Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sitagliptin/Metformin (Janumet®, Velmetia®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 A

Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.03.2013

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **7**
Abkürzungsverzeichnis **9**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **11**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 12
4.2 Methodik 32
4.2.1 Fragestellung 32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 34
4.2.3 Informationsbeschaffung 35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche 35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern 36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien 37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 38
4.2.4.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 39
4.2.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 40
4.2.4.3 Meta-Analysen 47
4.2.4.4 Sensitivitätsanalysen 48
4.2.4.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 49
4.2.4.6 Indirekte Vergleiche 50
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 53
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 53
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 64
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 66
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 68
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 68
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 74
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 74
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 75
4.3.1.3.1.1 Gesamtmortalität 75
4.3.1.3.1.2 Schwere kardiovaskuläre Ereignisse 79
4.3.1.3.1.3 Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien 84
4.3.1.3.1.4 Veränderung des Körpergewichts 93
4.3.1.3.1.5 Sonstige unerwünschte Ereignisse 96

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 100
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 104
4.3.1.3.2.1 Gesamtmortalität ... 105
4.3.1.3.2.2 Schwere kardiovaskuläre Ereignisse ... 106
4.3.1.3.2.3 Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien ... 107
4.3.1.3.2.4 Veränderung des Körpergewichts ... 117
4.3.1.3.2.5 Sonstige unerwünschte Ereignisse ... 119
4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 124
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 125
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 129
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 129
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 129
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 129
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 129
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 130
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 132
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 133
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 133
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 133
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 134
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 134
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 135
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 135
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 135
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 136
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 136
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 136
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 137
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 137
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 138
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 138
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 138
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 154
4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens ... 154
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 155
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 155
4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 155
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 156

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 156
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 157
4.7 Referenzliste 158
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 163
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 167
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund 168
Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien 173
Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien 174
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 175
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 199

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss 34
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 54
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
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) 71
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (2) 71
Tabelle 4-10: HbA1c-Senkung, Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin 73
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74
Tabelle 4-13: Operationalisierung von "Gesamtmortalität" 75
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Gesamtmortalität" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-15: Ergebnisse für "Gesamtmortalität" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-16: Operationalisierung von "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" 79
Tabelle 4-17: A priori spezifizierte Auswahl von Preferred Terms des MedDRA Systems zur Operationalisierung des Endpunkts „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ 80
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 81
Tabelle 4-19: Ergebnisse für "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 82
Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Symptomatischer Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien“ 84

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85

Tabelle 4-22: Ergebnisse für "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" (Effektmaß Hazard Ratio) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 87

Tabelle 4-23: Ergebnisse für "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" (Effektmaß Relatives Risiko) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

Tabelle 4-24: Operationalisierung von "Veränderung des Körpergewichts" 93

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Veränderung des Körpergewichts" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 94

Tabelle 4-26: Ergebnisse für "Veränderung des Körpergewichts" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95

Tabelle 4-27: Operationalisierung von "Sonstige unerwünschte Ereignisse“ 96

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Sonstige unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97

Tabelle 4-29: Ergebnisse für "Sonstige unerwünschte Ereignisse" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 4-30: Operationalisierung von "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" 101

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102

Tabelle 4-32: Ergebnisse für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 103

Tabelle 4-33: Subgruppen, "Gesamtmortalität" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 105

Tabelle 4-34: Subgruppen, "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 106

Tabelle 4-35: Subgruppen, "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 109

Tabelle 4-36: Subgruppen, "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" nach Vortherapie, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Tabelle 4-37: Subgruppen, "Veränderung des Körpergewichts" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117

Tabelle 4-38: Subgruppen, "Sonstige unerwünschte Nebenwirkungen" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-39: Subgruppen, "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-40: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin 126
Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 130
Tabelle 4-42: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 130
Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 131
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 131
Tabelle 4-45: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 132
Tabelle 4-46: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 134
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 134
Tabelle 4-48: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 135
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 136
Tabelle 4-50: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin 140
Tabelle 4-51: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien für die Zielpopulation 151
Tabelle 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 154
Tabelle 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens 155
Tabelle 4-54 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel 173
Tabelle 4-55 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel 174
Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für der Zulassungsstudie P024 176
Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P803 188
Tabelle 4-58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P024 200
Tabelle 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P803 222

Abbildungsverzeichnis

Seite

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 42

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für „Gesamtmortalität“ (Peto Odds Ratio, Peto-Methode) 77

Abbildung 4-4: Kumulative Inzidenz für „Gesamtmortalität“ (Kaplan-Meier-Methode) 78

Abbildung 4-5: Meta-Analyse für „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (Peto Odds Ratio, Peto-Methode) 82

Abbildung 4-6: Kumulative Inzidenz für „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (Kaplan-Meier-Methode) 83

Abbildung 4-7: Meta-Analyse für „Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (3,9 mmol/dl)“ (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode) 89

Abbildung 4-8: Meta-Analyse für „Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (2,8 mmol/dl)“ (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode) 89

Abbildung 4-9: Meta-Analyse für „Schwere hypoglykämische Ereignisse“ (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode) 90

Abbildung 4-10: Meta-Analyse für „Symptomatische Hypoglykämien, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht“ (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode) 91

Abbildung 4-11: Meta-Analyse für „Veränderung des Körpergewichts“ (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode) 95

Abbildung 4-12: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (Relatives Risiko, Random effects-Modell) 100

Abbildung 4-13: Risiko für das Auftreten von Hypoglykämie (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤70 mg/dl) – in Abhängigkeit von: zuletzt gemessener HbA_{1c} Wert, Behandlung, Altersgruppe – in der Zulassungsstudie P024 (Reproduziert aus Krobot et al., 2012) 107

Abbildung 4-14: Meta-Analyse für „Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (3,9 mmol/dl)“ nach Alter (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode) 111

Abbildung 4-15: Meta-Analyse für „Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (3,9 mmol/dl)“ nach Alter (Anteil der Patienten mit Ereignissen, Relatives Risiko, Random effects-Modell) 111

Abbildung 4-16: Meta-Analyse für „Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (3,9 mmol/dl)“ nach Geschlecht (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode) 112

Abbildung 4-17: Meta-Analyse für „Symptomatische hypoglykämische mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (3,9 mmol/dl)“ nach Alter (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode) 113

Abbildung 4-18: Meta-Analyse für „Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (3,9 mmol/dl)“ nach Geschlecht (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode) 113

Abbildung 4-19: Meta-Analyse für „Schwere hypoglykämische Ereignisse“ nach Alter (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode) 114

Abbildung 4-20: Meta-Analyse für „Schwere hypoglykämische Ereignisse“ nach Geschlecht (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode) 114

Abbildung 4-21: Meta-Analyse für „Symptomatische Hypoglykämien, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht“ nach Alter (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode) 115

Abbildung 4-22: Meta-Analyse für „Symptomatische Hypoglykämien, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht“ nach Geschlecht (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode) 115

Abbildung 4-23: Meta-Analyse für „Veränderung des Körpergewichts“ nach Alter (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode) 118

Abbildung 4-24: Meta-Analyse für „Veränderung des Körpergewichts“ nach Geschlecht (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode) 118

Abbildung 4-25: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell) 121

Abbildung 4-26: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell) 121

Abbildung 4-27: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell) 122

Abbildung 4-28: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell) 122

Abbildung 4-29: Meta-Analyse für „Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ nach Alter (Peto Odds Ratio, Peto-Modell) 123

Abbildung 4-30: Meta-Analyse für „Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ nach Geschlecht (Peto Odds Ratio, Peto-Modell) 123

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
APaT	All Patients as Treated
APT	All Patients Treated
BID	Bis in Die (zweimal täglich)
BMI	Body Mass Index
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FAS	Full Analysis Set
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FPG	Fasting Plasma Glucose
HbA1c	Hämoglobin A1c
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWIG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation Carried Forward
MACE	Major Adverse Cardiac Events
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MTC	Mixed Treatment Comparison
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
PP	Per Protocol
PPARγ	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

QD	Quaque Die (einmal täglich)
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relative Risk
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SGB V	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TID	Dreimal täglich
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

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

Fragestellung

Untersucht werden Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin in Kombination mit Metformin bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Die Festkombination (Janumet®, Velmetia®) besteht aus Metformin (850mg bzw. 1000mg) und Sitagliptin (50mg) und wird zweimal täglich verabreicht. Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit den Einzelwirkstoffen vorgenommen (G-BA, Niederschrift zum Beratungsgespräch, 2012), da die Tagesdosierung der Einzelwirkstoffe in den Studien mit den patientenrelevanten Endpunkten mit der Tagesdosierung der Festkombination vergleichbar und die freie und die feste Kombination bioäquivalent sind (European Medicines Agency. EPAR Janumet, 2008).

