermittelt	P036

**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:

Clinical Study Report P036; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Subject/Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Study Blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P036 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer

hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der zufällig generierten Kitnummer. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz.

---

### 1. 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:

---

Clinical Study Report P036; Methods of Assigning Patients to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Study Blinding (Sektion 9.4.5).

---

### Für nicht randomisierte Studien:

#### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

---

### 2. Für randomisierte Studien:

#### Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

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

**nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

Clinical Study Report P036; Method of assigning patients to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5).

---

### **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:

---

Clinical Study Report P036; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Subject/Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P036 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die computergeneriert zufällig zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor und wurde erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

#### **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:

---

Clinical Study Report P036; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Subject/Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P036 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die computergeneriert zufällig zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor und wurde erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

#### **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:

---

Clinical Study Report P036; Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Accounting for Patients in the Study (Sektion 10.1); Efficacy Evaluation and Results (Sektion 11); Safety Evaluation (Sektion 12). Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Anzahl der randomisierten Patienten und das Randomisierungsverhältnis entspricht der im Studienprotokoll vorgesehenen Patientenzahl. Alle berichteten Endpunkte waren bereits im Studienprotokoll vordefiniert. Eine Subgruppenanalyse wurde für den primären Endpunkt HbA1c und präspezifizierte Variablen vorgenommen.

---

##### **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:

---

Clinical Study Report P036: Prior and Concomitant Therapy (Sektion 9.4.6); Accounting for Patients in the Study (Sektion 10.1); Demographic and other Patient Characteristics (Sektion 10.5); Subgroup Results for the Primary Endpoint (Sektion 11.4): Es waren keine Interimanalysen geplant. Eine präspezifizierte Subgruppenanalyse wurde für den primären Endpunkt durchgeführt. Für alle Patienten war die erlaubte Begleitbehandlung einheitlich für beide Behandlungsarme geregelt. Der Patientenfluß war transparent und ist im Study Report dargestellt.

---

**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:

---

Aus den im Study Report P036 verfügbaren Angaben ergibt sich, daß die Studie eine randomisierte, doppel-blinde Studie war, mit verblindeten Behandlern und Patienten. Ein Verzerrungspotential auf Studienebene kann mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

---

**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: HbA1c (primärer Wirksamkeitsendpunkt)**

**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

---

Clinical Study Report P036; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Patients to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Study Blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P036 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich des Endpunkts "HbA1c" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer wurde die Studienmedikation verblindet zugeordnet.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

*genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

Clinical Study Report P036; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in the Study (Sektion 10.1); Primary Endpoint (Sektion 11.1): Der primäre Endpunkt "HbA1c" in der Studie P036 wurde für die APT (all patients treated) Population bestimmt. Von insgesamt 1091 randomisierten Patienten wurden 1069 (98%) in der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde in Studie P036 für den Endpunkt "HbA1c" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P036: Measurements Assessed and Timing of Assessment

---

(Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Efficacy Evaluation and Results (Sektion 11); Primary Endpoint (Sektion 11.1): Die Studienmethod ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt HbA1c sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von 98% der randomisierten Patienten in der APT-Analyse des Endpunkts "HbA1c" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

#### 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:

Clinical Study Report P036: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Efficacy Evaluation and Results (Sektion 11); Primary Endpoint (Sektion 11.1). Auf der Basis der Angaben im Studienreport P036 zum Endpunkt "HbA1c" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

#### 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:

Die im Studienreport P036 verfügbaren Angaben erlauben unter Berücksichtigung der Punkte B.1 bis B.4 und der Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Endpunkts "HbA1c" als niedrig.

---

## Endpunkt: Mortalität

### 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

---

Clinical Study Report P023; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Subject/Patients to Treatment Groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P036 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich des Endpunkts "Gesamtmortalität" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Placebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten*

*entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

Clinical Study Report P036; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in Study (Sektion 10.1), Safety Evaluation (Sektion 12); Brief Summary of Adverse Experiences (Sektion 12.2.1): Alle 1091 randomisierten Patienten wurde in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde in Studie P036 für den patientenrelevanten Endpunkt "Gesamtmortalität" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P036: Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12); Brief Summary of Adverse Experiences (Sektion 12.2.1): Die Studienmethode ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt "Gesamtmortalität" sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts "Gesamtmortalität" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

#### 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:

---

Clinical Study Report P036: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12); Brief Summary of Adverse Experiences (Sektion 12.2.1): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P036 zum Endpunkt "Gesamtmortalität" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

#### **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:

---

Die im Studienreport P036 verfügbaren Angaben erlauben unter Berücksichtigung der Punkte B.1 bis B.4 und der Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene eine Einstufung des Verzerrungspotentials des "Gesamt mortalität" als niedrig.

---

## Endpunkt: Symptomatische Hypoglykämien

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report P036; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3), Study Blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P023 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-*

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

Clinical Study Report P036; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in Study (Sektion 10.1), Safety Evaluation (Sektion 12); Adverse Experiences of Special Interest (Sektion 12.2.6): Alle 1091 randomisierten Patienten wurde in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde für den

---

---

Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P036: Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12); Adverse Experiences of Special Interest (Sektion 12.2.6): Die Studienmethode ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

### 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:

Clinical Study Report P036: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 8); Adverse Experiences of Special Interest (Sektion 12.2.6): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P036 zum Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

### **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:

---

Die im Studienreport P036 verfügbaren Angaben erlauben unter Berücksichtigung der Punkte B.1 bis B.4 und der Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" als niedrig.

---

### **Endpunkt: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse**

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report P036; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3), Study Blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P036 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

Clinical Study Report P036; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in Study (Sektion 10.1), Safety Evaluation (Sektion 12); Serious Adverse Experiences (Sektion 12.2.4.1): Der Anteil "schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse" an den dokumentierten schweren unerwünschten Ereignissen im Studienreport P036 kann der Einzelaufstellung in Tabelle 12-10 entnommen werden. Die Einzelaufstellung erlaubt die Identifikation der "schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse" auf der Basis von allen randomisierten Patienten. Das ITT Prinzip wurde für den Endpunkt "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P036; Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12); Serious Adverse Experiences (Sektion 12.2.4.1): Aufgrund der vollständigen Dokumentation aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, inklusive "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich.

---

#### 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:

---

Die nachvollziehbare Dokumentation "schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse" in P036 gibt keine Hinweise auf weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte.

---

#### 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:

---

Bedingt durch die nachvollziehbare und transparente Dokumentation "schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse" in P036 wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report P036; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3), Study Blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P036 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "unerwünschte Ereignisse" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

## 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:

---

Clinical Study Report P036; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in Study (Sektion 10.1), Safety Evaluation (Sektion 12): Alle randomisierten Patienten wurde in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde für den patientenrelevanten Endpunkts "unerwünschte Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P036: Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of

---

Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12): Die Studienmethode ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts "unerwünschte Ereignisse" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

#### 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:

---

Clinical Study Report P036: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Safety Evaluation (Sektion 12): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P036 zum Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

#### 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:

---

Das Verzerrungspotential für den patientenrelevanten Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" wird als niedrig eingestuft, die Einstufung erfolgt unter

---

Berücksichtigung der vier vorausgegangenen endpunktspezifischen Punkte B1 bis B4 und dem Verzerrungspotential auf Studienebene.

