

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1-4

Ergänzung
zu den am 26.03.2013
eingereichten Dossierunterlagen

Stand: 03.05.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	2
Module 1-4	3
Verweise auf Modul 5	3
Modul 2	14
Abschnitt 2.2.3. Zulassungsstatus international	14
Modul 4A	22
Abschnitt 4.3.1.1.3. Korrigendum Recherchedatum	22
Abschnitt 4.3.1.3. Ergebniszusammenfassung.....	24
Abschnitt 4.3.2.1.3. Indirekter Vergleich - Einzelstudienresultatsergänzung.....	25
Anhang 4-E. Liste der laufenden Studien.....	34
Anhang 4-F. Flow-Chart zum Patientenfluss (Studie P251)	38
Modul 4B	39
Abschnitt 4.3.1.2. Ergebniszusammenfassung	39
Abschnitt 4.3.1.3.1.4. Korrigendum Tabelle 4-26 Veränderung des Körpergewichts	39
Anhang 4-D. Liste der abgebrochenen Studien.....	40
Anhang 4-E. Liste der laufenden Studien.....	41
Modul 4C	42
Abschnitt 4.3.2.1. Leertabellenbestätigung	42
Anhang 4-D. Leertabellenbestätigung.....	44
Modul 4D	45
Abschnitt 4.2.3.2. Stand der bibliografischen Recherche	45
Abschnitt 4.3.1.1. Leertabellenbestätigung	45
Abschnitt 4.3.2.1.1. Leertabellenbestätigung	47
Anhang 4-D. Leertabellenbestätigung.....	48
Modul 4E	49
Abschnitt 4.2.5.4. Begründung auf den Verzicht von Sensitivitätsanalysen.....	49
Anhang 4-D. Leertabellenbestätigung.....	49
Anhang 4-E. Liste der laufenden Studien.....	51

Module 1-4**Verweise auf Modul 5****G-BA Prüfvermerk**

Alle Methoden, Datenanalysen und Ergebnisse sind zusammenfassend in den Modulen 1-4 zu beschreiben. Verweise auf Modul 5 sind nicht ausreichend.

Ergänzung MSD

Modul 1 - Seite 60

Modul 3A - Seite 26

Modul 3B - Seite 24

Modul 4A - Seite 37

Modul 4B - Seiten 19 , 40 und 142

An den o. g. Stellen wird auf eine unpublizierte systematische Übersichtsarbeit in Modul 5 verwiesen, welche die Evidenzlage zur absoluten kardiovaskulären Sicherheit von Sulfonylharnstoffen (alleine oder in Kombination mit Metformin) bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus im Vergleich zu Placebo, Diät oder Bewegung nach den Kriterien der Centre for Reviews and Dissemination's Guidance for Undertaking Reviews in Health Care (http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf) sowie des Cochrane Handbuchs (www.cochrane-handbook.org) untersucht.

Methoden und Ergebnisse:

Eingeschlossen wurden randomisierte Studien (publiziert und unpubliziert) mit einer Mindeststudiendauer von einem Jahr ohne Sprach- oder Zeitbeschränkung.

- Medline: 1946 bis März (Woche 4) 2012 (OvidSP)
- Medline In-Process Citations & Daily Update bis 4. April 2012 (OvidSP)
- Embase: 1980 bis 13. Kalenderwoche 2012 (OvidSP)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) Cochrane Library Issue 3: 2012 (Wiley)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Cochrane Library Issue 3: 2012 (Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) Cochrane Library Issue 1: 2012 (Wiley)
- Health Technology Assessment Database (HTA) Cochrane Library Issue 1: 2012 (Wiley)

- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) Cochrane Library Issue 1: 2012 (Wiley)
- NIH ClinicalTrials.gov bis 5. April 2012 (Internet)
- Current Controlled Trials bis 4. April 2012 (Internet)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) bis 4. April 2012 (Internet) <http://www.who.int/ictrp/en/>

Das nachfolgende Diagramm weist 6412 Treffer aus. Nach Eliminieren von Dubletten (n=822) und Abstracts (n=5567) erschienen 33 Volltexte potenziell relevant. Aus den im Diagramm genannten Gründen wurden n=29 Volltexte eliminiert.

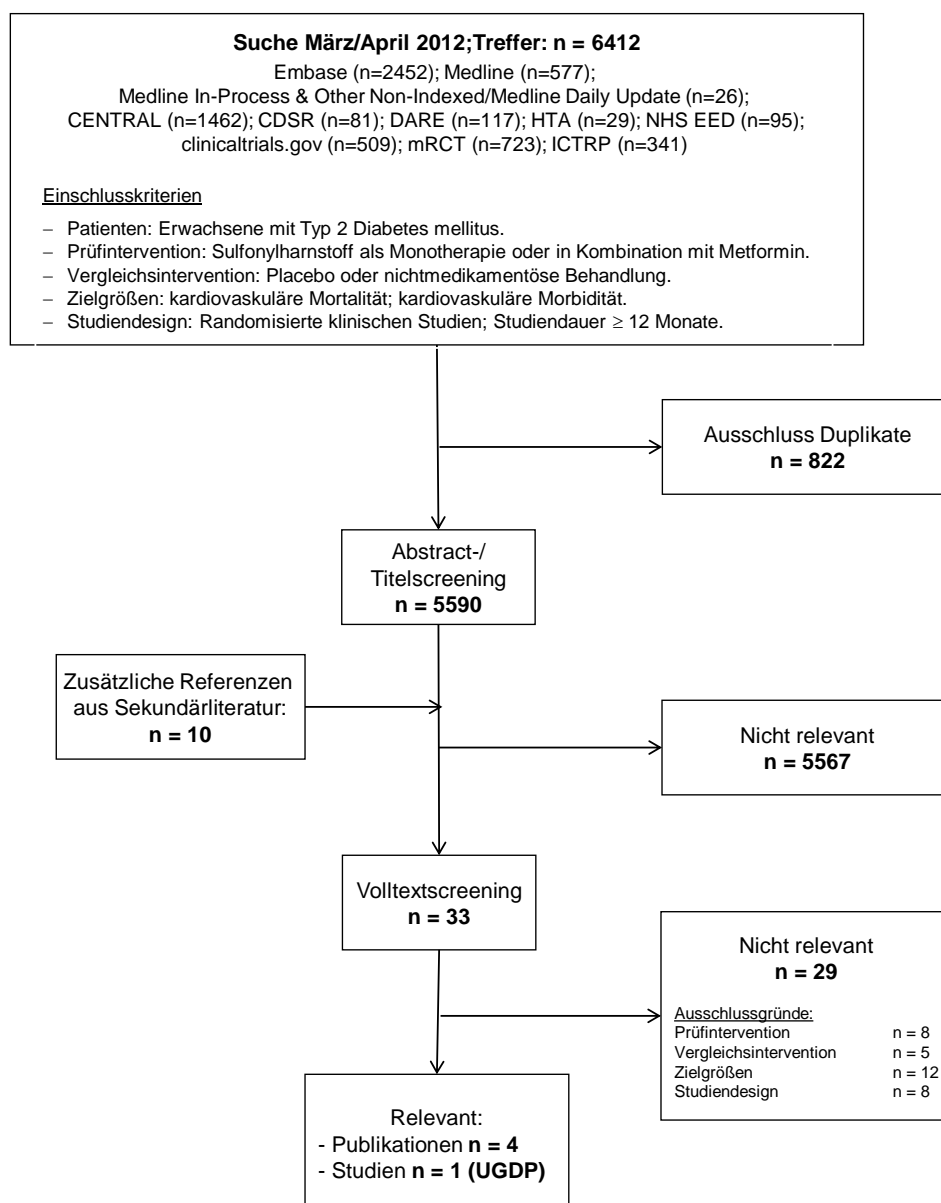


Abbildung: Randomisierte Studien zur absoluten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität von Sulfonylharnstoff bzw. Metformin plus Sulfonylharnstoff - Flussdiagramm der systematischen Recherche in Literaturdatenbanken und Studienregister