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin 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

Eingeschlossen wurden zwei aktiv-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, klinische Studien der Evidenzstufe 1b. Die Studie P803 wurde im Hinblick auf eine Nutzenbewertung in Deutschland durchgeführt, um bereits vorhandene Evidenz aus der Zulassungsstudie P024 zu bestätigen. Insgesamt wurden in beiden Studien 2.206 erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als HbA1c) unter einer Metformin-Monotherapie (≥1500 mg/Tag) eingeschlossen. Die randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase dauerte in Der Zulassungsstudie P024 insgesamt 104 Wochen, während sie in Studie P803 30 Wochen betrug. In der Zulassungsstudie P024 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Metformin-Therapie entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glipizid. Zum Stellenwert von Glipizid in diesem Bestandsmarktverfahren verweisen wir auf Kapitel 3A inklusive der dortigen Anlagen. In der Studie P803 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Metformin-Therapie entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glimepirid.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die eingeschlossenen Studien mussten die nachfolgenden Kriterien erfüllen:

- Erwachsene Patienten (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war.

- Die zu prüfende Intervention ist Sitagliptin in Kombination mit Metformin. Als Vergleichsbehandlung gilt ein Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin.

- Angaben zu mindestens einer patientenrelevanten Zielgröße gemäß Fragestellung.

- Studiendauer ≥ 24 Wochen.

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

Die Aussagekraft der eingeschlossenen Studien wurde nach den Kriterien der Dossiervorlage bewertet. Bei Ereigniszahlen von ≤1 % in mindestens einem Studienarm wurde gemäß Cochrane Handbuch und der Allgemeinen Methoden des 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 einzelstudienbezogen sowie - soweit möglich - metaanalytisch berichtet. Die statistische Signifikanz der metaanalytischen Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtmortalität und schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf Studienebene wurden in Meta-Analysen auf Patientenebene bestätigt.

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 in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin

In Kombination mit Metformin:		Sitagliptin		Sulfonylharnstoff		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff[a]	
Mortalität		**Gesamt N**	**n (%)**	**Gesamt N**	**n (%)**	**Peto-Odds Ratio[b] [95%-KI]**	**p-Wert**	**Peto-Odds Ratio[b] [95%-KI]**	**p-Wert**
Gesamtmortalität	P024	588	1 (0,2%)	584	8 (1,4%)	0,21 [0,06;0,77]	0,021	0,20 [0,06;0,69]	0,011
	P803	516	0 (0,0%)	518	1 (0,2%)	0,14 [0,00;6,85]	1,000		
Morbidität		**Gesamt N**	**n (%)**	**Gesamt N**	**n (%)**	**Peto-Odds Ratio[b] [95%-KI]**	**p-Wert**	**Peto-Odds Ratio[b] [95%-KI]**	**p-Wert**
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	P024	588	0 (0,0%)	584	6 (1,0%)	0,13 [0,03;0,66]	0,015	0,13 [0,03;0,54]	0,005
	P803	516	0 (0,0%)	518	2 (0,4%)	0,14 [0,01;2,17]	0,500		
Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien[c]		**Tage insgesamt**	**Tage mit Ereignis**	**Tage insgesamt**	**Tage mit Ereignis**	**Hazard Ratio [95%-KI]**	**p-Wert**	**Hazard Ratio [95%-KI]**	**p-Wert**
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	P024	180.051	31	184.557	443	0,05 [0,03; 0,09]	< 0,001	0,06 [0,03; 0,09]	< 0,001
	P803	103.448	37	103.429	305	0,07 [0,03; 0,16]	< 0,001		
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	P024	180.051	4	184.557	63	0,06 [0,02; 0,18]	< 0,001	0,06 [0,02; 0,14]	< 0,001
	P803	103.448	4	103.429	59	0,06 [0,02; 0,22]	< 0,001		
Schwere hypoglykämische Ereignisse	P024	180.051	2	184.557	22	0,08 [0,01; 0,47]	0,005	0,11 [0,03; 0,37]	< 0,001
	P803	103.448	2	103.429	14	0,14 [0,03; 0,73]	0,020		
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt	P024	180.051	50	184.557	649	0,06 [0,03; 0,09]	< 0,001	0,08 [0,04; 0,19]	< 0,001
	P803	103.448	72	103.429	453	0,13 [0,07; 0,23]	< 0,001		
Veränderung des Körpergewichts		**Gesamt N**	**Mittelwert (SD)**	**Gesamt N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
Veränderung zum Ausgangswert in kg	P024	253	-1,6 (4,8)	261	0,7 (4,8)	-2,3 [-3,0;-1,6]	< 0,001	-2,06 [-2,38;-1,74]	< 0,001
	P803	465	-0,8 (3,0)	461	1,2 (2,8)	-2,0 [-2,3;-1,6]	< 0,001		
Sonstige unerwünschte Ereignisse		**Gesamt N**	**n (%)**	**Gesamt N**	**n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-OR[b] [95%-KI]**	**p-Wert**	**Relatives Risiko/ Peto-OR[b] [95%-KI]**	**p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	P024	588	452 (76,9%)	584	480 (82,2%)	0,94 [0,88;0,99]	0,024	0,94 [0,88;0,99]	0,024
	P803	516	244 (47,3%)	518	291 (56,2%)	0,84 [0,75;0,95]	0,004	0,84 [0,75;0,95]	0,004
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	P024	588	64 (10,9%)	584	73 (12,5%)	0,87 [0,64;1,19]	0,389	1,00 [0,64; 1,57]	1,000
	P803	516	16 (3,1%)	518	11 (2,1%)	1,46 [0,68;3,12]	0,325		
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	P024	588	23 (3,9%)	584	29 (5,0%)	0,78 [0,45;1,36]	0,381	0,78 [0,45;1,36]	0,381
	P803	516	10 (1,9%)	518	2 (0,4%)	3,86 [1,24;12,05]	0,020	3,86 [1,24;12,05]	0,020
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		**Gesamt N**	**Mittelwert (SD)**	**Gesamt N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
VAS des EQ-5D: Veränderung zum Ausgangswert in mm	P803	488	1,7 (12,5)	493	2,9 (14,1)	-0,5 [-1,9; 1,0]	0,514	-0,5 [-1,9; 1,0]	0,514

a: Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung; bei bedeutsamer Heterogenität (p ≤ 0,2 für Heterogenitätstest) wurde von einer Metaanalyse abgesehen und die Effektschätzer der Einzelstudien berichtet..
b: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.
c: Unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten im gesamten Zeitverlauf.
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen, kg: Kilogramm, mm: Millimeter, VAS: Visuelle Analogskala

Gesamtmortalität

Innerhalb von zwei Jahren treten in der Studienpopulation P024 unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff signifikant weniger Todesfälle auf. In der Studie P803 ist ein numerischer Vorteil nach 30 Wochen sichtbar. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse ergibt für den Endpunkt „Gesamtmortalität" einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin.

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse

Innerhalb von zwei Jahren treten in der Studienpopulation P024 unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff signifikant weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf. In der Studie P803 ist ein numerischer Vorteil nach 30 Wochen sichtbar. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse ergibt für den Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin.

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

In beiden Studienpopulationen P024 und P803 treten unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff hochsignifikant weniger symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤70 mg/dl bzw. ≤50 mg/dl einschließlich schwerer Hypoglykämien auf. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse ergibt für jeden dieser Endpunkte einen statistisch hochsignifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin.

Veränderung des Körpergewichts

In den adipösen Studienpopulationen P024 (BMI=31 kg/m^2) und P803 (BMI=30 kg/m^2) zeigt sich eine statistisch signifikante Körpergewichtsveränderung zugunsten von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin.

Sonstige unerwünschte Ereignisse

In beiden Studienpopulationen P024 und P803 treten unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff signifikant weniger unerwünschte Ereignisse auf. Aufgrund der heterogenen Datenlage (Heterogenitätstest: p=0,09; I2=65%) wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In beiden Studienpopulationen P024 und P803 zeigt sich unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff kein statistisch signifikanter Unterschied

hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse bestätigt dies.

In der Zulassungsstudie P024 brechen im Laufe von zwei Jahren unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff numerisch weniger Patienten wegen einem unerwünschten Ereignis ab. In der Studie P803 brechen im Laufe von 30 Wochen unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff statistisch signifikant mehr Patienten wegen einem unerwünschten Ereignis ab. Aufgrund der heterogenen Datenlage (Heterogenitätstest: p=0,01; I2=84%) wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

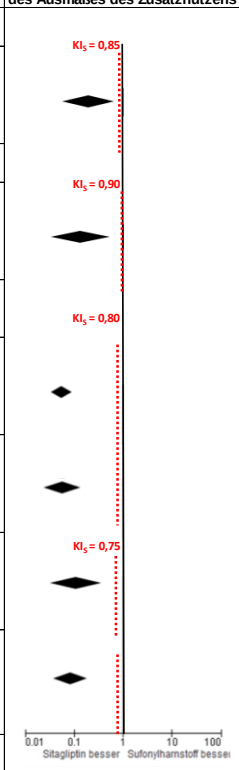
Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie P803 zeigt sich am Ende der 30-wöchigen doppelblinden Studienphase kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Metformin plus Sitagliptin und Metformin plus Sulfonylharnstoff auf der Visuellen Analogskala des EQ-5D. Es wurde keine Meta-analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

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-B).