---

## Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

### 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

---

Clinical Study Report P036; Overall Study Design and Plan: Description (Sektion 9.1); Method of Assigning Patient to Treatment Groups (Sektion 9.4.3), Study Blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P036 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

### 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 zugewiesene 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:

---

Clinical Study Report P036; Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7), Accounting for Patients in the Study (Sektion 10.1); Body weight and waist circumference (Sektion 11.3.10): Von insgesamt 1091 randomisierten Patienten wurden 1058 (97%) in der Analyse des patientenrelevanten Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde in Studie P036 für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P036: Measurements Assessed and Timing of Assessment (Sektion 9.5.1); Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Body weight and waist circumference (Sektion 11.3.10): In der Analyse des Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" wurden 97% der randomisierten Patienten berücksichtigt. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

---

#### 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:

---

Clinical Study Report P036: Statistical Methods Planned in the Protocol and Determination of Sample Size (Sektion 9.7); Body weight and waist circumference (Sektion 11.3.10): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P036 zum Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" ergeben sich keine Anzeichen für weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential.

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

Tabelle 4-112 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P040

**A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of MK-0431 in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR Studie P040; wird im Modul 5 übermittelt	P040

**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:

Clinical Study Report P040; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning subject/patient to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P040 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Placebo- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der zufällig generierten Kitnummer. Die Gruppeneinteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz.

**1. 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:

---

Clinical Study Report P040; Method of assigning patients to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5).

---

### **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:

---

Clinical Study Report P040; Method of assigning patients to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5).

---

### **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:

---

Clinical Study Report P040; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning subject/patient to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P040 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der

---

Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die computergeneriert zufällig zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor und wurde erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P040; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning subject/patient to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P040 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die computergeneriert zufällig zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor und wurde erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

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

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

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

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

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

Clinical Study Report P040; Measurements assessed and timing of assessment (Sektion 9.5.1); Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Accounting for patients in the study (Sektion 10.1); Efficacy evaluation and results (Sektion 11); Safety evaluation (Sektion 12). Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Anzahl der randomisierten Patienten und das Randomisierungsverhältnis entspricht der im Studienprotokoll vorgesehenen Patientenzahl. Alle berichteten Endpunkte waren bereits im Studienprotokoll vordefiniert. Eine Subgruppenanalyse wurde für den primären Endpunkt HbA1c und präspezifizierte Variablen vorgenommen.

---

##### 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:

Clinical Study Report P040: Prior and concomitant therapy (Sektion 9.4.6); Accounting for patients in the study (Sektion 10.1); Demographic and other patient/subject characteristics (Sektion 10.5): Es waren keine Interimanalysen geplant. Eine präspezifizierte Subgruppenanalyse wurde für den primären Endpunkt durchgeführt. Für alle Patienten war die erlaubte Begleitbehandlung einheitlich für beide Behandlungsarme geregelt. Der Patientenfluß war transparent und ist im Study Report dargestellt.

---

**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:

---

Aus den im Study Report P040 verfügbaren Angaben ergibt sich, daß die Studie eine randomisierte, doppel-blinde Studie war, mit verblindeten Behandlern und Patienten. Ein Verzerrungspotential auf Studienebene kann für die Endpunkte mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

---

**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: HbA1c (primärer Wirksamkeitsendpunkt)**

**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

---

Clinical Study Report P040; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning patients to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P040 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich des Endpunkts "HbA1c" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer wurde die Studienmedikation verblindet zugeordnet.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

---

Clinical Study Report P040; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for patients in the study (Sektion 10.1); Primary endpoint (Sektion 11.1): Der primäre Endpunkt "HbA1c" in der Studie P040 wurde für die FAS (full analysis set) Population bestimmt. Von insgesamt 530 randomisierten Patienten wurden 508 (96%) in der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde in Studie P040 für den Endpunkt "HbA1c" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P040: Measurements assessed and timing of assessment (Sektion 9.5.1); Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Efficacy evaluation and results (Sektion 11); Primary endpoint (Sektion 11.1): Die Studienmethod ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt HbA1c sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von 96% der randomisierten Patienten in der FAS-Analyse des Endpunkts "HbA1c" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

**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:

---

Clinical Study Report P040: Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Efficacy evaluation and results (Sektion 11); Primary endpoint (Sektion 11.1). Auf der Basis der Angaben im Studienreport P040 zum Endpunkt "HbA1c" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

**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:

---

Die im Studienreport P040 verfügbaren Angaben erlauben unter Berücksichtigung der Punkte B.1 bis B.4 und der Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Endpunkts "HbA1c" als niedrig.

---

## Endpunkt: Mortalität

### 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

---

Clinical Study Report P040; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning subject/patients to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P040 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich des Endpunkts "Gesamtmortalität" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

*insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

Clinical Study Report P040; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for patients in study (Sektion 10.1), Safety evaluation (Sektion 12), Brief summary of adverse experiences (Sektion 12.2.1); Deaths (Sektion 12.2.4.2): Alle 530 randomisierten Patienten wurde in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt (100%). Das ITT Prinzip wurde in Studie P040 für den patientenrelevanten Endpunkts "Gesamtmortalität" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P040: Measurements assessed and timing of assessment (Sektion 9.5.1); Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Safety evaluation (Sektion 12); Brief summary of adverse experiences (Sektion 12.2.1): Die Studienmethode ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt "Gesamtmortalität" sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von 100% der randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts "Gesamtmortalität" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

#### 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:

---

Clinical Study Report P040: Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Safety evaluation (Sektion 12); Brief summary of adverse experiences (Sektion 12.2.1): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P040 zum Endpunkt "Gesamtmortalität" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

#### 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:

---

Die im Studienreport P040 verfügbaren Angaben erlauben unter Berücksichtigung der Punkte B.1 bis B.4 und der Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene eine Einstufung des Verzerrungspotentials des Endpunkts "Gesamtmortalität" als niedrig.

---

## Endpunkt: Symptomatische Hypoglykämien

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report P040; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning patient to treatment groups (Sektion 9.4.3), Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P040 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Placebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P040; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for patients in the study (Sektion 10.1), Safety evaluation (Sektion 12); Adverse Experiences of Special Interest (Sektion 12.2.6): Alle 530 randomisierten Patienten wurde in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde für den patientenrelevanten Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P040: Measurements assessed and timing of assessment (Sektion 9.5.1); Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Safety evaluation (Sektion 12); Adverse experiences of special interest (Sektion 12.2.6): Die Studienmethode ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von 100% der randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

#### **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:

Clinical Study Report P040: Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Safety evaluation (Sektion 8); Adverse experiences of special interest (Sektion 12.2.6): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P040 zum Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

### **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:

---

Die im Studienreport P040 verfügbaren Angaben erlauben, unter Berücksichtigung der Punkte B.1 bis B.4 und der Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene, eine Einstufung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" als niedrig.