Alle vier verbleibenden Publikationen beziehen sich auf die University Group Diabetes Program (UGDP) Studie (Meinert et al., 1970), In dieser Studie reichten nur 409 Patienten aus, um eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo nachzuweisen (10 vs. 0 Ereignisse, Peto-OR=7.8, 95%-KI 2.2-27.2, p=0.001, number-needed-to-harm (NNH)=21 über 5-8 Jahre). Dieses Schadenssignal wurde weder für Tolbutamid noch für andere Sulfonylharnstoffe je konfirmatorisch widerlegt.

Ergänzung MSD

Modul 3A – Seiten 62 und 63

Modul 3B – Seiten 45 und 46

Modul 3C - Seiten 32 und 33

Modul 3D - Seiten 33 und 34

Modul 3E - Seite 35

An den o. g. Stellen wird auf die Dokumentation der Kostenermittlung für Blutzuckermessgeräte, Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Insulinpens und Pen-Nadeln in Modul 5 verwiesen.

Methoden und Ergebnisse:

Für die Ermittlung der Kosten wurden alle im Februar 2013 in der Lauer Taxe gelisteten Blutzuckermessgeräte selektiert und in Modul 5 hinterlegt. Für Blutzuckermessgeräte sieht diese Liste exemplarisch wie folgt aus:

FNZ	Auftrags-Nr.	Arbeitsblatt	WMS-Info	WPK	ATK	DRP	Manch	Entl.	ENG	AndAnfKv	AnfAnfZtp	Rel.WPStp	APU	HAP	HR Geh.	Tab.-Eck	Tab.-Kilom.	Tab.-Vollm.	Tab.-Vollm.	Tab.-Vollm.	Vollm.	PKB	Merkmal	Produktions	
15407	15012012	A10 Endkoeff. Messystem mggl	Knoke-T&T-Vertrie	1	VDCM	1	SE	Alpa 1 Diagnostik Vertrieb	0	Koalitions-L.	11,00	0,00	11,00	0,00	11,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15407	15012012	A10 Endkoeff. Messystem mggl	Knoke-T&T-Vertrie	1	VDCM	1	SE	Alpa 1 Diagnostik Vertrieb	0	Koalitions-L.	11,00	0,00	11,00	0,00	11,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15407	15012012	A10 Endkoeff. Messystem mggl	Knoke-T&T-Vertrie	1	VDCM	1	SE	Alpa 1 Diagnostik Vertrieb	0	Koalitions-L.	11,00	0,00	11,00	0,00	11,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15407	15012012	A10 Endkoeff. Messystem mggl	Knoke-T&T-Vertrie	1	VDCM	1	SE	Alpa 1 Diagnostik Vertrieb	0	Koalitions-L.	11,00	0,00	11,00	0,00	11,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
15407	15012012	A10 Endkoeff. Messystem mggl	Knoke-T&T-Vertrie	1	VDCM	1	SE	Alpa 1 Diagnostik Vertrieb	0	Koalitions-L.	11,00	0,00	11,00	0,00	11,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Table with columns for code, date, product name, manufacturer, and various numerical values. Includes entries like PURA PC, SMART Care, STADA, TERMO, UNGETH, WELLEN, and ZUCKERHOFER.

Für die Berechnung des Durchschnittspreises wurden sodann alle relevanten Treffer ebenfalls in Modul 5 hinterlegt. Für Blutzuckermessgeräte sieht diese zweite Liste exemplarisch wie folgt aus:

Table with columns for drug name, date, company, and various numerical data points. Includes entries like 'WELLON CALLA', 'TERUMO FINETOCH', 'BOSFOR', etc.

Querschnittlicher Preisvergleich

In Modul 5 wurden die Recherche für Blutzuckermessgeräte, Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Insulinpens und Pen-Nadeln abschließend mit Hilfe von Flussdiagrammen transparent dargestellt.

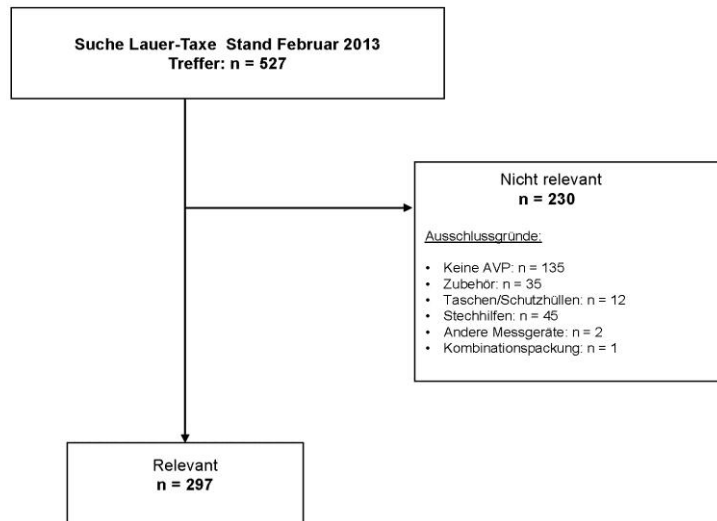


Abbildung: Dokumentation des Selektionsprozesses von in der Lauer Taxe gelisteten Blutzuckermessgeräten für die Berechnung des Durchschnittspreises

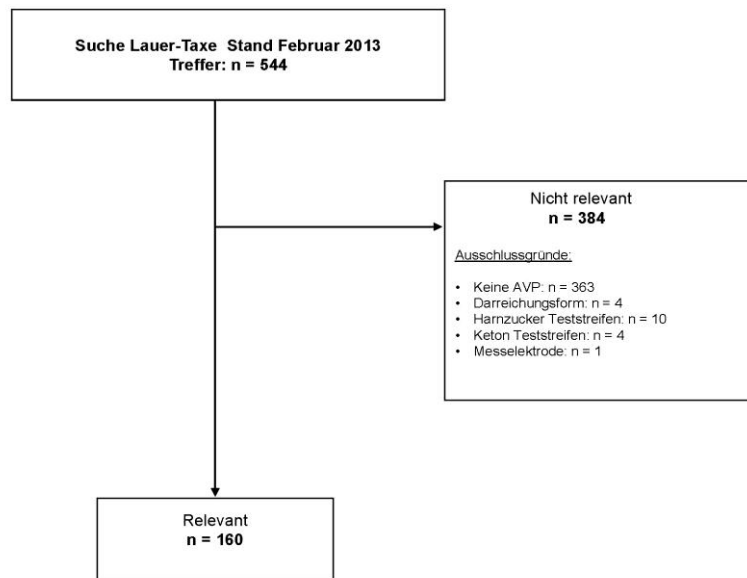


Abbildung: Dokumentation des Selektionsprozesses von in der Lauer Taxe gelisteten Blutzuckerteststreifen für die Berechnung des Durchschnittspreises