Tabelle 4-B: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil Metformin plus Sitagliptin vs. Metformin plus Sulfonylharnstoff p-Wert	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)**	**Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens[a]**	**Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Mortalität				
Gesamtmortalität	Peto Odds Ratio 0,20 [0,06;0,69] 0,1% vs. 0,8% p = 0,011	erheblich ("eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer")		Beleg
Morbidität				
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Peto Odds Ratio 0,13 [0,03;0,54] 0,0% vs. 0,7% p = 0,005	erheblich ("eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen")		Beleg
Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf				
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	Hazard Ratio 0,06 [0,03; 0,09] 68 Tage vs. 748 Tage p < 0,001	beträchtlich ("eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")		Beleg
Ereignisse mit mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	Hazard Ratio 0,06 [0,02; 0,14] 8 Tage vs. 122 Tage p < 0,001	beträchtlich ("eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")		Beleg
Schwere hypoglykämische Ereignisse	Hazard Ratio 0,11 [0,03; 0,37] 4 Tage vs. 36 Tage p < 0,001	erheblich ("eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen")		Beleg
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt	Hazard Ratio 0,08 [0,04; 0,19] 122 Tage vs. 1102 Tage p < 0,001	beträchtlich ("eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")		Beleg
Veränderung des Körpergewichts				
Veränderung zum Ausgangswert in kg	Mittelwertdifferenz -2,06 [-2,38;-1,74] PN024: -1,6 kg vs. 0,7 kg PN803: - 0,8 kg vs. 1,2 kg p < 0,001	gering ("eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen")		Beleg
Sonstige unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	PN024: Relatives Risiko 0,94 [0,88;0,99] 76,9 % vs. 82,2 % p = 0,024 PN803: Relatives Risiko 0,84 [0,75;0,95] PN803: 47,3 % vs. 56,2 % p = 0,004	gering ("eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen")		Beleg
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Relatives Risiko 1,00 [0,64;1,57] 7,2% vs. 7,6% p = 1,000	kein Zusatznutzen		
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	PN024: Relatives Risiko 0,78 [0,45;1,36] 3,9 % vs. 5,0 % p = 0,381 PN803: Peto Odds Ratio 3,86 [1,24;12,05] 1,9 % vs. 0,4 % p = 0,020	Aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte ist keine Einstufung der Beleglage für den Endpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ möglich.		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Allgemeiner Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D: Veränderung zum Ausgangswert in mm)	PN803: Mittelwertdifferenz -0,5 [-1,9; 1,0] 1,7 mm vs. 2,9 mm p = 0,514	kein Zusatznutzen		

a: Anhand der Konfidenzintervall-Obergrenzen des Effektschätzers relativ zum Schwellenwert KIs (gemäß Anhang A der IQWIG-Nutzenbewertung A11-02).
KI: Konfidenzintervall, kg: Kilogramm, mm: Millimeter, VAS: Visuelle Analogskala

Gesamtmortalität

Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus haben eine verkürzte Lebenserwartung. Insofern sind Daten zur Gesamtsterblichkeit von besonderer Bedeutung.

- Innerhalb von zwei Jahren treten in der Studienpopulation P024 unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff signifikant weniger Todesfälle auf; in der Studie P803 ist ein numerischer Vorteil nach 30 Wochen sichtbar.

- Die metaanalytische Zusammenfassung ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten Sitagliptin (Peto-OR 0,20; 95%-KI [0,06; 0,69]).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer"* und damit ein erheblicher Zusatznutzen.

- Nach Anhang A der IQWIG-Nutzenbewertung A11-02 ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen, denn das gesamte Konfidenzintervall liegt unter 0,85.

- Nach den Allgemeinen IQWIG-Methoden 4.0 zwei Studien mit hoher Ergebnissicherheit, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

Somit ergibt sich für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ über zwei Jahre ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff.

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus haben ein KHK-äquivalentes kardiovaskuläres Risiko, so dass auch Studien mit 1- bis 2-jähriger Dauer wichtige Erkenntnisgewinne liefern können; insbesondere, wenn die Ergebnisse der Einzelstudien metaanalysiert werden können, wie im Falle von Sitagliptin.

- Innerhalb von zwei Jahren traten in der Zulassungsstudie P024 unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff signifikant weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf; in der Studie P803 ist ein numerischer Vorteil nach 30 Wochen sichtbar.

- Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff (Peto-OR 0,13, 95%-KI 0,03; 0,54; p=0,005).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen"* und somit ein beträchtlicher Zusatznutzen.

- Nach Anhang A der IQWIG-Nutzenbewertung A11-02 ebenfalls ein beträchtlicher Zusatznutzen, denn das gesamte Konfidenzintervall liegt unter 0,90.

- Nach den Allgemeinen IQWIG-Methoden 4.0 zwei Studien mit hoher Ergebnissicherheit, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)" über zwei Jahre ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff.

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.

Kardiovaskuläre Datenlage im Vergleich zu Placebo:

- Über zehn Sulfonylharnstoffe zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in den letzten 56 Jahren zugelassen.

- Nur eine einzige kardiovaskuläre Endpunktstudie (UGDP). Die Abbildung 4-1 zeigt die Zusammenfassung der systematischen Recherche in Literaturdatenbanken und Studienregistern. Der Bericht der systematischen Übersichtsarbeit liegt in Modul 5 an.

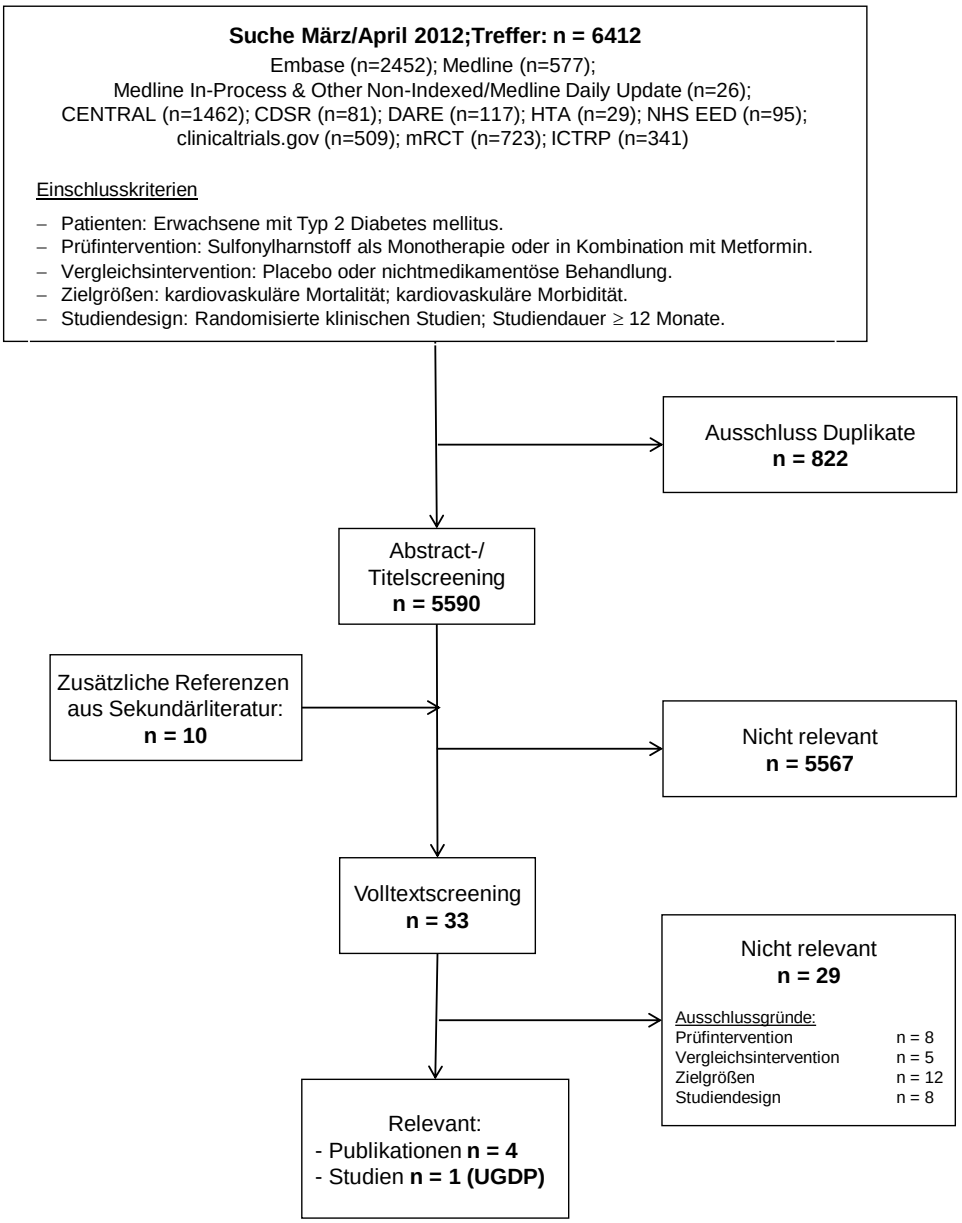


Abbildung 4-A: Randomisierte Studien zur absoluten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität von Sulfonylharnstoff bzw. Metformin plus Sulfonlyharnstoff - Flussdiagramm der systematischen Recherche in Literaturdatenbanken und Studienregister

- In dieser einzigen kardiovaskulären Endpunktstudie findet sich ein Schaden für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo.