---

### **Endpunkt: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse**

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung**

---

Clinical Study Report P040; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning patient to treatment groups (Sektion 9.4.3), Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P040 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---

Clinical Study Report P040; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for patients in study (Sektion 10.1), Safety evaluation (Sektion 12); Serious adverse experiences (Sektion 12.2.4.1): Der Anteil "schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse" an den dokumentierten schweren unerwünschten Ereignissen im Studienreport P040 kann der Einzelaufstellung in Tabelle 12-10 entnommen werden. Die Einzelaufstellung erlaubt die Identifikation der "schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse" auf der Basis von 100% der randomisierten Patienten. Das ITT Prinzip wurde für den Endpunkt "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P040; Measurements assessed and timing of assessment (Sektion 9.5.1); Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Safety evaluation (Sektion 12); Serious adverse experiences (Sektion 12.2.4.1): Aufgrund der vollständigen Dokumentation aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, inklusive "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich.

---

#### 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:

---

Die nachvollziehbare Dokumentation "schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse" in P040 schließt weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte aus.

---

#### 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:

---

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" in Studie P040 wird als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report P040; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning subject/patient to treatment groups (Sektion 9.4.3), Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P040 bei der der Sponsor, die Prüferärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "unerwünschte Ereignisse" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Placebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

## 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:

---

Clinical Study Report P040; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for subject/patients in study (Sektion 10.1), Safety evaluation (Sektion 12): Alle randomisierten Patienten wurden in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde für den patientenrelevanten Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P040: Measurements assessed and timing of assessment (Sektion 9.5.1); Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Safety evaluation (Sektion 12): Die Studienmethode ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von allen

---

randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts "unerwünschte Ereignisse" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

#### 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:

---

Clinical Study Report P040: Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Safety evaluation (Sektion 12): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P040 zum Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotenzial ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

#### 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:

---

Das Verzerrungspotenzial für den patientenrelevanten Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" wird als niedrig eingestuft, die Einstufung erfolgt unter Berücksichtigung der vier vorausgegangenen endpunktspezifischen Punkte B1 bis B4 und dem Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

---

## Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

### 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

---

Clinical Study Report P040; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning patient to treatment groups (Sektion 9.4.3), Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P040 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Placebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P040; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for patients in the study (Sektion 10.1); Vital signs, body weight, and ECG findings (Sektion 12.4): Von insgesamt 530 randomisierten Patienten wurden 447 (84%) in der Analyse des patientenrelevanten Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" berücksichtigt. Die nicht-berücksichtigten Patienten sind nicht eindeutig charakterisiert, ihr Einfluss auf das Ergebnis ist unklar. Die Umsetzung des ITT Prinzip wurde in Studie P040 für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" unklar umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P040: Measurements assessed and timing of assessment (Sektion 9.5.1); Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Vital signs, body weight, and ECG findings (Sektion 12.4): In der Analyse des Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" wurden 84% der randomisierten Patienten berücksichtigt. Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung des Verzerrungspotential nicht zu.

---

#### 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:

---

Clinical Study Report P040: Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Vital signs, body weight, and ECG findings (Sektion 12.4): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P040 zum Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" ergeben sich keine weiteren Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund einer unklaren Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" als hoch eingestuft.

---

Tabelle 4-113 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie P047

**A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Sitagliptin in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CSR Studie P047; wird im Modul 5 übermittelt	P047

**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:

Clinical Study Report P047; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning subject/patient to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P047 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo- oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der zufällig generierten Kitnummer. Die Gruppenteilung erfolgt durch eine Computer-generierte Zufallssequenz.

**1. 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:

---

Clinical Study Report P047; Method of assigning patients to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5).

---

### **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:

---

Clinical Study Report P047; Method of assigning patients to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5).

---

### **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:

---

Clinical Study Report P047; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning subject/patient to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P047 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der

---

Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die computergeneriert zufällig zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor und wurde erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P047; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning subject/patient to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P047 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer, die computergeneriert zufällig zugeordnet wurde. Das Randomisierungsschema zur Verblindung der Behandlungen lag beim Sponsor und wurde erst nach Beendigung der Studie und Schließung der Datenbank eröffnet.

---

## 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

*Beispiele zu a und b:*

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

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

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

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

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

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

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

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

Clinical Study Report P047; Efficacy and safety parameters (Sektion 9.5); Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Accounting for patients in the study (Sektion 10.1); Pharmacodynamic, Pharmacokinetic, Bioavailability, Immunogenicity, and/or Efficacy Evaluation and Results (Sektion 11); Safety evaluation (Sektion 12). Es liegen keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Die Anzahl der randomisierten Patienten und das Randomisierungsverhältnis entspricht der im Studienprotokoll vorgesehenen Patientenzahl. Alle berichteten Endpunkte waren bereits im Studienprotokoll vordefiniert. Eine Subgruppenanalyse wurde für den primären Endpunkt HbA1c und präspezifizierte Variablen vorgenommen.

---

#### 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:

Clinical Study Report P047: Prior and concomitant therapy (Sektion 9.4.6); Accounting for patients in the study (Sektion 10.1); Demographic and other patient/subject characteristics (Sektion 10.5): Es waren keine Interimanalysen geplant. Eine präspezifizierte Subgruppenanalyse wurde für den primären Endpunkt durchgeführt. Für alle Patienten war die erlaubte Begleitbehandlung einheitlich für beide Behandlungsarme geregelt. Der Patientenfluß war transparent und ist im Study Report dargestellt.

---

**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:

---

Aus den im Study Report P047 verfügbaren Angaben ergibt sich, daß die Studie eine randomisierte, doppel-blinde Studie war, mit verblindeten Behandlern und Patienten. Ein Verzerrungspotential auf Studienebene kann für die Endpunkte mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

---

**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: HbA1c (primärer Wirksamkeitsendpunkt)**

**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

---

Clinical Study Report P047; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning patients to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P047 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich des Endpunkts "HbA1c" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, entsprechend der Kitnummer wurde die Studienmedikation verblindet zugeordnet.

---

## 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:

---

Clinical Study Report P047; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for patients in the study (Sektion 10.1); Primary endpoint (Sektion 11.1): Der primäre Endpunkt "HbA1c" in der Studie P047 wurde für die FAS (full analysis set) Population bestimmt. Von insgesamt 206 randomisierten Patienten wurden 192 (93%) in der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigt. Die in der Analyse nicht berücksichtigten 14 Patienten sind nicht eindeutig charakterisiert, ihr Einfluss auf das Ergebnis kann nicht abgeschätzt werden. Die Umsetzung des ITT Prinzips wird als unklar eingestuft.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P047: Efficacy and safety parameters (Sektion 9.5); Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Pharmacodynamic, pharmacokinetic, bioavailability, immunogenicity, and/or efficacy evaluation and results (Sektion 11); Primary endpoint (Sektion 11.1): Die Studienmethode ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt HbA1c sind transparent dargestellt. Die verfügbaren Angaben erlauben

---

keine Einschätzung des Einflusses der in der Analyse nicht berücksichtigten 7% der Patienten auf das Ergebnis. Die Ergebnisunabhängigkeit der Berichterstattung wird als unklar eingestuft.