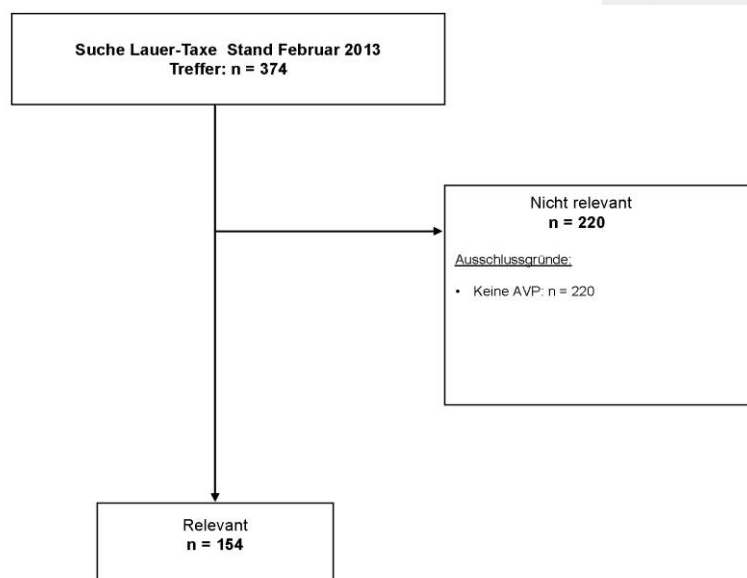


Abbildung: Dokumentation des Selektionsprozesses von in der Lauer Taxe gelisteten Lanzetten für die Berechnung des Durchschnittspreises

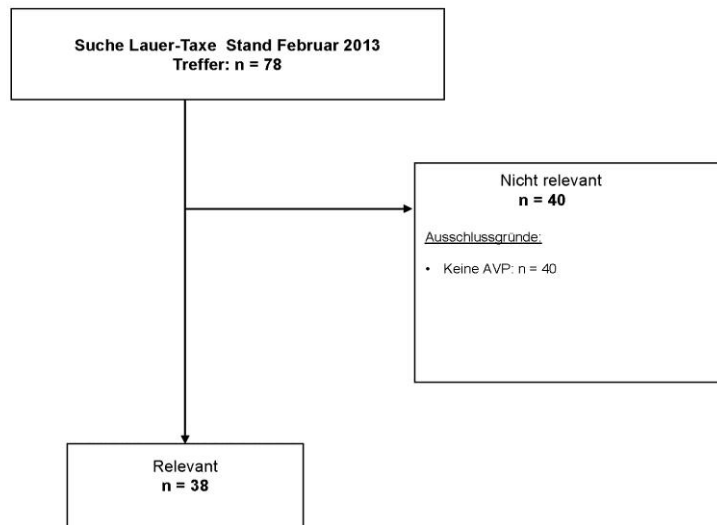


Abbildung: Dokumentation des Selektionsprozesses von in der Lauer Taxe gelisteten Insulinpens für die Berechnung des Durchschnittspreises

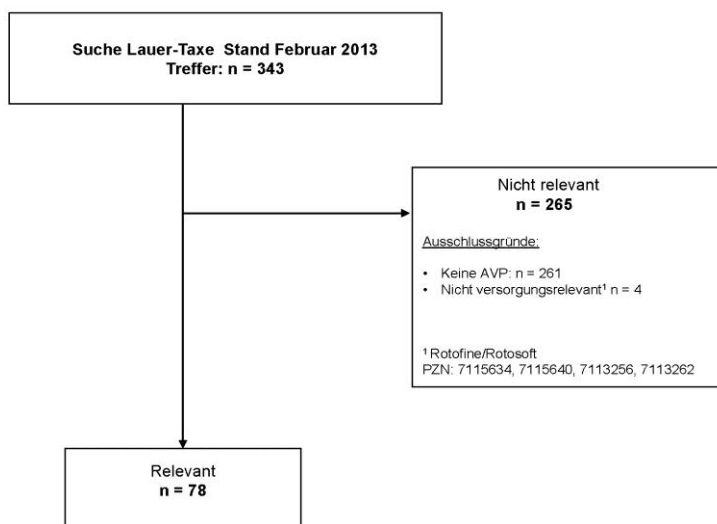


Abbildung: Dokumentation des Selektionsprozesses von in der Lauer Taxe gelisteten Pen-Nadeln und Kanülen für die Berechnung des Durchschnittspreises

Ergänzung MSD

Modul 4A – Seite 46

Zur Gewährleistung einer maximalen Transparenz und Nachvollziehbarkeit der indirekten Vergleiche erfolgten die Berechnungen in einem Tabellenkalkulationsprogramm (Microsoft Excel 2010, Modul 5). 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. Der Code mit allen Berechnungen ist physischer Bestandteil des interaktiven Tabellenkalkulationsprogramms (Modul 5).

Modul 2**Abschnitt 2.2.3. Zulassungsstatus international****Ergänzung MSD**

Modul 2 - Seite 80:

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
Benin	<p>For patients with type 2 diabetes mellitus, Januvia is indicated to improve glycaemic control:</p> <p>as monotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> - in patients inadequately controlled by diet and exercise alone and for whom metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance. <p>as dual oral therapy in combination with</p> <ul style="list-style-type: none"> - metformin when diet and exercise plus metformin alone do not provide adequate glycaemic control. - a sulphonylurea when diet and exercise plus maximal tolerated dose of a sulphonylurea alone do not provide adequate glycaemic control and when metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance. - a peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) agonist (i.e. a thiazolidinedione) when use of a PPARγ agonist is appropriate and when diet and exercise plus the PPARγ agonist alone do not provide adequate glycaemic control. <p>as triple oral therapy in combination with</p> <ul style="list-style-type: none"> - a sulphonylurea and metformin when diet and exercise plus dual therapy with these agents do not provide adequate glycaemic control. - a PPARγ agonist and metformin when use of a PPARγ agonist is appropriate and when diet and exercise plus dual therapy with these agents do not provide adequate glycaemic control. <p>Januvia is also indicated as add-on to insulin (with or without metformin) when diet and exercise plus stable dose of insulin do not provide adequate glycaemic control.</p>	08-Nov-12	<p>A</p> <p>B</p> <p>C</p> <p>D</p> <p>E</p>
Canada	<p><u>Monotherapy</u></p> <p>JANUVIA® (sitagliptin) is indicated</p>	14-Dec-07	A