- Nur 409 UGDP-Patienten reichten 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).

- Das Schadenssignal aus der UGDP-Studie für Tolbutamid vs. Placebo wurden nie konfirmatorisch widerlegt.

- Für alle anderen Sulfonylharnstoffe einschließlich Glimepirid und Glibenclamid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Placebo; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden im Vergleich zu Placebo.

- Daher trägt jede Sulfonylharnstoff-Fachinformationen in der Vereinigten Staaten zu Beginn des Abschnittes "Warnings" einen fettgedruckten FDA-Warnhinweis (Auszug für Glimepirid 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".

Kardiovaskuläre Datenlage für die Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Sulfonylharnstoff alleine:

- Es findet sich eine Studie (UKPDS34) (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998).

- In dieser Studie findet sich ein Schaden für Metformin plus Glibenclamid („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Glibenclamid alleine.

- Nur 517 Patienten reichten in der UKPDS34-Studie aus, um für die Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Sulfonylharnstoff alleine einen Anstieg der Gesamtsterblichkeit (17,5% vs. 11,5%, RR=1,60, p(log-rank)=0,041, number-needed to-harm (NNH)=17 über 6-7 Jahre) bzw. einen Anstieg der diabetesbezogenen Sterblichkeit (9,7% vs. 5,2%, RR=1,96, p(log rank)=0,039, number-needed-to-harm (NNH)=23 über 6-7 Jahre) nachzuweisen.

- Die Schadenssignale aus der UKPS34-Studie für Metformin plus Glibenclamid („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Glibenclamid alleine wurden nie konfirmatorisch widerlegt.

- Für alle anderen Sulfonylharnstoff-Metformin-Kombinationen einschließlich Metformin-Glimepirid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Metformin alleine bzw. Sulfonylharnstoff alleine; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden der Kombination Metformin plus Sulfonylharnstoff.

- Daher folgern die DDG-Leitlinen (Unterstreichung durch uns):

  "Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie eines Sulfonylharnstoffs mit Metformin ist unklar".

  "Bezüglich der Kombinationstherapie Metformin/Glibenclamid kann nach der aktuellen Datenlage nicht ausgeschlossen werden, dass diese Kombination das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Deshalb sollte diese Kombination nur dann verabreicht werden, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können und wenn der Patient eingehend über das mögliche Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde.

  Ob eine derartige mögliche Risikoerhöhung auch für andere Sulfonylharnstoff bzw. Sulfonylharnstoff-Analoga / Metformin-Kombinationstherapien befürchtet werden muss, ist in Ermangelung entsprechender Daten unklar. In dieser Situation halten die Autoren eine Umstellung aller mit diesen Kombinationen behandelten Diabetiker für nicht angezeigt, schlagen jedoch eine strengere Indikationsstellung, insbesondere bei Neueinstellungen und bei Patienten mit KHK, vor".

Ein entsprechender Hinweis findet sich auch in der kürzlich publizierten Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapie des Typ-2-Diabetes – Kurzfassung (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2013).

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 ≤70 mg/dl bzw. ≤50 mg/dl

- In den Einzelstudienpopulationen P024 bzw. P803 werden in prä-spezifizierten, konfirmatorischen Analysen unter Berücksichtigung des zuletzt gemessenen HbA1c-Wertes für die zwei Fingerstick-Blutzuckerschwellenwerte Hazard Ratios von 0,07 (oder besser) zugunsten von Sitagliptin erreicht, mit 95%-Konfidenzintervall-

Obergrenzen von 0,22 (oder besser) und Irrtumswahrscheinlichkeiten von jeweils $p \leq 0,001$.

- Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien ergibt Hazard Ratios von 0,06 zugunsten von Sitagliptin, mit 95%-Konfidenzintervall-Obergrenzen von 0,14 (oder besser) und Irrtumswahrscheinlichkeiten 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 das gesamte Konfidenzintervall liegt unter 0,80.

- Nach den Kriterien der Allgemeinen IQWIG-Methoden 4.0 liegen zwei 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 Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff. In Anbetracht der bereits auf Einzelstudienebene außergewöhnlich hohen Effektstärken, der äußerst engen Konfidenzintervalle, sowie der äußerst kleinen Irrtumswahrscheinlichkeiten wären sogar **Einzelstudienbelege** möglich gewesen.

Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen

- In den Einzelstudienpopulationen P024 bzw. P803 werden in prä-spezifizierten, konfirmatorischen Analysen unter Berücksichtigung des zuletzt gemessenen HbA1c-Wertes Hazard Ratios von 0,14 (oder besser) zugunsten von Sitagliptin erreicht, mit 95%-Konfidenzintervall-Obergrenzen von 0,73 (oder besser) und Irrtumswahrscheinlichkeiten von p≤0,02 (oder besser).

- Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien ergibt eine hochsignifikante Überlegenheit von Sitagliptin (HR 0,11; 95%-KI 0,03; 0,37; 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"* ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen, denn das gesamte Konfidenzintervall liegt unter 0,75.

- Zusätzlich soll nach Anhang A der IQWIG-Nutzenbewertung A11-02 das Risiko für das untersuchte Ereignis in mindestens einer der zu vergleichenden Gruppen 5 % oder höher sein. Dieses zusätzliche Kriterium *"stütze die Relevanz des Ereignisses auf Populationsebene und trage den besonderen Anforderungen an diese Kategorie des Zusatznutzens Rechnung"*. Die Ereignishäufigkeit für schwere Hypoglykämien unter Glimepirid liegt in der Studie P803 bei fünf Ereignissen pro Personenjahr und damit bei 5% der Patienten pro Jahr. Somit wird selbst die Häufigkeitsbedingung aus Anhang A der IQWIG-Nutzenbewertung A11-02 erfüllt.

- Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 15%-ige Verringerung schwerer iatrogener Hypoglykämien als klinisch relevant (American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005); erzielt wird eine 89%-ige Reduktion solcher Ereignisse.

- Nach den Kriterien der Allgemeinen IQWIG-Methoden 4.0 liegen zwei 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 Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus 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-induzierten Hypoglykämien (Holstein, 2012). Jede Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämie kann für Betroffene und ihr Umfeld (z. B. beim Autofahren, Bedienen von Maschinen) gefährlich bzw. lebensgefährlich sein.

Von einem Arzneimittel wie Sitagliptin, welches die Insulinsekretion glucoseabhängig stimuliert und daher kein eigenes Hypoglykämierisiko haben kann, ist zu erwarten, dass

Hypoglykämien selbst dann äußerst selten sind, wenn Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien besonders häufig sind, zum Beispiel bei älteren Patienten.