---

#### 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:

---

Clinical Study Report P047: Efficacy and safety parameters (Sektion 9.5); Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Pharmacodynamic, pharmacokinetic, bioavailability, immunogenicity, and/or efficacy evaluation and results (Sektion 11); Primary endpoint (Sektion 11.1): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P047 zum Endpunkt "HbA1c" ergeben sich keine Hinweise auf weitere Aspekte die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

---

#### 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:

---

Die im Studienreport P047 verfügbaren Angaben und unklare Umsetzung des ITT Prinzips führen unter Berücksichtigung der Punkte B.1 bis B.4 und der Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene eine Einstufung des Verzerrungspotentials des "HbA1c" als hoch.

---

## Endpunkt: Mortalität

### 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

---

Clinical Study Report P047; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning subject/patients to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P047 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich des Endpunkts "Gesamt mortalität" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen*

*Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

Clinical Study Report P047; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for patients in study (Sektion 10.1), Safety evaluation (Sektion 12), Brief summary of adverse experiences (Sektion 12.2.1); Deaths (Sektion 12.2.4.2): Für die Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit wurde die APaT (all patients as treated) Population berücksichtigt. Alle 206 randomisierten Patienten wurde in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde in Studie P047 für den patientenrelevanten Endpunkts "Gesamtmortalität" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P047; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for patients in study (Sektion 10.1), Safety evaluation (Sektion 12), Brief summary of adverse experiences (Sektion 12.2.1); Deaths (Sektion 12.2.4.2): Die Studienmethode ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt "Gesamtmortalität" sind tabellarisch transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts "Gesamtmortalität" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

#### 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:

---

Clinical Study Report P047; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for patients in study (Sektion 10.1), Safety evaluation (Sektion 12), Brief summary of adverse experiences (Sektion 12.2.1); Deaths (Sektion 12.2.4.2): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P047 zum Endpunkt "Gesamtmortalität" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

#### **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:

---

Die im Studienreport P047 verfügbaren Angaben erlauben unter Berücksichtigung der Punkte B.1 bis B.4 und der Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene eine Einstufung des Verzerrungspotentials des "Gesamt mortalität" als niedrig.

---

## Endpunkt: Symptomatische Hypoglykämien

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report P047; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning subject/patients to treatment groups (Sektion 9.4.3); Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P047 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-*

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

Clinical Study Report P047; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for patients in study (Sektion 10.1), Safety evaluation (Sektion 12), Brief summary of adverse experiences (Sektion 12.2.1); Adverse experiences of special interest (Sektion 12.2.6): Für die Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit wurde die APaT (all patients as treated)

---

Population berücksichtigt. Alle 206 randomisierten Patienten wurde in der Analyse des patientenrelevanten Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde für den patientenrelevanten Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P047; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for patients in study (Sektion 10.1), Safety evaluation (Sektion 12), Brief summary of adverse experiences (Sektion 12.2.1); Adverse experiences of special interest (Sektion 12.2.6): Die Studienmethode ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von allen randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

### 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:

Clinical Study Report P047: Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Safety evaluation (Sektion 8); Adverse experiences of special interest (Sektion 12.2.6): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P047 zum Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

### **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:

---

Die im Studienreport P047 verfügbaren Angaben erlauben, unter Berücksichtigung der Punkte B.1 bis B.4 und der Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene, eine Einstufung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" als niedrig.

---

### **Endpunkt: Schwere kardiovaskuläre Ereignisse**

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report P047; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning patient to treatment groups (Sektion 9.4.3), Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P047 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

## 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:

---

Clinical Study Report P047; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for patients in study (Sektion 10.1), Safety evaluation (Sektion 12); Serious adverse experiences (Sektion 12.2.4.1): Der Anteil "schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse" an den dokumentierten schweren unerwünschten Ereignissen im Studienreport P047 kann der Einzelaufstellung in Tabelle 12-10 entnommen werden. Die Einzelaufstellung erlaubt die Identifikation der "schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse" auf der Basis von allen randomisierten Patienten. Das ITT Prinzip wurde für den Endpunkt "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P047; Measurements assessed and timing of assessment (Sektion 9.5.1); Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7); Safety evaluation (Sektion 12); Serious adverse experiences (Sektion 12.2.4.1): Aufgrund der vollständigen Dokumentation aller schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, inklusive "schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse" ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich.

---

#### 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:

---

Die nachvollziehbare Dokumentation "schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse" in P047 schließt weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte aus.

---

#### 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:

---

Bedingt durch die vollständige und transparente Dokumentation "schwerwiegender unerwünschter Ereignisse" in P047 wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt als niedrig eingestuft.

---

#### Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Clinical Study Report P047; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning subject/patient to treatment groups (Sektion 9.4.3), Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P047 bei der der Sponsor, die Prüffärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "unerwünschte Ereignisse" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Plazebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

## 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:

---

Clinical Study Report P047; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for subject/patients in study (Sektion 10.1), Safety evaluation (Sektion 12): Alle randomisierten Patienten wurde in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde für den patientenrelevanten Endpunkts "unerwünschte Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P047; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for subject/patients in study

---

(Sektion 10.1), Safety evaluation (Sektion 12): Die Studienmethode ist im Studienbericht klar beschrieben, die Ergebnisse zum Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" sind transparent dargestellt. Die Berücksichtigung von 100% der randomisierten Patienten in der Analyse des Endpunkts "unerwünschte Ereignisse" lässt eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

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

z. B.

- relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen
- un plausible Angaben
- Anwendung inadäquater statistischer Verfahren

ja

nein

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

---

Clinical Study Report P047; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for subject/patients in study (Sektion 10.1), Safety evaluation (Sektion 12): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P047 zum Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" können weitere Aspekte mit Auswirkung auf das Verzerrungspotential ausgeschlossen werden. Die Berichterstattung der Ergebnisse ist plausibel, die statistischen Verfahren sind adäquat und die Angaben sind nachvollziehbar.

---

#### 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:

---

Das Verzerrungspotential für den patientenrelevanten Endpunkt "unerwünschte

---

Ereignisse" wird als niedrig eingestuft, die Einstufung erfolgt unter Berücksichtigung der vier vorausgegangenen endpunktspezifischen Punkte B1 bis B4 und dem Verzerrungspotential auf Studienebene.