	<p>as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adult patients with type 2 diabetes mellitus and for whom metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance.</p> <p><u>Combination with Metformin</u> JANUVIA® is indicated in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise, plus metformin do not provide adequate glycemic control.</p> <p><u>Combination with Metformin and a Sulfonylurea</u> JANUVIA® is indicated in combination with metformin and a sulfonylurea in adult patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise, and dual therapy with these agents, do not provide adequate glycemic control.</p> <p><u>Combination with Insulin</u> JANUVIA® is indicated as add-on combination therapy with premixed or long/intermediate acting insulin (with or without metformin) in adult patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control when diet and exercise, and therapy with premixed or long/intermediate acting insulin (with or without metformin) do not provide adequate glycemic control.</p> <p>In combination with pioglitazone in adult patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise, plus pioglitazone do not provide adequate glycemic control.</p> <p>In combination with metformin and pioglitazone in adult patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise, and dual therapy with these agents, do not provide adequate glycemic control.</p>		<p>B</p> <p>D</p> <p>E</p>
Croatia	<p>For patients with type 2 diabetes mellitus, JANUVIA is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> - to improve glycaemic control in combination with metformin alone when diet and exercise plus metformin alone do not provide adequate glycaemic control. 	2-Jul-08	B

	<ul style="list-style-type: none"> - to improve glycaemic control in combination with a sulphonylurea when diet and exercise plus maximal tolerated dose of a sulphonylurea alone do not provide adequate glycaemic control and when metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance. - to improve glycaemic control in combination with a sulphonylurea and metformin when diet and exercise plus dual therapy with these agents do not provide adequate glycaemic control. <p>For patients with type 2 diabetes mellitus in whom use of a PPARγ agonist (i.e. a thiazolidinedione) is appropriate, JANUVIA is indicated: in combination with the PPARγ agonist when diet and exercise plus the PPARγ agonist alone do not provide adequate glycaemic control.</p> <p>Januvia is also indicated as add-on to insulin (with or without metformin) when diet and exercise plus stable dose of insulin do not provide adequate glycaemic control.</p>		<p>C</p> <p>D</p> <p>E</p>
Ivory Coast	<p>For patients with type 2 diabetes mellitus, Januvia is indicated to improve glycaemic control:</p> <p>as monotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • in patients inadequately controlled by diet and exercise alone and for whom metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance. <p>as dual oral therapy in combination with</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformin when diet and exercise plus metformin alone do not provide adequate glycaemic control. • a sulphonylurea when diet and exercise plus maximal tolerated dose of a sulphonylurea alone do not provide adequate glycaemic control and when metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance. • a peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) agonist (i.e. a thiazolidinedione) when use of a PPARγ agonist is appropriate and when diet and exercise plus the PPARγ agonist alone do not provide 	30-Jan-13	<p>A</p> <p>B</p> <p>C</p>

	<p>adequate glycaemic control, as triple oral therapy in combination with</p> <ul style="list-style-type: none"> • a sulphonylurea and metformin when diet and exercise plus dual therapy with these agents do not provide adequate glycaemic control. • a PPARγ agonist and metformin when use of a PPARγ agonist is appropriate and when diet and exercise plus dual therapy with these agents do not provide adequate glycaemic control. <p>Januvia is also indicated as add-on to insulin (with or without metformin) when diet and exercise plus stable dose of insulin do not provide adequate glycaemic control.</p>		<p>D</p> <p>E</p>
Swaziland	<p><u>Monotherapy</u> JANUVIA is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in adult patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <p><u>Combination Therapy</u> JANUVIA is also indicated in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control in combination with metformin or a PPARγ agonist (e.g., thiazolidinedione) when diet and exercise, plus the single agent do not provide adequate glycaemic control.</p> <p>The combination of sitagliptin and sulphonylureas has not been adequately studied.</p>	Not known	<p>A</p> <p>B</p>
Tajikistan	<p><u>Monotherapy</u> JANUVIA is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <p><u>Combination with Metformin</u> JANUVIA is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control in combination with metformin as initial therapy or when the single agent alone, with diet and exercise, does not provide adequate glycemic control.</p> <p><u>Combination with a Sulfonylurea</u> JANUVIA is indicated in patients with</p>	31-Jul-12	<p>A</p> <p>B</p>

	<p>type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control in combination with a sulfonylurea when treatment with the single agent alone, with diet and exercise, does not provide adequate glycemic control.</p> <p><u>Combination with a PPARγ agonist</u></p> <p>JANUVIA is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control in combination with a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) as initial therapy or when the single agent alone, with diet and exercise, does not provide adequate glycemic control.</p> <p><u>Combination with Metformin and a Sulfonylurea</u></p> <p>JANUVIA is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control in combination with metformin and a sulfonylurea when dual therapy with these agents, with diet and exercise, does not provide adequate glycemic control.</p> <p><u>Combination with Metformin and a PPARγ agonist</u></p> <p>JANUVIA is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control in combination with metformin and a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) when dual therapy with these agents, with diet and exercise, does not provide adequate glycemic control.</p> <p><u>Combination with Insulin</u></p> <p>JANUVIA is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in combination with insulin (with or without metformin).</p>		<p>C</p> <p>D</p> <p>E</p>
Thailand	<p><u>Monotherapy</u></p> <p>JANUVIA is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus.</p> <p><u>Combination with Metformin</u></p> <p>JANUVIA is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control in combination with metformin as initial therapy or when the single agent alone, with diet and exercise, does not provide adequate glycemic control.</p> <p><u>Combination with a Sulfonylurea</u></p>	26-Nov-07	<p>A</p> <p>B</p>

	<p>JANUVIA is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control in combination with a sulfonylurea when treatment with the single agent alone, with diet and exercise, does not provide adequate glycemic control.</p> <p><u>Combination with a PPARγ agonist</u></p> <p>JANUVIA is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control in combination with a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) as initial therapy or when the single agent alone, with diet and exercise, does not provide adequate glycemic control.</p> <p><u>Combination with Metformin and a Sulfonylurea</u></p> <p>JANUVIA is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control in combination with metformin and a sulfonylurea when dual therapy with these agents, with diet and exercise, does not provide adequate glycemic control.</p> <p><u>Combination with Metformin and a PPARγ agonist</u></p> <p>JANUVIA is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control in combination with metformin and a PPARγ agonist (i.e., thiazolidinediones) when dual therapy with these agents, with diet and exercise, does not provide adequate glycemic control.</p> <p><u>Combination with Insulin</u></p> <p>JANUVIA is indicated in patients with type 2 diabetes mellitus as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in combination with insulin (with or without metformin).</p>		<p>C</p> <p>D</p> <p>E</p>
Togo	<p>For patients with type 2 diabetes mellitus, Januvia is indicated to improve glycaemic control:</p> <p>as monotherapy</p> <ul style="list-style-type: none"> • in patients inadequately controlled by diet and exercise alone and for whom metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance. <p>as dual oral therapy in combination with</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformin when diet and exercise plus metformin alone do not provide adequate glycaemic control. 	03-Feb-12	<p>A</p> <p>B</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • a sulphonylurea when diet and exercise plus maximal tolerated dose of a sulphonylurea alone do not provide adequate glycaemic control and when metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance. • a peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) agonist (i.e. a thiazolidinedione) when use of a PPARγ agonist is appropriate and when diet and exercise plus the PPARγ agonist alone do not provide adequate glycaemic control. <p>as triple oral therapy in combination with</p> <ul style="list-style-type: none"> • a sulphonylurea and metformin when diet and exercise plus dual therapy with these agents do not provide adequate glycaemic control. • a PPARγ agonist and metformin when use of a PPARγ agonist is appropriate and when diet and exercise plus dual therapy with these agents do not provide adequate glycaemic control. <p>Januvia is also indicated as add-on to insulin (with or without metformin) when diet and exercise plus stable dose of insulin do not provide adequate glycaemic control.</p>		<p>C</p> <p>D</p> <p>E</p>
Yemen	JANUVIA is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus	09-Feb-09	N/A
a: Angabe der Kodierung Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Modul 4A**Abschnitt 4.3.1.1.3. Korrigendum Recherchedatum****G-BA Prüfvermerk**

Ein Teil der Bibliografischen Literaturrecherchen und Suchen in Studienregistern in Ihrem Dossier hat einen Stand, der älter als 3 Monate ist. Diese Recherchen sind zu aktualisieren und aktualisierte Unterlagen nachzureichen.