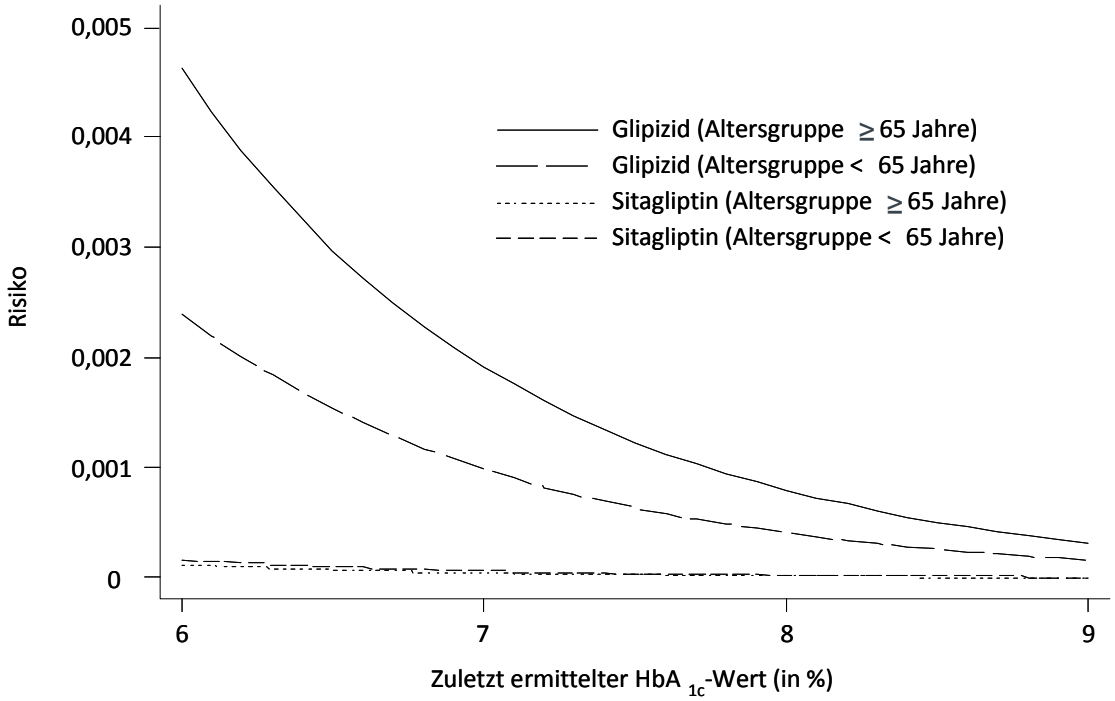


Abbildung 4-B: Risiko für das Auftreten von Hypoglykämie (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤70 mg/dl) – in Abhängigkeit vom zuletzt gemessenen HbA1c Wert, Behandlung bzw. Alter – in der Zulassungsstudie P024 (Reproduziert aus Krobot et al., 2012)

Genau dieses findet sich nach Abbildung 4-B:

- Unter Metformin plus Sulfonylharnstoff eine höhere Inzidenz an bestätigten Hypoglykämien bei älteren (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten.

- Im Gegensatz dazu unter Metformin plus Sitagliptin selbst am HbA1c-Zielwert in beiden Altersgruppen ein verschwindend geringes Hypoglykämierisiko.

Mit diesen Eigenschaften entsprechen Metformin plus 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-induzierte Hypoglykämien selten erscheinen; aus der Sicht der GKV-Versichertengemeinschaft (Zielpopulation) im Zeitraum 2011-2015 allerdings gewiss nicht (Tabelle 4-C):

- 114 tödliche Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien, sowie
- 7.457 stationäre Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien
- 169.931 schwere Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien, sowie
- 3.774.896 symptomatische Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤70 mg/dl.

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

Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	**Ereignisse pro 1000 Personenjahre**	**Sitagliptin-Anwender (n=215.943)**		**Gesamte Zielpopulation (n=687.898)**	
		2011	**2011-2015**	**2011**	**2011-2015**
Symptomatische Hypoglykämien mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l)					
Sulfonylharnstoff (P803)	1098	237.001	1.185.005	754.979	3.774.896
Sitagliptin (P803)	131	28.191	140.955	89.804	449.021
Verhinderte Ereignisse		208.810	1.044.049	665.175	3.325.875
Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen					
Sulfonylharnstoff (P803)	49	10.669	53.344	33.986	169.931
Sitagliptin (P803)	7	1.524	7.619	4.854	24.271
Verhinderte Ereignisse		9.145	45.725	29.132	145.660
Hypoglykämien mit Krankenhauseinweisungsfolge					
Sulfonylharnstoff	2,168	468	2.341	1.491	7.457
Sitagliptin	0,238	51	257	164	820
Verhinderte Ereignisse		417	2.083	1.327	6.636
Hypoglykämien mit Todesfolge					
Sulfonylharnstoff	0,033	7	36	23	114
Sitagliptin	0,004	1	4	3	13
Verhinderte Ereignisse		6	32	20	102

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 (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) (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 reduziert (P024/P803, HR=0,11, 95% KI 0,03; 0,37, p≤0,001; Herstellerdossier).

Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien für die geschlossene Kohorte von Patienten, welche im Jahre 2011 Metformin-Sitagliptin erhielten

Konkret **vermieden** werden im Zeitraum 2011-2015 in dieser Kohorte durch die Gabe von Metformin plus Sitagliptin statt Metformin plus Sulfonylharnstoff gemäß Tabelle 4-C:

- Nicht erlittene 32 tödliche Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien, sowie
- Nicht erlittene 2.083 stationäre Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien.
- Nicht erlittene 45.725 schwere Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien, sowie
- Nicht erlittene 1.044.049 Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤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 Diabetes mellitus Typ 2, 2010).

- In den adipösen Studienpopulationen P024 (BMI=31 kg/m^2) und P803 (BMI=30 kg/m^2) zeigt sich eine statistisch signifikante Körpergewichtsveränderung zugunsten von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff.
- Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin (-2,08 kg; 95%-KI -2,38; -1,74, p<=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 zwei Studien vor, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

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

Sonstige unerwünschte Ereignisse

Beide Studien zeigen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff (Studie P024: Relatives Risiko 0,94; 95%-KI [0,88; 0,99]; p=0,024, / Studie P803: Relatives Risiko 0,84; 95%-KI [0,75; 0,95]; p=0,004).

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 zwei Studien vor, die einen gleichgerichteten statistisch signifikanten Effekt zeigen.

Somit ergibt sich für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker unzureichend senken.

GESAMTFOLGERUNG

Sulfonylharnstoffe weisen ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus inakzeptabel ist: Gewichtzunahme und die Gefahr schwerer und prolongierter, unter Umständen letaler Hypoglykämien. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos alleine oder in Kombination mit Metformin wurden nie ausgeräumt.

Für Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff wird belegt

- ein verschwindend geringes Hypoglykämierisiko unabhängig vom Alter selbst am HbA1c-Zielwert, sowie
- keine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in adipösen Populationen.

Über zwei Jahre ferner

- eine kardiovaskuläre Überlegenheit,
- eine geringere Gesamtsterblichkeit.

Mit diesen Eigenschaften entsprechen Metformin plus 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 Metformin plus Sitagliptin (Festkombination) im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker unzureichend senken.

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 Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Sitagliptin in Kombination mit Metformin bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Die Festkombination (Janumet®, Velmetia®) besteht aus Metformin (850mg bzw. 1000mg) und Sitagliptin (50mg) und wird zweimal täglich verabreicht. Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit den Einzelwirkstoffen vorgenommen (G-BA, Niederschrift zum Beratungsgespräch, 2012), da die Tagesdosierung der Einzelwirkstoffe in den Studien mit den patientenrelevanten Endpunkten mit der Tagesdodierung der Festkombination vergleichbar und die freie und die feste Kombination bioäquivalent sind (European Medicines Agency. EPAR Janumet, 2008).

Die Bewertung erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte *Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, sonstige unerwünschte Ereignisse,* sowie *gesundheitsbezogene Lebensqualität*.

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte klinische Studien die alle Kriterien in Tabelle 4-1 erfüllen.

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war.
E2	Prüfintervention: Sitagliptin in Kombination mit Metformin, Anwendung entsprechend Zulassung.
E3	Vergleichsintervention: Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin, Anwendung entsprechend Zulassung.
E4	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Zielgrößen: *Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, sonstige unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität*
E5	Aktiv-kontrollierte, randomisierte klinischen Studien
E6	Studiendauer ≥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/Metformin zugelassen ist (Fachinformationen Janumet® bzw. Velmetia®). Die Kontrollgruppe entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde. Die Endpunkte stellen patientenrelevante Endpunkte dar (siehe Kapitel 4.2.4.2). 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, clinicalstudyresults.org sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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

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

Die Suche erfolgte im Studienregister clinicaltrials.gov sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal ICTRP. Eine Suche im Studienregister clinicalstudyresults.org war nicht möglich, da das Portal nicht mehr verfügbar ist. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche erfasste sowohl abgeschlossene und abgebrochene als auch laufende Studien. Die Suche in clinicaltrials.gov wurde auf Studien der Phase II, III und IV beschränkt. Die Suche in ICTRP erfolgte für die „Condition“ Diabetes. Darüber hinaus erfolgten keine 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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Studienregisterrecherche

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als

„niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

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 Informationssynthese und –analyse

4.2.4.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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 sowie die ergänzenden statistischen Analysepläne zur Auswertung der symptomatische Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf 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.

4.2.4.2 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 Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht 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.

Patientencharakteristika

Die Ergebnisse beziehen sich auf erwachsene Männer und Frauen (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin 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 Placebo:

- 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.