---

## Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

### 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

---

Clinical Study Report P047; Overall study design and plan: description (Sektion 9.1); Method of assigning patient to treatment groups (Sektion 9.4.3), Study blinding (Sektion 9.4.5): Doppelblinde Studie P047 bei der der Sponsor, die Prüfarzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer bezüglich des patientenrelevanten Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" verblindet waren. Die Studienteilnehmer erhielten Placebo oder Sitagliptin-Kits, die Studienmedikation wurde entsprechend der Kitnummer verblindet zugeordnet.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten*

*entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

Clinical Study Report P047; Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for patients in the study (Sektion 10.1); Vital Signs, Other Physical Observations, and Special Examinations Related to Safety (Sektion 12.4): Von insgesamt 206 randomisierten Patienten wurden 127 (62%) in der Analyse des patientenrelevanten Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" berücksichtigt. Die nicht-berücksichtigten Patienten sind nicht eindeutig charakterisiert, ihr Einfluss auf das Ergebnis ist unklar. Die Umsetzung des ITT Prinzip wurde in Studie P047 für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" unklar umgesetzt.

---

### 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:

---

Clinical Study Report P047; Efficacy and safety parameters (Sektion 9.5); Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for patients in the study (Sektion 10.1); Vital Signs, Other Physical Observations, and Special Examinations Related to Safety (Sektion 12.4): In der Analyse des Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" wurden 62% der randomisierten Patienten berücksichtigt. Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung des Verzerrungspotential nicht zu.

---

#### 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:

---

Clinical Study Report P047; Efficacy and safety parameters (Sektion 9.5); Statistical methods planned in the protocol and determination of sample size (Sektion 9.7), Accounting for patients in the study (Sektion 10.1); Vital Signs, Other Physical Observations, and Special Examinations Related to Safety (Sektion 12.4): Auf der Basis der Angaben im Studienreport P047 zum Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" ergeben sich keine Anhaltspunkte für weitere Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

---

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

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch*

mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund einer unklaren Umsetzung des ITT-Prinzips wurde das Verzerrungspotential für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" als hoch eingestuft.

---

Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Garber

**Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Garber et al., 2002	Garber

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

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

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, multicentre study.

**1. 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:

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert enthält aber keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung.

---

### **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:

---

Die Publikation enthält keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung.

---

### **Für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

---

**3. Verblindung von Patienten und Behandlern****Patient**

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Publikation charakterisiert die Studie als doppel-blind, es sind aber keine ergänzenden Angaben zur Verblindung der Patienten verfügbar.

---

**Behandler bzw. Weiterbehandler**

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

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Publikation charakterisiert die Studie als doppel-blind, es sind aber keine ergänzenden Angaben zur Verblindung der Behandler, Weiterbehandler oder des Personals verfügbar.

---

#### 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:

---

Die Publikation enthält keine Anhaltspunkte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hinweisen.

---

## 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:

---

Aus der Publikation ergeben sich keine weiteren Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

---

**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:

---

Die in der Publikation verfügbaren Angaben definieren die Studie als eine randomisierte, doppel-blinde Studie mit verblindeten Behandlern und Patienten. Aufgrund unzureichender Angaben zur Randomisierung, Gruppenzuteilung und Allokation wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

---

**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: HbA1c (primärer Wirksamkeitsendpunkt)****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

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfarzte und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

---

**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 zugewiesene 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:

---

Für die Analyse der Wirksamkeits- und Sicherheits-Zielkriterien wurde die ITT Population herangezogen. Die Analyse des Endpunkts "HbA1c" berücksichtigt 800 Patienten von 806 randomisierten Patienten. Die Anzahl der nicht berücksichtigten Patienten ist <5%. Das ITT Prinzip ist adequat umgesetzt.

---

### 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:

---

99% aller randomisierten Patienten wurden in der ITT Analyse des primären Endpunkts "HbA1c" in der Studie berücksichtigt. Der Endpunkt war der prä-spezifizierte primäre Endpunkt der Studie. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

---

#### 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:

---

Es liegen keine Hinweise auf weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Ereignisse für den Endpunkt "HbA1c" vor. Die Berücksichtigung von 99% aller Patienten in der Analyse und Anwendung der ITT Methodik begründet das Fehlen weiterer Aspekte.

---

#### 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:

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

---

#### Endpunkt: Mortalität

##### 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

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfer und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

---

## 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:

---

Die Publikation verweist darauf, dass keine Todesfälle mit der aktiven Studienmedikation assoziiert waren. Die Bedeutung der Aussage ist unklar. Es liegen keine eindeutigen Angaben vor ob die Aussage sich auf Todesfälle in Zusammenhang mit der verabreichten Studienmedikation bezieht oder die Gesamtmortalität im Verlauf der Studie abbildet.

---

### 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:

---

Die Publikation erlaubt keine schlüssige Aussage hinsichtlich einer möglichen ergebnisabhängigen Berichterstattung des patientenrelevanten Endpunkts "Gesamtmortalität".

---

#### 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:

---

Für den Endpunkt "Gesamtmortalität" ergeben sich keine Hinweise auf weitere Aspekte die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

---

#### 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:

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung bzw. Umsetzung des ITT Prinzips führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

---

#### Endpunkt: Symptomatische Hypoglykämien

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfarzte und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

---

## 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 zugewiesene 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:

---

Die ITT Analyse der Sicherheits- und Verträglichkeits-Zielkriterien berücksichtigte 800 von 806 randomisierten Patienten (99%). Die Dokumentation symptomatischer hypoglykämischer Ereignisse erlaubt für alle Behandlungsarme die Unterscheidung der Gesamtzahl, schwerer hypoglykämischer Ereignisse und Ereignisse mit bestätigter Blutzuckermessung. Für den Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" wurde das ITT Prinzip adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich. Die ITT Analyse des Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" berücksichtigt 800 von 806 Patienten, die Häufigkeit symptomatischer hypoglykämischer Ereignisse wird für alle Behandlungsgruppen in der Publikation transparent dargestellt.

---

**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:

---

Auf der Basis der Publikation ergeben sich keine Anzeichen für weitere endpunktspezifische Aspekte, die das Verzerrungspotential für den Endpunkt "symptomatische Hypoglykämie" beeinflussen können.

---

**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:

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

---

## Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfer und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

---

### 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:

---

Die Publikation berichtet 69 unerwünschten Ereignissen von denen zwei als schwer eingestuft wurden und möglicherweise mit der Studienmedikation in Beziehung stehen. Die unerwünschten Ereignisse sind transparent für alle Behandlungsarme dargestellt, die ITT Analyse des Endpunkts berücksichtigt 800 von 806 randomisierten Patienten. Das ITT Prinzip wurde für den Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

99% der in die Studie randomisierten Patienten (800 von 806) wurden in der Analyse des patientenrelevanten Endpunkts "unerwünschte Ereignisse"

---

---

berücksichtigt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

---

#### 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:

---

Auf der Basis der Publikation werden weitere endpunktübergreifende Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten, als unwahrscheinlich eingestuft.