Korrigendum MSD

Modul 4A - Seite 64 und Seite 66:

Korrektes Suchdatum ist der 01.02.2013.

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^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.^b)
P010	clinicaltrials.gov http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00482079?term=NCT00482079&rank=1	ja	ja
P251	clinicaltrials.gov http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189890?term=NCT01189890&rank=1	ja	nein
P063	clinicaltrials.gov http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509262?term=sitagliptin+AND+Glipizide&rank=1	ja	ja
P073	clinicaltrials.gov http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509236?term=sitagliptin+AND+Glipizide&rank=2	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: 01.02.2013

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Plazebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
P010 (12 Wochen)	ja	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	clinicaltrials.gov http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00482079?term=NCT00482079&rank=1	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)	clinicaltrials.gov http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01189890?term=NCT01189890&rank=1	nein
P063	ja	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	clinicaltrials.gov http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509262?term=Sitagliptin+AND+Glipizide&rank=1	▪ ja Arjona Ferreira et al. 2012
P073	ja	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	clinicaltrials.gov http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00509236?term=Sitagliptin+AND+Glipizide&rank=2	▪ 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: 01.02.2013						

Abschnitt 4.3.1.3. Ergebniszusammenfassung

G-BA Prüfvermerk

Unter den Forest-Plots in den Abschnitten 4.3.1.3.1.3 und 4.3.1.3.1.5 fehlt jeweils die entsprechend der Formatvorlage geforderten zusammenfassenden Beschreibungen der Ergebnisse der Meta-Analysen. Die zusammenfassenden Beschreibungen sind nachzureichen.

Ergänzung MSD

Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.3. – Seiten 100 bis 101

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

Abbildung 4-8

Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt für den Endpunkt „Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/dl)“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten Sitagliptin bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker unzureichend senken (Peto-OR 0,25; 95%-KI [0,17; 0,38]; $p < 0,001$).

Abbildung 4-9

Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt für den Endpunkt „Patienten mit symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl (2,8 mmol/dl)“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten Sitagliptin bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker unzureichend senken (Peto-OR 0,27; 95%-KI [0,14; 0,52]; $p < 0,001$).

Abbildung 4-10

Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt für den Endpunkt „Patienten mit schweren hypoglykämischen Ereignissen“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten Sitagliptin bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker unzureichend senken (Peto-OR 0,25; 95%-KI [0,11; 0,56]; $p < 0,001$).

Abbildung 4-11

Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt für den Endpunkt „Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten Sitagliptin bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine

Monotherapie mit Metformin den Blutzucker unzureichend senken (Peto-OR 0,35; 95%-KI [0,22; 0,56]; $p < 0,001$).

Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.5 – Seiten 110 bis 112

Die Ergebniszusammenfassungen finden sich

- zu Abbildung 4-13 vor Abbildung 4-13
- zu Abbildung 4-14 vor Abbildung 4-14
- zu Abbildung 4-15 vor Abbildung 4-15
- zu Abbildung 4-16 vor Abbildung 4-16

Abschnitt 4.3.2.1.3. Indirekter Vergleich - Einzelstudienresultatergänzung

G-BA Prüfvermerk

Unter dem Dokumentvorlagentext „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.“ finden sich teilweise keine entsprechende Angaben (z.B. S. 170, 177, 180, 185 Ihres Dossiers).

Ergänzung MSD

Modul 4A, Abschnitt 4.3.2.1.3 – Seiten 170 bis 193

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

Tabelle 4-53a: Einzelstudienergebnisse für den Endpunkt "Gesamtmortalität"

Gesamtmortalität		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff ^a		Placebo		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff ^a vs. Placebo	
Arm	Studie	Gesamt N	n	Gesamt N	n	Peto-Odds Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^c
Sitagliptin	P021	238	0	253	0	-	-
	P023	205	0	110	0	-	-
	P036	179	1	176	0	7,27 [0,14; 366,25]	1,000
	P040	352	0	178	1	0,05 [0,00; 3,23]	0,336
	P047	102	0	104	0	-	-
Sulfonylharnstoff ^a	Garber, 2002	160	0	161	0	-	-
	Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.	k.A.	k.A.
	Johnston, 1998	104	2	101	0	7,25 [0,45; 116,72]	0,498
	Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.	k.A.	k.A.
	Schade, 1998	123	k.A.	126	k.A.	k.A.	k.A.
	Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.	k.A.	k.A.

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

In den einzelnen Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität unter Sitagliptin vs. Placebo bzw. Glimperid/Glibenclamid vs. Placebo (Tabelle 4-53a).

Tabelle 4-57a: Einzelstudienergebnisse für den Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse"

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff ^a		Placebo		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff ^a vs. Placebo	
Arm	Studie	Gesamt N	n	Gesamt N	n	Peto-Odds Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^e
Sitagliptin	P021	238	0	253	2	0,14 [0,01; 2,30]	0,499
	P023	205	4	110	0	4,72 [0,60; 37,22]	0,302
	P036	179	1	176	2 ^d	0,50 [0,05; 4,87]	0,621
	P040	352	2	178	1	1,01 [0,09; 11,15]	1,000
	P047	91 ^c	0	92 ^c	1	0,14 [0,00; 6,90]	1,000
Sulfonylharnstoff ^a	Garber, 2002	160	k.A.	161	k.A.	k.A.	k.A.
	Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.	k.A.	k.A.
	Johnston, 1998	104	k.A.	101	k.A.	k.A.	k.A.
	Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.	k.A.	k.A.
	Schade, 1998	123	k.A.	126	k.A.	k.A.	k.A.
	Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.	k.A.	k.A.

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

In den einzelnen Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich dem Auftreten schwerer kardiovaskulärer Ereignisse zwischen Sitagliptin und Placebo. Keine der Studien Glimепirid/Glibenclamid vs. Placebo berichtet Ergebnisse zum Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" (Tabelle 4-57a).

Tabelle 4-65a: Einzelstudienergebnisse für den Endpunkt "Bestätigte symptomatische Hypoglykämien"

Symptomatische Hypoglykämien		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff ^a		Placebo		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff ^a vs. Placebo	
Arm	Studie	Gesamt N	n	Gesamt N	n	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^c
Bestätigte symptomatische hypoglykämische Ereignisse							
Sitagliptin	P021	238	2	253	2	1,06 [0,15; 7,60]	1,000
	P023	205	3	110	0	4,69 [0,43; 50,79]	0,554
	P036	179	1	176	1	0,98 [0,06; 15,78]	1,000
	P040	352	0	178	0	-	-
	P047	102	0	104	0	-	-
Sulfonylharnstoff ^a	Garber, 2002	160	10	161	1	5,45 [1,64; 18,11]	0,006
	Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.	k.A.	k.A.
	Johnston, 1998	104	k.A.	101	k.A.	k.A.	k.A.
	Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.	k.A.	k.A.
	Schade, 1998	123	2	126	0	7,63 [0,47; 122,76]	0,243
	Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.	k.A.	k.A.