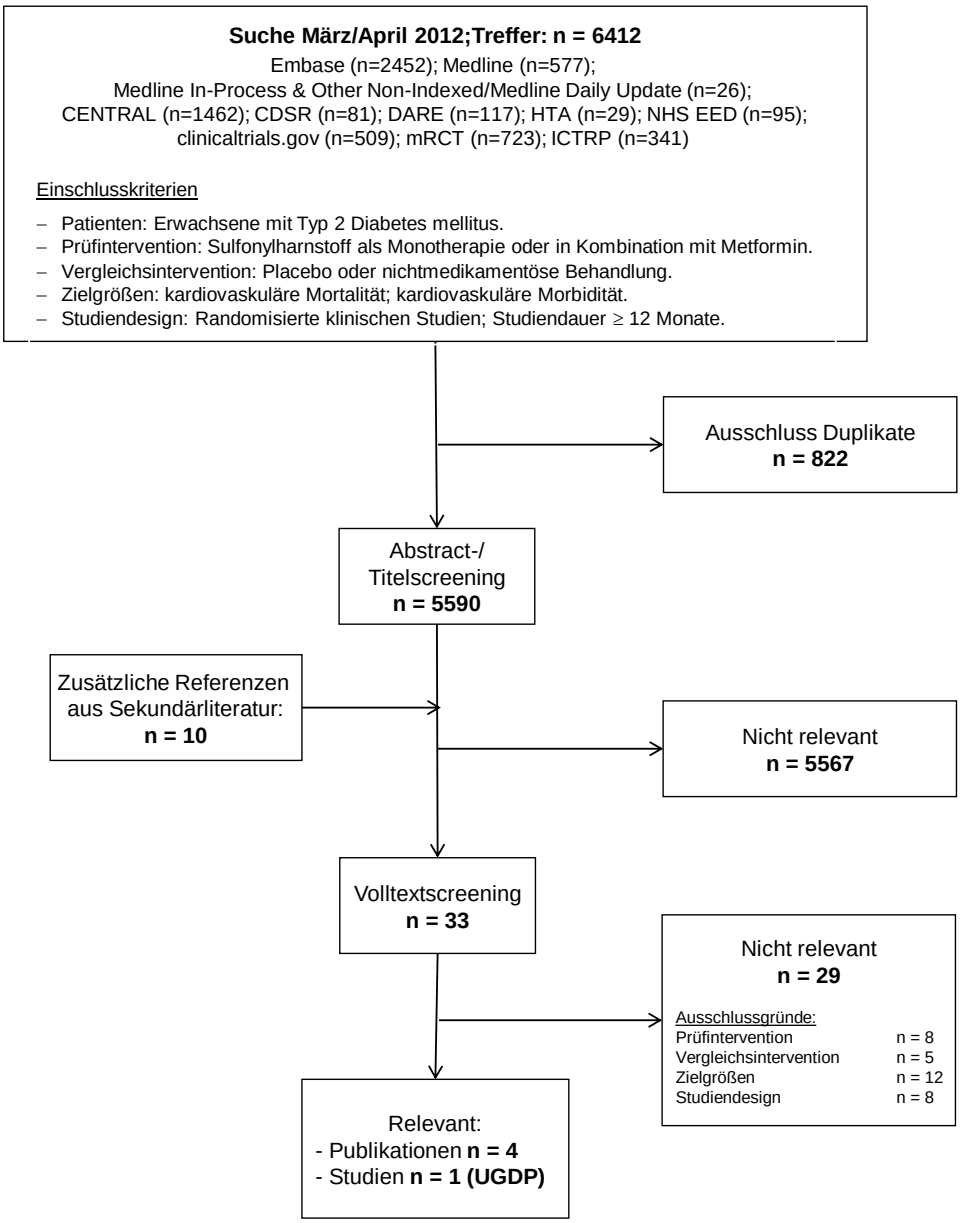


Abbildung 4-1: Randomisierte Studien zur absoluten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität von Sulfonylharnstoff bzw. Metformin plus Sulfonylharnstoff - Flussdiagramm der systematischen Recherche in Literaturdatenbanken und Studienregister

- In dieser einzigen kardiovaskulären Endpunktstudie findet sich ein Schaden für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo.

- Nur 409 UGDP-Patienten reichten 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).

- Das Schadenssignal aus der UGDP-Studie für Tolbutamid vs. Placebo wurden nie konfirmatorisch widerlegt.

- Für alle anderen Sulfonylharnstoffe einschließlich Glimepirid und Glibenclamid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Placebo; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden im Vergleich zu Placebo.

- Daher trägt jede Sulfonylharnstoff-Fachinformationen in der Vereinigten Staaten zu Beginn des Abschnittes "Warnings" einen fettgedruckten FDA-Warnhinweis (Auszug für Glimepirid (Sanofi-Aventis, AMARYL® 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".***

Kardiovaskuläre Datenlage für die Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Sulfonylharnstoff alleine:

- Es findet sich eine Studie (UKPDS34).
- In dieser Studie findet sich ein Schaden für Metformin plus Glibenclamid („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Glibenclamid alleine.
- Nur 517 Patienten reichten in der UKPDS34-Studie aus, um für die Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Sulfonylharnstoff alleine einen Anstieg der Gesamtsterblichkeit (17,5% vs. 11,5%, RR=1,60, p(log-rank)=0,041, number-needed to-harm (NNH)=17 über 6-7 Jahre) bzw. einen Anstieg der diabetesbezogenen Sterblichkeit (9,7% vs. 5,2%, RR=1,96, p(log rank)=0,039, number-needed-to-harm (NNH)=23 über 6-7 Jahre) nachzuweisen.
- Die Schadenssignale aus der UKPS34-Studie für Metformin plus Glibenclamid („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Glibenclamid alleine wurden nie konfirmatorisch widerlegt.
- Für alle anderen Sulfonylharnstoff-Metformin-Kombinationen einschließlich Metformin-Glimepirid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Metformin alleine bzw. Sulfonylharnstoff alleine; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden der Kombination Metformin plus Sulfonylharnstoff.
- Daher folgern die DDG-Leitlinen (Unterstreichung durch uns):

  "Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie eines Sulfonylharnstoffs mit Metformin ist unklar".

  "Bezüglich der Kombinationstherapie Metformin/Glibenclamid kann nach der aktuellen Datenlage nicht ausgeschlossen werden, dass diese Kombination das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Deshalb sollte diese Kombination nur dann verabreicht werden, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können und wenn der Patient eingehend über das mögliche Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde.

  Ob eine derartige mögliche Risikoerhöhung auch für andere Sulfonylharnstoff bzw. Sulfonylharnstoff-Analoga / Metformin-Kombinationstherapien befürchtet werden muss, ist in Ermangelung entsprechender Daten unklar. In dieser Situation halten die Autoren eine Umstellung aller mit diesen Kombinationen behandelten Diabetiker für nicht angezeigt, schlagen jedoch eine strengere Indikationsstellung, insbesondere bei Neueinstellungen und bei Patienten mit KHK, vor".

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-induzierte 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 (Holstein, 2012).
- 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-induzierte Hypoglykämien können insbesondere bei älteren Diabetikern über Stunden und Tage wiederkehren und erfordern deshalb eine längere Nachbeobachtung.
- Todesfälle durch Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien sind belegt; von einer erheblichen Dunkelziffer ist auszugehen.

Konsequenzen von Sulfonylharnstoff-induzierten 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-induzierten 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 Diabetes mellitus Typ 2, 2010).

4.2.4.3 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[4] 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[5] 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[6] 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 4.2.4.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.4.5).

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

Da die Studien P024 und P803 hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar sind, können die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Für die statistische Auswertung wurden die Ergebnisse der APaT-Analysepopulation verwendet.

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

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 ≤1 % in mindestens einem Studienarm wurde die 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 schwerer 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 I2 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 Meta-Analysen wurden mit der Software Review Manager (The Nordic Cochrane Centre (Copenhagen), 2011) durchgeführt.

4.2.4.4 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 zwei Studien vorlagen, deren Verzerrungspotential als niedrig eingestuft war. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene war mit Ausnahme des Endpunkts *Veränderung des Körpergewichts* vergleichbar. Für diesen Endpunkt werden die Einzelstudienergebnisse berichtet und von einer Sensitivitätsanalyse abgesehen.

4.2.4.5 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; für den Endpunkt Hypoglykämien in Studie P024 zusätzlich wie a priori geplant auch nach Vortherapie. In Bezug auf das Krankheitsstadium werden in diesem Modul nur Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus bewertet, bei denen eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkt.

Die Subgruppenergebnisse beider 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.

4.2.4.6 Indirekte Vergleiche

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

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*

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

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*

- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks ofrandomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

Ein indirekter Vergleich war für die vorliegende Untersuchung nicht erforderlich.