---

#### 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:

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

---

#### Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts

##### 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

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfer und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

---

## 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:

---

Die Publikation berichtet die "Veränderung des Körpergewichts" zwischen Studienbeginn und Woche 20 für alle fünf Behandlungsarme, Grundlage sind 800 von 806 Patienten die in der ITT Analyse berücksichtigt wurden. Das ITT Prinzip wurde für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

99% der in die Studie randomisierten Patienten (800 von 806) wurden in der Analyse des patientenrelevanten Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" berücksichtigt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

---

**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:

---

Auf der Basis der Publikation der Studie werden weitere endpunktübergreifende Aspekte als unwahrscheinlich eingestuft.

---

**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:

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

---

Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Hoffmann&Spengler

### **Efficacy of 24-Week Monotherapy With Acarbose, Glibenclamide, or Plazebo in NIDDM Patients**

#### **Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

<b>Genauere Benennung der Quelle</b>	<b>Kürzel</b>
Hoffmann & Spengler, 1995	Hoffmann & Spengler

#### **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:

---

Randomisierte dreiarmlige Studie.

---

#### **1. 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:

---

Die Randomisierungssequenz wurde elektronisch erzeugt (16 Blocks für je 6 Patienten), die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig.

---

### **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:

---

Die Publikation enthält keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung.

---

**Für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---



---

**3. Verblindung von Patienten und Behandlern****Patient**

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Publikation charakterisiert die Studie als doppel-blind, es sind keine ergänzenden Angaben zur Verblindung der Patienten verfügbar.

---

**Behandler bzw. Weiterbehandler**

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

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Publikation charakterisiert die Studie als doppel-blind, es sind aber keine ergänzenden Angaben zur Verblindung der Behandler, Weiterbehandler oder des Personals verfügbar.

---

#### 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:

---

Die Publikation enthält keine Anhaltspunkte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hinweisen.

---

## 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:

---

Aus der Publikation ergeben sich keine weiteren Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

---

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

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

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

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Aufgrund unzureichender Angaben zur Gruppenzuteilung und Allokation wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

---

### **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: HbA1c (primärer Wirksamkeitsendpunkt)****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

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfarzte und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

---

**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 zugewiesene 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:

---

"HbA1c" war definiert als ein sekundäres Wirksamkeits-Zielkriterium (die Veränderung des postprandialen Insulins war definiert als primäres Wirksamkeits-Kriterium). Die Fallzahlplanung ergab 96 Patienten (32 Patienten je Behandlungsgruppe); 96 Patienten wurden in der Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit und in der ITT Analyse berücksichtigt, jedoch nur 85 in der Analyse der Wirksamkeit (88%). Die Publikation erlaubt keine schlüssige Aussage bezüglich der Berücksichtigung der ITT Population in der Analyse des "HbA1c". Ebenso ist keine Aussage möglich bezüglich einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse durch die Nicht-Berücksichtigung von 11 Patienten in der Wirksamkeits-Analyse bzw. einer Begründung warum die Patienten nicht berücksichtigt wurde. Für den Endpunkt "HbA1c" ist die Umsetzung des ITT Prinzips unklar.

---

### 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:

---

Die Publikation erlaubt keine schlüssige Aussage hinsichtlich einer möglichen ergebnisunabhängigen oder ergebnisunabhängigen Berichterstattung des sekundären Endpunkts "HbA1c".

---

#### 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:

---

Auf der Basis der Publikation ergeben sich keine Anhaltspunkte für Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

---

#### 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:

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

---

## Endpunkt: Symptomatische Hypoglykämien

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfarzte und Personal verfügbar.

---

### 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:

---

Die Fallzahlplanung ergab 96 Patienten, 96 Patienten wurden in die Studie rekrutiert und waren Grundlage der Sicherheits- und Verträglichkeitsanalyse. Das ITT Prinzip wurde für den Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Die Berücksichtigung von allen 96 Patienten in die Analyse des patientenrelevanten Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" lassen eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich erscheinen.

---

#### 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:

---

In der Studie wurden in der Analyse des Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" berücksichtigt, der Endpunkt ist eindeutig definiert, die Ergebnisse und Einschränkungen sind transparent für alle Behandlungsgruppen dargestellt. Es gibt keine Anzeichen für sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

---

#### 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:

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

---

## Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfer und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

---

### 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:

---

Die Fallzahlplanung der Studie ergab 96 Patienten, 96 Patienten wurden in die Studie rekrutiert und waren Grundlage der Sicherheits- und Verträglichkeitsanalyse. Das ITT Prinzip wurde für den Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Aus der Publikation ergeben sich für den Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**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:

---

Aus der Publikation ergeben sich für den Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" keine Anzeichen für weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte .

---

**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:

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

---

Tabelle 4-116 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Johnston

### Advantages of $\alpha$ -Glucosidase Inhibition as Monotherapy in Elderly Type 2 Diabetic Patients

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Johnston et al., 1998	Johnston

#### 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:

---

Double-blind, randomized, placebo-controlled trial.

---

#### 1. 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:

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert, enthält aber keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und Zuteilung

---

### **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:

---

Die Publikation der Studie enthält keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung.

---

**Für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

---

**3. Verblindung von Patienten und Behandlern****Patient**

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Publikation charakterisiert die Studie als doppel-blind, es sind aber keine weitergehenden Angaben zur Verblindung der Patienten verfügbar

---

**Behandler bzw. Weiterbehandler**

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

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Publikation charakterisiert die Studie als doppel-blind, es sind aber keine weitergehenden Angaben zur Verblindung der Behandler, Weiterbehandler oder des Personals verfügbar.

---

#### 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:

---

Die Publikation enthält keine Anhaltspunkte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hinweisen.

---

## **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:

---

Aus der Publikation ergeben sich keine weiteren Anhaltspunkte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

---

**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:

---

Die in der Publikation verfügbaren Angaben definieren die Studie als eine randomisierte, doppel-blinde Studie mit verblindeten Behandlern und Patienten. Aufgrund unzureichender Angaben zur Randomisierung, Gruppenzuteilung und Allokation wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

---

**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: HbA1c (primärer Wirksamkeitsendpunkt)****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

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfarzte und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

---

**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 zugewiesene 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:

---

Die Veränderung des "HbA1c" war definiert als primäres Wirksamkeits-Zielkriteriums. Insgesamt wurden 411 Patienten in 4 Behandlungsarme randomisiert. Für die Analyse des primären Endpunkts wurden 364 Patienten berücksichtigt was 88,6% der randomisierten Patienten entspricht. Die nicht berücksichtigten Patienten sind nicht charakterisiert, ihre Auswirkung auf das Ergebnis sind nicht abschätzbar. Für den Endpunkt "HbA1c" ist die Umsetzung des ITT Prinzips unklar.

---

### 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:

---

Die Publikation erlaubt keine schlüssige Aussage hinsichtlich einer möglichen ergebnisabhängigen oder ergebnisunabhängigen Berichterstattung des primären

---

Endpunkts "HbA1c".

---

#### 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:

---

Auf der Basis der Publikation ergeben sich keine Hinweise auf weitere Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten

---

#### 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:

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

---

#### Endpunkt: Mortalität

##### 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

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfer und Personal verfügbar.