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimepirid: Schade, 1998;
b: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.
c: Chi²-Test; Fishers exakter Test für zu erwartende Anzahl von Patienten mit Ereignissen < 5 in mindestens einer Interventionsgruppe
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen
k.A.: keine Angaben verfügbar

In den einzelnen Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich dem Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien zwischen Sitagliptin vs. Placebo. Zwei der Studien Sulfonylharnstoff vs. Placebo berichten Ergebnisse zum Endpunkt "Bestätigte symptomatische Hypoglykämien"; in einer der Studien treten unter Glimepirid/Glibenclamid signifikant häufiger bestätigte symptomatische Hypoglykämien auf (Tabelle 4-65a).

Tabelle 4-66a: Einzelstudienresultate für den Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämien"

Symptomatische Hypoglykämien		Sitagliptin bzw. Sulfonlharnstoff ^a		Placebo		Sitagliptin bzw. Sulfonlharnstoff ^a vs. Placebo	
Arm	Studie	Gesamt N	n	Gesamt N	n	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^c
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt							
Sitagliptin	P021	238	2	253	2	1,06 [0,15; 7,60]	1,000
	P023	205	3	110	0	4,69 [0,43; 50,79]	0,554
	P036	179	1	176	1	0,98 [0,06; 15,78]	1,000
	P040	352	0	178	0	-	-
	P047	102	0	104	0	-	-
Sulfonlharnstoff ^a	Garber, 2002	160	34	161	5	6,84 [2,75; 17,05]	0,000
	Hoffmann, 1994	32	2	32	0	7,63 [0,47; 124,75]	0,492
	Johnston, 1998	104	48	101	8	5,83 [2,90; 11,69]	0,000
	Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.	k.A.	k.A.
	Schade, 1998	123	24	126	4	6,15 [2,20; 17,20]	0,740
	Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.	k.A.	k.A.

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimperid: Schade, 1998;
b: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.
c: Chi²-Test; Fishers exakter Test für zu erwartende Anzahl von Patienten mit Ereignissen < 5 in mindestens einer Interventionsgruppe
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen
k.A.: keine Angaben verfügbar

In den einzelnen Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich dem Auftreten bestätigter symptomatischer Hypoglykämien zwischen Sitagliptin vs. Placebo. In drei von vier Sulfonlharnstoff-Studien mit Angaben zu diesem Endpunkt treten unter Glimperid/Glibenclamid signifikant häufiger symptomatische Hypoglykämien auf (Tabelle 4-66a).

Tabelle 4-70a: Einzelstudienergebnisse für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts"

Veränderung zum Ausgangswert in kg		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff ^a		Placebo		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff ^a vs. Placebo	
Arm	Studie	Gesamt N	Mittelwert-differenz	Gesamt N	Mittelwert-differenz	Mittelwertdifferenz [95%-KI] ^b	p-Wert ^b
Sitagliptin	P021	193	-0,2	174	-1,1	0,9 [0,2; 1,5]	0,008
	P023	172	-0,6	77	-0,7	0,1 [-0,7; 0,9]	0,785
	P036	175	0,0	167	-0,9	0,9 [0,3; 1,6]	0,005
	P040	310	0,6	137	0,0	k.A.	k.A.
	P047	69	-1,1	58	-1,7	0,5 [-0,5; 1,6]	0,299
Sulfonylharnstoff ^a	Garber, 2002	160	1,7	161	-0,7	2,40 [k.A.]	k.A.
	Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.	k.A.	k.A.
	Johnston, 1998	104	2,3	101	-1,1	3,40 [k.A.]	k.A.
	Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.	k.A.	k.A.
	Schade, 1998	119	1,8	122	-0,9	2,50 [k.A.]	k.A.
	Segal, 1997	69	1,4	65	0,0	1,40 [k.A.]	k.A.

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimperid: Schade, 1998
b: Quellen: Studienreports: CSR P021; CSR P023; CSR P036; CSR P040; CSR P047 / Publikationen: Garber AJ et al., 2002; Johnston PS et al., 1998; Segal P et al., 1997; Schade DS et al., 1998
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen
k.A.: keine Angaben verfügbar

In den einzelnen Studien Sitagliptin vs. Placebo zeigt sich eine geringe Gewichtszunahme unter Sitagliptin. Keine der Sulfonylharnstoff-Studien berichtet Konfidenzintervalle oder P-Werte zu diesem Endpunkt. In den Studien mit Angaben zur Mittelwertdifferenz zeigt sich eine numerische Gewichtszunahme unter Glimperid/Glibenclamid im Vergleich zu. (Tabelle 4-70a).

Tabelle 4-74a: Einzelstudienresultate für den Endpunkt "Unerwünschte Ereignisse gesamt"

Sonstige unerwünschte Ereignisse		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff ^a		Placebo		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff ^a vs. Placebo	
Arm	Studie	Gesamt N	n	Gesamt N	n	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^c
Unerwünschte Ereignisse gesamt							
Sitagliptin	P021	238	155	253	160	1,03 [0,90;1,18]	0,663
	P023	205	99	110	55	0,97 [0,76;1,22]	0,773
	P036	179	96	176	89	1,06 [0,87;1,30]	0,564
	P040	352	82	178	27	1,54 [1,03;2,28]	0,029
	P047	102	47	104	55	0,87 [0,66;1,15]	0,329
Sulfonylharnstoff ^a	Garber, 2002	160	k.A.	161	k.A.	k.A.	k.A.
	Hoffmann, 1994	32	2	32	0	7,63 [0,47; 124,75]	0,492
	Johnston, 1998	104	k.A.	101	k.A.	k.A.	k.A.
	Kovacevic, 1997	33	5	31	5	0,94 [0,30;2,93]	1,000
	Schade, 1998	123	14	126	11	1,30 [0,62;2,76]	0,486
	Segal, 1997	69	13	65	14	0,87 [0,45;1,72]	0,697

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimepirid: Schade, 1998;
b: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.
c: Chi2-Test; Fishers exakter Test für zu erwartende Anzahl von Patienten mit Ereignissen < 5 in mindestens einer Interventionsgruppe
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen
k.A.: keine Angaben verfügbar

In einer von fünf Sitagliptin-Studien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens unerwünschter Ereignisse zwischen Sitagliptin vs. Placebo. Eine der sechs Studien Sulfonylharnstoff vs. Placebo berichtet Ergebnisse zu diesem Endpunkt; es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Glimepirid/Glibenclamid vs. Placebo (Tabelle 4-74a).