---

## 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:

---

Die Publikation enthält klare Angaben zum patientenrelevanten Endpunkt "Gesamtmortalität". Die Gesamtzahl der Todesfälle ist benannt und den einzelnen Behandlungsarmen zugeordnet, die Todesursache ist benannt.

---

### 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:

---

Die Publikation enthält klare Angaben zum patientenrelevanten Endpunkt "Gesamtmortalität". Die Gesamtzahl der Todesfälle ist benannt und den einzelnen Behandlungsarmen zugeordnet, die Todesursache ist benannt.

---

### 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:

---

Die Publikation enthält klare Angaben zum patientenrelevanten Endpunkt "Gesamtmortalität". Die Gesamtzahl der Todesfälle ist benannt und den einzelnen Behandlungsarmen zugeordnet, die Todesursache ist benannt. Weitere Aspekte die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten sind unwahrscheinlich.

---

### **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:

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

---

### **Endpunkt: Symptomatische Hypoglykämien**

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war. In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden,*

wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfer und Personal verfügbar.

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

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

---

411 Patienten wurden in die Studie randomisiert, alle randomisierten Patienten wurde in der Analyse der unerwünschten Ereignisse berücksichtigt. Die Häufigkeit hypoglykämischer Ereignisse ist für alle vier Behandlungsgruppen dargestellt. Das ITT Prinzip wurde für den Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" umgesetzt.

---

### 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:

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, die Analyse zum Endpunkt "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" erfolgte für alle randomisierte Patienten.

---

### 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:

---

Weitere Aspekte die das Verzerrungspotential des Endpunkts "symptomatische hypoglykämische Ereignisse" beeinflussen könnten sind nicht erkennbar.

---

### **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:

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

---

### **Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfarzte und Personal verfügbar.

---

## 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:

---

411 Patienten wurden in die Studie randomisiert, alle randomisierten Patienten wurde in der Analyse der "unerwünschten Ereignisse" berücksichtigt. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse ist nur für Ereignisse dargestellt, die für mindestens für einen Vergleich der Behandlungsgruppen ein signifikantes Ergebnis ergab. Es nicht klar ob die gezeigten Ereignisse bzw. Patienten mit Ereignissen der Gesamtzahl aller Ereignisse entspricht. Die Umsetzung des ITT Prinzips ist daher unklar.

---

### 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:

---

Die fehlende Gesamtzahl aller "unerwünschten Ereignisse" in der Publikation erlaubt es nicht, eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung auszuschließen.

---

### 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:

---

Aus der Publikation ergeben sich für den Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" keine weiteren Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

---

### **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:

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

---

### **Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts**

#### **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

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüffärzte und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

---

## 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:

---

In der Analyse des Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Aus der Publikation ergeben sich für den Endpunkt keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

### 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:

Aus der Publikation ergeben sich keine weiteren Aspekte die das Verzerrungspotential für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" beeinflussen könnten.

---

**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:

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

---

Tabelle 4-117 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Kovacevic

### Multicentric Clinical Trial to Assess Efficacy And Tolerability of Acarbose (BAY G 5421) in Comparison to Glibenclamide and Plazebo

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Kovačević et al., 1997	Kovacevic

#### 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. 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:**

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert, enthält aber keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung.

**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:**

---

Die Publikation der Studie enthält keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung

**Für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

**3. Verblindung von Patienten und Behandlern****Patient**

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**

---

Die Publikation charakterisiert die Studie als doppel-blind, es sind keine weitergehenden Angaben zur Verblindung der Patienten verfügbar

**Behandler bzw. Weiterbehandler**

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

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**

---

Die Publikation charakterisiert die Studie als doppel-blind, es sind keine weitergehenden Angaben zur Verblindung der Behandler, Weiterbehandler oder des Personals verfügbar

#### 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:**

---

Die Publikation enthält keine Anhaltspunkte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hinweisen.

**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:**

---

Aus der Publikation ergeben sich keine weiteren Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

**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:**

---

Die verfügbaren Angaben definieren die Studie als eine randomisierte, doppel-blinde Studie mit verblindeten Behandlern und Patienten. Aufgrund unvollständiger Angaben zur Randomisierung, Gruppenzuteilung und Allokation wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

**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: HbA1c (primärer Wirksamkeitsendpunkt)****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**

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfarzte und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

**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 zugewiesene 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:

---

Die Veränderung des "HbA1c" war definiert als primäres Wirksamkeits-Zielkriterium. Insgesamt wurden 102 Patienten in 3 Behandlungsarme eingeschlossen. Für die Analyse des primären Endpunkts wurden 97 Patienten berücksichtigt, was 95% der randomisierten Patienten entspricht. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

### 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:**

---

Aus der Publikation ergeben sich keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

**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:**

---

Auf der Basis der Publikation ergeben sich keine Anzeichen für weitere Aspekte die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten

**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:**

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

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

### **Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung**

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfarzte und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

## **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 zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrucher 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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

---

102 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Die Berichterstattung der "unerwünschten Ereignisse" in der Publikation "Kovacevic" berücksichtigt alle 102 Patienten. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

### 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:**

---

Aus der Publikation ergeben sich keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

### 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:**

---

In der Publikation lassen sich keine weiteren Aspekte erkennen, die das Verzerrungspotential des Endpunkts "unerwünschte Ereignisse" beeinflussen könnten

**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:**

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

Tabelle 4-118 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Schade

### **A Plazebo-Controlled, Randomized Study of Glimpiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus for whom Diet Therapy is Unsuccessful**

#### **Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

<b>Genauere Benennung der Quelle</b>	<b>Kürzel</b>
Schade et al., 1998	Schade

#### **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. 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:**

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert, enthält aber keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung

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

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:****2. Für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
  - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
  - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

Die Publikation enthält keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung.

**Für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

**3. Verblindung von Patienten und Behandlern****Patient**

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**

---

Die Publikation charakterisiert die Studie als doppel-blind, es sind keine ergänzenden Angaben zur Verblindung der Patienten verfügbar

**Behandler bzw. Weiterbehandler**

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

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**

---

Die Publikation charakterisiert die Studie als doppel-blind, es sind keine ergänzenden Angaben zur Verblindung der Behandler, Weiterbehandler oder des Personals verfügbar

**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:**

---

Die Publikation enthält keine Anhaltspunkte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hinweisen.

## **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:**

---

Aus der Publikation ergeben sich keine weiteren Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten

**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:**

---

Die in der Publikation verfügbaren Angaben definieren die Studie als eine randomisierte, doppel-blinde Studie mit verblindeten Behandlern und Patienten. Aufgrund unzureichender Angaben zur Randomisierung, Gruppenzuteilung und Allokation wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

**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: HbA1c (primärer Wirksamkeitsendpunkt)****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**

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfarzte und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

**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 zugewiesene 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:

---

"HbA1c" war definiert als ein primäres Wirksamkeits-Zielkriterium (gemeinsam mit der Veränderung des FPG und PPG, 2h Wert). In der Studie wurde 249 Patienten behandelt, 123 mit Glimepirid und 126 mit Plazebo. In der Analyse des "HbA1c" wurden 203 Patienten (82%) berücksichtigt. Die Studie erlaubt keine Aussage bezüglich des Einflusses der nicht-berücksichtigten Patienten auf das Ergebnis, die nicht-berücksichtigten Patienten sind nicht charakterisiert. Weiterhin erlaubt die Publikation keine Aussage bezüglich der Berücksichtigung der ITT Population in der Analyse des "HbA1c".

### 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:

Die Publikation erlaubt keine schlüssige Aussage hinsichtlich einer möglichen ergebnisunabhängigen oder ergebnisabhängigen Berichterstattung des sekundären Endpunkts "HbA1c".

#### 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:**

---

Auf der Basis der Publikation ergeben sich keine weiteren Aspekte die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten

#### **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:**

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

**Endpunkt: Symptomatische Hypoglykämien****1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung**

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfer und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

**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:

---

Die Berichterstattung der Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten in der Publikation, inklusive "symptomatische Hypoglykämien", erfolgte für alle 249 Patienten die Studienmedikation erhielten. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

### 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:**

---

In der Publikation ergeben sich für den Endpunkt "symptomatische Hypoglykämien" keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

#### 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:**

---

Die Berichtigung von symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen ergibt keine weiteren Aspekte, die das Verzerrungspotential der beeinflussen könnten.

#### 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:**

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

#### Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

##### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

### **Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung**

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfarzte und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

## **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 zugewiesene Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrucher 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 Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

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

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

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

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

---

Die Berichterstattung der Sicherheits- und Verträglichkeitsdaten in der Publikation inklusive "unerwünschte Ereignisse", erfolgte für alle 249 Patienten die Studienmedikation erhielten. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

### 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:**

---

In der Publikation ergeben sich für den Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung

### 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:**

---

Auf der Basis der Publikation der Studie ergeben sich keine Hinweise für weitere, das Verzerrungspotential beeinflussende Aspekte.

**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:**

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

---

**Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts**

**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

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfer und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

---

## 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:

---

In der Analyse des Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" wurden 122 von 126 randomisierten Plazebo-Patienten bzw. 119 von 123 randomisierten Glimpepid-Patienten berücksichtigt (SPC (US) AMARYL). Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

---

### 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:

---

Aus der Publikation bzw. dem SPC ergeben sich für den Endpunkt keine Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

### 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:

---

Aus der Publikation ergeben sich keine weiteren Aspekte die das Verzerrungspotential für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" beeinflussen könnten.

---

**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:

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

---

Tabelle 4-119 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie Segal

**The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

<b>Genauere Benennung der Quelle</b>	<b>Kürzel</b>
Segal et al., 1997	Segal

**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:**

Die Publikation charakterisiert die Studie als multizentrische, randomisierte doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie. Fehlende Angaben zur Randomisierung und Allokation erlauben keine schlüssige Einordnung als randomisierte Studie.

**1. 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:**

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert, enthält aber keine Angaben zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und Zuteilung

### **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:**

---

Die Publikation der Studie enthält keine Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung.

**Für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

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

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

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

---

**3. Verblindung von Patienten und Behandlern****Patient**

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**

---

Die Publikation charakterisiert die Studie als doppel-blind, es sind keine weitergehenden Angaben zur Verblindung der Patienten verfügbar

**Behandler bzw. Weiterbehandler**

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

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**

---

Die Publikation charakterisiert die Studie als doppel-blind, es sind keine weitergehenden Angaben zur Verblindung der Behandler, Weiterbehandler oder des Personals verfügbar

**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:**

---

Die Publikation enthält keine Anhaltspunkte, die auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hinweisen.

##### **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:**

---

Aus der Publikation ergeben sich keine weiteren Anhaltspunkte, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten

**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:**

---

Die in der Publikation verfügbaren Angaben definieren die Studie als eine randomisierte, doppel-blinde Studie mit verblindeten Behandlern und Patienten. Aufgrund unzureichender Angaben zur Randomisierung, Gruppenzuteilung und Allokation wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft.

**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: HbA1c (primärer Wirksamkeitsendpunkt)****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**

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfarzte und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

**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 zugewiesene 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:

---

In der Publikation war die Veränderung des "HbA1c" definiert als primäres Wirksamkeits-Zielkriteriums. Insgesamt wurden 119 Patienten in drei Behandlungsarme randomisiert. Es sind keine Angaben verfügbar zur Anzahl Patienten, die bei der Analyse des primären Endpunkts "HbA1c" berücksichtigt wurden. Für den Endpunkt "HbA1c" ist die Umsetzung des ITT Prinzips unklar.

### 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:**

---

Die Publikation erlaubt keine schlüssige Aussage hinsichtlich einer möglichen ergebnisabhängigen oder ergebnisunabhängigen Berichterstattung des primären Endpunkts "HbA1c"

**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:**

---

Auf der Basis der Publikation ergeben sich keine weiteren Aspekte, die das Verzerrungspotential für den Endpunkt HbA1c beeinflussen könnten.

**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:**

---

Die in der Publikation verfügbaren Angaben definieren die Studie als eine randomisierte, doppel-blinde Studie mit verblindeten Behandlern und Patienten. Aufgrund unvollständiger Angaben zur Randomisierung, Gruppenteilung und Allokation wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingestuft. Daraus folgt ein ebenfalls hohes Verzerrungspotential für den Endpunkt "HbA1c"

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse****5. 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**

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfer und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

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

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

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

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

---

"Unerwünschte Ereignisse" wurden in der Publikation für alle 186 eingeschlossenen Patienten berichtet. Das ITT Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

## 7. 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:**

---

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich, die Analyse zum Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" in der Publikation erfolgte für alle eingeschlossenen Patienten.

## 8. 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:**

---

Weitere Aspekte die das Verzerrungspotential des Endpunkts "unerwünschte Ereignisse" beeinflussen könnten sind nicht erkennbar

**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:**

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.

**Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts**

**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**

---

Die Publikation beschreibt die Studie als randomisiert und doppel-blind. Es sind keine weiteren erläuternden Angaben zur Verblindung der Patienten, Prüfer und Personal und zur Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Zuteilung verfügbar.

## 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:

---

Die Patientenpopulation auf die sich die Aussagen zum Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" in der Publikation beziehen sind nicht eindeutig definiert. Die Umsetzung des ITT Prinzips wird als unklar eingestuft.

### 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:

---

Ein eingeschränkte Berichterstattung des Endpunkts "Veränderung des Körpergewichts" in der Publikation lässt eine Einschätzung nicht zu.

### 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:

In der Publikation sind zum Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" keine weiteren Aspekte erkennbar, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

**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:**

---

Eine Einstufung des Verzerrungspotentials auf Studienebene als hoch und eine unklare Verblindung der Endpunkterhebung führen zu einer Einordnung des Endpunkts als möglicherweise verzerrt.