Tabelle 4-75a: Einzelstudienresultate für den Endpunkt "Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse"

Sonstige unerwünschte Ereignisse		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff ^a		Placebo		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff ^a vs. Placebo	
Arm	Studie	Gesamt N	n	Gesamt N	n	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^c
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse							
Sitagliptin	P021	238	11	253	8	1,46 [0,60;3,57]	0,402
	P023	205	7	110	3	1,25 [0,33;4,75]	1,000
	P036	179	9	176	10	0,88 [0,37;2,13]	0,784
	P040	352	6	178	2	1,52 [0,31;7,44]	0,604
	P047	102	7	104	14	0,51 [0,21;1,21]	0,000
Sulfonylharnstoff ^a	Garber, 2002	160	1	161	0	7,44 [0,15; 374,73]	0,498
	Hoffmann, 1994	32	k.A.	32	k.A.	k.A.	k.A.
	Johnston, 1998	104	k.A.	101	k.A.	k.A.	k.A.
	Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.	k.A.	k.A.
	Schade, 1998	123	k.A.	126	k.A.	k.A.	k.A.
	Segal, 1997	69	k.A.	65	k.A.	k.A.	k.A.

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimepirid: Schade, 1998;
b: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.
c: Chi2-Test; Fishers exakter Test für zu erwartende Anzahl von Patienten mit Ereignissen < 5 in mindestens einer Interventionsgruppe
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen
k.A.: keine Angaben verfügbar

In keiner der Sitagliptin-Studien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zwischen Sitagliptin vs. Placebo. Eine der sechs Studien Sulfonylharnstoff vs. Placebo berichtet Ergebnisse zu diesem Endpunkt; es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Glimepirid/Glibenclamid vs. Placebo (Tabelle 4-75a).

Tabelle 4-76a: Einzelstudienergebnisse für den Endpunkt "Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis"

Sonstige unerwünschte Ereignisse		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff ^a		Placebo		Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoff ^a vs. Placebo	
Arm	Studie	Gesamt N	n	Gesamt N	n	Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert ^c
Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses							
Sitagliptin	P021	238	5	253	4	1,33 [0,36;4,89]	0,745
	P023	205	4	110	3	0,72 [0,16;3,14]	0,698
	P036	179	5	176	7	0,70 [0,23;2,17]	0,537
	P040	352	5	178	2	1,26 [0,25;6,45]	1,000
	P047	102	5	104	3	1,70 [0,42;6,93]	0,496
Sulfonylharnstoff ^a	Garber, 2002	160	11	161	3	3,69 [1,05;12,98]	0,028
	Hoffmann, 1994	32	0	32	0	-	-
	Johnston, 1998	104	6	101	6	0,97 [0,32;2,91]	0,958
	Kovacevic, 1997	33	k.A.	31	k.A.	k.A.	k.A.
	Schade, 1998	123	3	126	4	0,77 [0,18;3,36]	0,726
	Segal, 1997	61	2	64	1	2,10 [0,20;22,55]	0,613

a: Glibenclamid: Garber, 2002; Hoffmann 1994; Johnston 1998; Kovacevic 1997; Segal 1997; Glimepirid: Schade, 1998;
b: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle.
c: Chi2-Test; Fishers exakter Test für zu erwartende Anzahl von Patienten mit Ereignissen < 5 in mindestens einer Interventionsgruppe
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen
k.A.: keine Angaben verfügbar

In keiner der Sitagliptin-Studien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zwischen Sitagliptin vs. Placebo. Vier der sechs Studien Sulfonylharnstoff vs. Placebo berichten Ergebnisse zu diesem Endpunkt; in einer Studie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Glimepirid/Glibenclamid vs. Placebo (Tabelle 4-76a).

Anhang 4-E. Liste der laufenden Studien

G-BA Prüfvermerk

Es sind alle identifizierten Studien zu listen.

Ergänzung MSD

Modul 4A - Seite 249 und 250:

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

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

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

309-00	nein	ja	ja	nein	clinicaltrials.gov: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00659711?term=00659711&rank=1	Nein
316-00	nein	ja	ja	nein	clinicaltrials.gov: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01600703?term=01600703&rank=1	Nein
327-00	nein	ja	ja	nein	clinicaltrials.gov: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01449747?term=NCT01449747&rank=1	nein
335-00	nein	ja	ja	nein	clinicaltrials.gov: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01610154?term=NCT01610154&rank=1	nein
406-00	nein	ja	ja	nein	clinicaltrials.gov: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01334229?term=01334229&rank=1	nein
Aktivkontrolliert						
P136	nein	ja	nein	nein	clinicaltrials.gov: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01545388?term=sitagliptin+AND+136&type=Int&rank=1	nein
91-00	nein	ja	ja	nein	clinicaltrials.gov: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336322?term=01336322&rank=1	nein
268-00	nein	ja	ja	nein	clinicaltrials.gov: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01099618?term=01099618&rank=1	nein
210-00	nein	ja	ja	nein	clinicaltrials.gov: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01073826?term=01073826&rank=1	nein

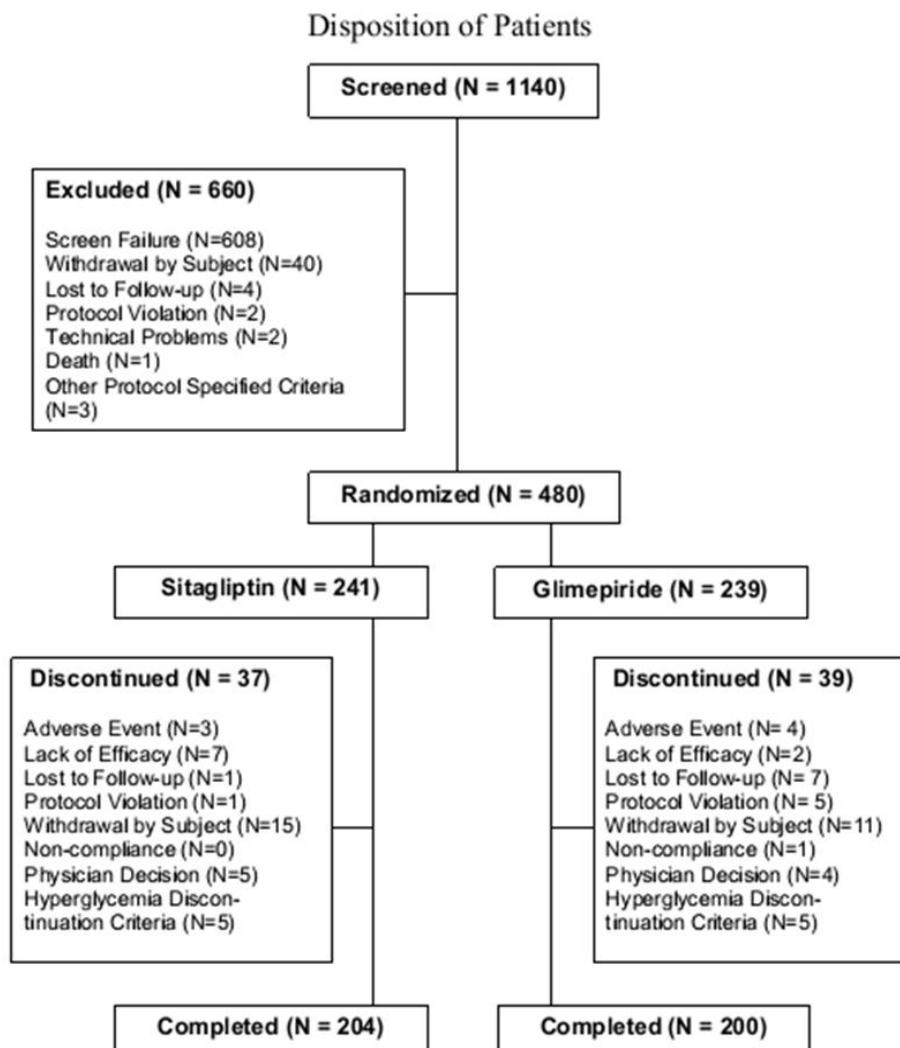
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff						
264-00	nein	ja	ja	nein	clinicaltrials.gov: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01183104?term=NCT01183104&rank=1	nein
SUMER	nein	nein	ja	nein	clinicaltrials.gov: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00957060?term=00957060&rank=1	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. Flow-Chart zum Patientenfluss (Studie P251)**G-BA Prüfvermerk**

Für Studie P251 fehlt die Darstellung des Patientenflusses als Flow-Chart (S. 287f) und ist nachzureichen.

Ergänzung MSD

Modul 4A, Anhang 4-F – Seite 287:

Flow-Chart zum Patientenfluss in P251

Modul 4B**Abschnitt 4.3.1.2. Ergebniszusammenfassung****G-BA Prüfvermerk**

Die zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse unter Tabelle 4-26 (S.94) fehlt und ist nachzureichen. Unter dem Dokumentvorlagentext „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.“ (S. 93 Ihres Dossiers) fehlt nach der Tabelle ein zusammenfassender, beschreibender Text.

Ergänzung MSD

Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.2 – Seite 94:

Die Ergebniszusammenfassung zu Tabelle 4-26 findet sich vor Tabelle 4-26.

Abschnitt 4.3.1.3.1.4. Korrigendum Tabelle 4-26 Veränderung des Körpergewichts**Korrigendum MSD**

Die korrekte Tabelle 4-26 lautet:

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

Veränderung des Körpergewichts (in Kilogramm)	Metformin + Sitagliptin			Metformin + Sulfonylharnstoff ^a			Metformin + Sitagliptin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff ^a	
	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	N ^b	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Mittelwert-differenz ^c [95 %-KI]	p-Wert
P024 104 Wochen	253	88,3 (16,6)	86,7 (17,0)	261	90,2 (16,6)	91,0 (17,4)	-2,3 [-3,0;-1,6]	< 0,001
P803 30 Wochen	465	80,6 (15,2)	79,8 (15,5)	461	82,2 (16,8)	83,3 (17,1)	-2,0 [-2,3;-1,6]	< 0,001

a: P024: Glipizid; P803: Glimepirid
b: P024 und P803: All Patients as Treated; 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

Anhang 4-D. Liste der abgebrochenen Studien**G-BA Prüfvermerk**

Es sind alle identifizierten Studien zu listen.

Ergänzung MSD

Modul 4B, Anhang 4-D – Seite 173:

Wir ergänzen wie folgt:

Tabelle 4-54 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert						
P211	nein	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov NCT01477853	nein
160-00	nein	ja	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov NCT00766441	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

G-BA Prüfvermerk

Es sind alle identifizierten Studien zu listen.

Ergänzung MSD

Modul 4B, Anhang 4-E – Seite 174:

Wir ergänzen wie folgt:

Tabelle 4-55 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
P082	nein	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov NCT00790205	nein
Aktivkontrolliert						
P136	nein	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov NCT01545388	nein
P403	nein	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov NCT01296412	nein
91-00	nein	ja	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov NCT01336322	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoffe						
P202	nein	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov NCT00993187	nein
NCT 00838903	nein	nein	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov NCT 00838903	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Modul 4C**Abschnitt 4.3.2.1. Leertabellenbestätigung****Ergänzung MSD**

Modul 4C, Abschnitt 4.3.2.1 – Seite 47: Tabelle 4-19

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

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

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

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

Nicht zutreffend, da keine Studie identifiziert.

Anhang 4-D. Leertabellenbestätigung**Ergänzung MSD**

Modul 4C, Anhang 4-D – Seite 114:

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

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

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

Nicht zutreffend, da keine Studie identifiziert.

Modul 4D**Abschnitt 4.2.3.2. Stand der bibliografischen Recherche****Korrigendum MSD**

Modul 4D, Abschnitt 4.2.3.2 – Seite 15:

Die Recherchen nach Sulfonylharnstoff-Studien für den indirekten Vergleich wurden am 26.09.2012 durchgeführt Es wurden keine Nachrecherchen durchgeführt.

Abschnitt 4.3.1.1. Leertabellenbestätigung**Ergänzung MSD**

Modul 4D, Abschnitt 4.3.1.1 - Seite 31: Tabelle 4-5

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

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

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. ^b)
entfällt			
A: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Nicht zutreffend, da keine Studie identifiziert.

Ergänzung MSD

Modul 4D, Abschnitt 4.3.1.1 - Seite 32: Tabelle 4-6

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

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

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

Nicht zutreffend, da keine Studie identifiziert.

Abschnitt 4.3.2.1.1. Leertabellenbestätigung

Ergänzung MSD

Modul 4D, Abschnitt 4.3.2.1.1 – Seite 54: Tabellen 4-19 und 4-20 (Abschnitt 4.3.2.1.1)

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

Tabelle 4-19: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien „Humaninsulin +/- Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin“ für den indirekten Vergleich

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

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

Nicht zutreffend, da keine Studie identifiziert.

Tabelle 4-20: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien „Humaninsulin +/- Metformin vs. Insulin + Sitagliptin + Metformin“ für den indirekten Vergleich

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

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

Nicht zutreffend, da keine Studie identifiziert.

Anhang 4-D. Leertabellenbestätigung**Ergänzung MSD**

Modul 4D, Anhang 4-D – Seite 103:

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

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

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

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.

Nicht zutreffend, da keine Studie identifiziert.

Modul 4E**Abschnitt 4.2.5.4. Begründung auf den Verzicht von Sensitivitätsanalysen****G-BA Prüfvermerk**

Unter dem Dokumentvorlagentext „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.“ fehlt die Begründung.

Ergänzung MSD

Modul 4E, Abschnitt 4.2.5.4 – Seite 29: Sensitivitätsanalysen

Es ergaben sich keine Fragestellungen für Sensitivitätsanalysen

Anhang 4-D. Leertabellenbestätigung**Ergänzung MSD**

Modul 4E, Anhang 4-D – Seite 89:

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

Tabelle 4-35 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

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

Nicht zutreffend, da keine Studie identifiziert.

Anhang 4-E. Liste der laufenden Studien**G-BA Prüfvermerk**

Es sind alle identifizierten Studien zu listen

Ergänzung MSD

Anwendungsgebiet E, Anhang 4-E – Seite 115:

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

Tabelle 4-36 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
P082	nein	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov NCT00790205	nein
P254	nein	ja	nein	nein	ja clinicaltrials.gov NCT01590797	nein
P260	nein	ja	nein	nein	ja clinicaltrials.gov NCT01462266	nein
Novo Nordisk	nein	nein	ja	nein	ja clinicaltrials.gov NCT01519674	nein
Emory University	nein	ja	ja	nein	ja clinicaltrials.gov NCT01378117	nein
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
407-00	nein	ja	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov NCT01341717	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						