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**
P015	ja	abgeschlossen	13 Wochen	• Placebo (4 Wochen) danach Sitagliptin 50 mg BID (4 Wochen) • Sitagliptin 50 mg BID (4 Wochen) danach Placebo (4 Wochen) Basismedikation Metformin ≥ 1500 mg/d
P020	ja	abgeschlossen	Phase A: 24 Wochen Phase B: 80 Wochen	Phase A: • Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1500mg/d • Placebo + Metformin ≥ 1500 mg/d Pioglitazon 15 mg QD zusätzlich für Patienten, die glykämische Zielwerte nicht erreichten – in beiden Armen Phase B: • Sitagliptin Kohorte weiterhin 100 mg QD • Placebo Kohorte wechselte zu Glipizid 5 mg (Dosiserhöhung bis max. 15 mg)
P024	nein	abgeschlossen	52 bzw. 104 Wochen	• Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1500 mg/d • Glipizid 5 mg QD Dosiserhöhung bis max. 20 mg QD) + Metformin ≥ 1500 mg/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

				• Placebo/Metformin 1000 mg BID Nicht-randomisiert, Open-Label: • Ko-Administration von Sitagliptin/Metformin 50/1000 mg BID
P053	nein	abgeschlossen	30 Wochen	• Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1500 mg/d • Placebo + Metformin ≥ 1500 mg/d
P057	ja	abgeschlossen	52 Wochen (12 + 40 Wochen)	• Placebo (12 Wochen, doppel-blind) danach Sitagliptin 50 mg QD (Auftitration bis 100mg QD, open-label) • Sitagliptin 50mg QD (12 Wochen, doppel-blind) danach Sitagliptin 50 mg QD (Auftitration bis 100 mg QD, open-label) Basismedikation (in beiden Armen): Metformin
P066	nein	abgeschlossen	32 Wochen	• Sitagliptin/Metformin 50/500 mg BID (Auftitration bis 50/1000 mg BID) • Pioglitazon 30 mg QD (Auftitration bis 45 mg QD)
P068	nein	abgeschlossen	Phase A: 12 Wochen Phase B: 28 Wochen	• Sitagliptin/Metformin: Phase A: Sitagliptin 100 mg QD + Placebo (Pioglitazone) . Phase B: Sitagliptin/Metformin Fixdosiskombination (50/500 mg BID - 50/1000 mg BID) + Placebo (Pioglitazon) • Pioglitazon Phase A: Pioglitazon (15 mg QD – 30 mg QD) + Placebo (Sitagliptin). Phase B: Pioglitazon 45 mg QD + Placebo (Sitagliptin / Metformin)
P074	nein	abgeschlossen	24 Wochen	• Sitagliptin 100 mg QD + Metformin 1000 mg/d oder Metformin 1700 mg/d • Placebo + Metformin 1000 mg/d oder Metformin 1700 mg/d
P078	nein	abgeschlossen	26 Wochen	• Sitagliptin 100 mg QD

				• Sitagliptin 100 mg QD + Diät • Sitagliptin 100 mg QD + Diät + Bewegung Basismedikation Metformin
P079	nein	abgeschlossen	44 Wochen	• Sitagliptin/Metformin 50/500 mg BID (Auftitration auf 50/1000 mg BID) • Metformin 500 mg BID (Auftitration auf 1000 mg BID)
P082	nein	laufend	Bis zu 5 Jahre	• Sitagliptin 50 mg QD oder 100 mg QD (in Abhängigkeit der Nierenfunktion) • Placebo Therapie zusätzlich zu einer unzureichenden anthihyperglykämischen Therapie (inkl. Insulin)
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 • Placebo
P136	nein	laufend	24 Wochen	• Sitagliptin 50 mg oder 100 mg QD + Placebo • 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

P189	nein	abgeschlossen	24 Wochen	• Sitagliptin 100 mg QD + Metformin 850 mg BID oder Metformin 500 mg TID • Metformin (850 mg BID oder 500 mg TID) • Metformin (850 mg BID oder 500 mg TID) + beliebiges OAD, außer Metformin
P202	nein	laufend	30 Wochen	• Sitagliptin/Metformin (Fixdosiskombination) max. 50/1000 mg BID • Glimepirid 1-6 mg QD
P211	nein	abgebrochen	Phase A: 16 Wochen Phase B: 38 Wochen	• Sitagliptin 100 mg QD + Placebo (Atorvastatin) – Phase A Sitagliptin 100 mg QD + Placebo (Glimepirid) + Atorvastatin 80 mg/d – Phase B • Atorvastatin 80 mg/d + Placebo (Sitagliptin) – Phase A Glimepirid (max. 6 mg/d) + Placebo (Sitagliptin) + Atorvastatin 80 mg/d – Phase B • Sitagliptin 100 mg QD + Atorvastatin 80 mg/d - - Phase A Sitagliptin 100 mg QD + Placebo (Glimepirid) + Atorvastatin 80 mg/d - Phase B Alle Patienten erhielten Metformin ≥ 1500 mg/d bereits vor der Studie und über die gesamte Studiendauer hinweg.
P262†	nein	abgeschlossen	31 Tage	• Sitagliptin 100 mg QD mit oder ohne Metformin • Sulfonylharnstoff (individuelle Dosierung nach Bedarf) mit oder ohne Metformin
P263†	nein	abgeschlossen	31 Tage	• Sitagliptin 100 mg QD mit oder ohne Metformin • Sulfonylharnstoff (individuelle Dosierung nach Bedarf) mit oder ohne Metformin
P403	nein	laufend	26 Wochen	• Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1500 mg/d + Glimepiride 1

				mg QD • Liraglutide (0,6 - 1,8 mg QD) + Metformin ≥ 1500 mg/d
P801	nein	abgeschlossen	18 Wochen	• Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1500 mg/d • Rosiglitazon 8 mg QD + Metformin ≥ 1500 mg/d • Placebo + Metformin ≥ 1500 mg/d
P803	nein	abgeschlossen	30 Wochen	• Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥ 1500 mg/d • Glimepiride (1 - 6 mg/d) + Metformin ≥ 1500 mg/d
MK0893-P015††	nein	abgeschlossen	4 Wochen	• MK0893 40 mg QD + Sitagliptin 100 mg QD + Placebo • Sitagliptin 100 mg QD + Metformin 2000 mg QD + Placebo • MK0893 40mg QD + Metformin 2000 mg QD + Placebo
* Unter "laufende Studien" werden hier nur Studien aufgeführt, die bereits mindestens einen Patienten eingeschlossen haben. †Die Studien 262 und 263 haben das gleiche Design, wurden aber unter verschiedenen Protokollen in unterschiedlichen Ländern durchgeführt. ††Dieses Protokoll ist Teil des klinischen Entwicklungsprogramms für MK0893. Da es jedoch einen Kontrollarm mit Sitagliptin + Metformin beinhaltet, wird diese Studie hier aufgeführt.				
Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war				
065-00	nein	abgeschlossen	52 Wochen	• Sitagliptin 100mg QD + Metformin • Placebo + Metformin
091-00	nein	laufend	16 Wochen	• Sitagliptin 100mg QD • Metformin 850mg BID • Sitagliptin 50mg + Metformin 850mg BID
107-00	nein	abgeschlossen	22 Wochen	• Sitagliptin 100mg QD

				• Metformin 500 mg BID • Sitagliptin 100mg QD + Metformin 500mg BID • Placebo
109-00	nein	abgeschlossen	1 Woche	• Sitagliptin 100mg QD + Metformin 500 mg BID • Sitagliptin 50mg/Metformin 500mg FDC BID • Metformin 500 mg BID
119-00	nein	abgeschlossen	6 Wochen	• 4-phasige Crossover-Studie: • Sitagliptin 100 mg + Placebo (Metformin) • Metformin 1000 mg BID • Sitagliptin 100 mg QD + Metformin 1000 mg BID • Placebo (Sitagliptin) + Placebo (Metformin BID)
160-00	nein	abgebrochen	4-6 Wochen	• Sitagliptin 100mg QD + Metformin • Pioglitozon + Sulfonylharnstoff • Pioglitozon
172-00	nein	abgeschlossen	4 Wochen	• Metformin 850 mg BID (7 Tage) + Sitagliptin oder Placebo an Tag 5 und 8 • 14 Tage Auswaschphase • Metformin 850 mg BID (7 Tage) + Sitagliptin oder Placebo an Tag 5 und 8
173-00	nein	abgeschlossen	4 Wochen	• Sitagliptin 100mg QD + Metformin • Glimepirid 2 mg + Metformin
277-00	nein	abgeschlossen	16 Wochen	• Sitagliptin 100mg QD + Metformin • Glimepirid 2 mg + Metformin

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: 01.11.2012

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
P015	**E3:** Studie wurde gegen Placebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
P020	**E5:** 2-phasige Studie. Phase A nicht geeignet, da im Vergleichsarm Placebo gewählt wurde, keine Vergleichbarkeit der Patientengruppen in Phase B
P036	**E3:** Studie wurde gegen Placebo bzw. Metformin durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
P053	**E3:** Studie wurde gegen Placebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P057	**E2:** Untersuchung einer nicht zugelassene Dosierung von Sitagliptin (50 mg QD) **E3:** Studie wurde gegen Placebo bzw. Metformin durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
P066	**E3:** Studie wurde gegen Pioglitazon durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P068	**E3:** Studie wurde gegen Pioglitazon durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P074	**E3:** Studie wurde gegen Placebo bzw. Metformin durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P078	**E3:** Studie wurde gegen Diät (mit oder ohne Bewegung) durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P079	**E3:** Studie wurde gegen Metformin durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P082	**E3:** Studie wurde gegen Placebo durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. **E7:** Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
P121	**E3:** Studie wurde gegen Placebo, Metformin bzw. Sitagliptin-Monotherapie durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie **E8:** Studienbericht wird derzeit erstellt
P136	**E7:** Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
P158	**E3:** Studie wurde gegen eine übliche Standardtherapie bzw. Sitagliptin-Monotherapie durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P189	**E3:** Studie wurde gegen Metformin durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
P202	**E3:** Studie wurde gegen Glimepirid-Monotherapie durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. **E7:** Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
P211	**E3:** Studie wurde gegen Metformin bzw. Sitagliptin-Monotherapie durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie

	E7: Die Studie wurde abgebrochen
P262	**E1:** Es handelt sich nicht um Patienten, die von einer unzureichenden Metformin-Monotherapie übergehen auf Metformin+Sulfonylharnstoff vs. Metformin+Sitagliptin **E6:** Studiendauer zu kurz (31 Tage) 92% der Patienten hatten bei Randomisierung eine laufende Metformin/Sulfonylharnstoff -Therapie, und 100% davon durften bisher keine schwerwiegenden Hypoglykämien erlitten haben (selection bias)
P263	**E1:** Es handelt sich nicht um Patienten, die von einer unzureichenden Metformin-Monotherapie übergehen auf Metformin+Sulfonylharnstoff vs. Metformin+Sitagliptin **E6:** Studiendauer zu kurz (31 Tage) 92% der Patienten hatten bei Randomisierung eine laufende Metformin/Sulfonylharnstoff -Therapie, und 100% davon durften bisher keine schwerwiegenden Hypoglykämien erlitten haben (selection bias)
P403	**E3:** Studie wurde gegen Liraglutide durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie **E7:** Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.
P801	**E3:** Studie wurde gegen Placebo bzw. Rosiglitazon durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie
MK0893-P015	**E3:** Studie wurde gegen MK0893 durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie **E6:** Studiendauer zu kurz (4 Wochen)
Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war	
065-00	**E3:** Studie wurde gegen Metformin-Monotherapie durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
091-00	**E1:** Studie wurde bei Patienten mit Gestationsdiabetes durchgeführt **E3:** Studie wurde gegen Sitagliptin- bzw. Metformin-Monotherapie durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie **E7:** Die Studie ist noch nicht abgeschlossen
107-00	**E3:** Studie wurde gegen Plazebo und Metformin durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie **E6:** Behandlungsdauer ist zu kurz (4-Perioden-Crossover-Design mit je 6 Tagen Behandlungsdauer gefolgt von einer 4-wöchigen Wash-out-Periode)
109-00	**E3:** Studie wurde gegen Metformin-Monotherapie durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. **E6:** Studiendauer zu kurz (1 Woche)
119-00	**E3:** Studie wurde gegen Sitagliptin- bzw. Metformin-Monotherapie durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie **E6:** Studiendauer zu kurz (6 Wochen) **E7:** Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.

160-00	**E7:** Die Studie wurde abgebrochen
172-00	**E1:** Studie wurde bei naiven Patienten durchgeführt **E3:** Studie wurde gegen Sitagliptin- bzw. Metformin-Monotherapie durchgeführt. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie **E6:** Studiendauer zu kurz (4 Wochen)
173-00	**E6:** Studiendauer zu kurz (4 Wochen)
277-00	**E6:** Studiendauer zu kurz (16 Wochen)

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 50 nicht die Einschlusskriterien. Diese sind im Anhang 4-C unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt. Es blieben somit 4 Publikationen, die sich auf 2 relevante Studien beziehen *(*Abbildung 4-2*).*

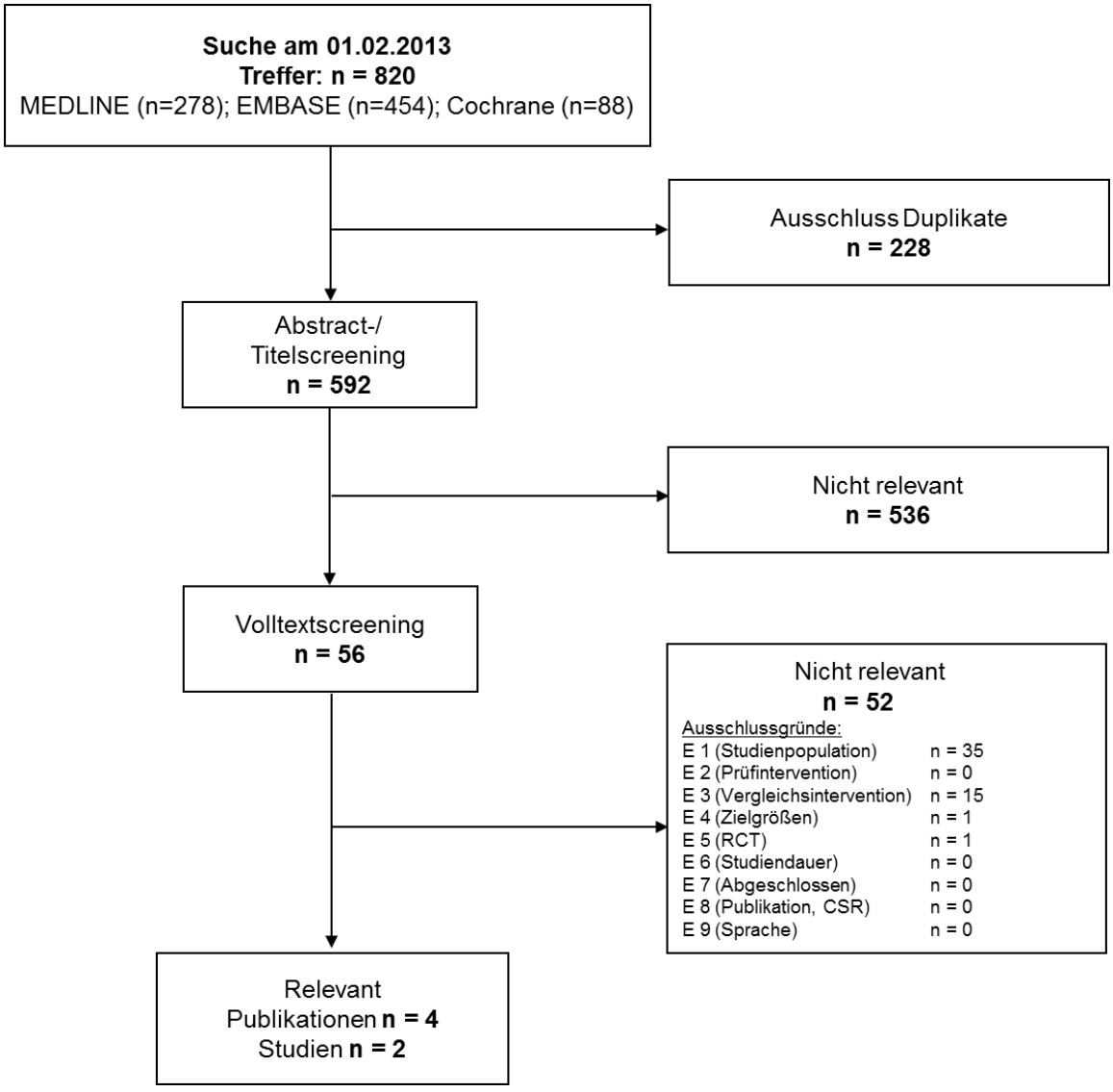


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d.[b])**
P024	**clinicaltrials.gov** http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094770?term=0431-024&rank=1 (Full text view, Tabular view, Ergebnisse, Link zu Publikationen)	ja	ja
P803	**clinicaltrials.gov** http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00701090?term=0431-803&rank=1 (Full text view, Tabular view, Ergebnisse)	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.			

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 Vergleichs-

therapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
P024	**ja**	**ja**	**Nein**	**ja** (siehe Modul 5, Studienberichte)	**ja clinicaltrials.gov** http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094770?term=0431-024&rank=1	**ja** Nauck et al. , 2007 Seck et al., 2010 Krobot et al., 2012
P803	**nein**	**ja**	**Nein**	**ja** (siehe Modul 5, Studienberichte)	**ja clinicaltrials.gov** http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00701090?term=0431-803&rank=1	**ja** Arechavaleta et al., 2011

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.

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	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
P024 (parent study: 52 Wochen / extension study: 104 Wochen)	- RCT - doppelblind - double dummy - parallel - aktivkontrolliert - multinational	Männliche und weibliche Patienten (≥18 und ≤78 Jahre), deren Typ 2 Diabetes mellitus nicht adäquat mit Metformin in einer Dosis von mindestens 1500 mg pro Tag eingestellt werden kann (HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 10,0 %)	Metformin ≥ 1500 mg/d in Kombination mit Sitagliptin 100 mg/d (n=588) Metformin ≥ 1500 mg/d in Kombination mit Glipizid 5–20 mg/d (n=584)	Wash out & dose-stable period (Metformin-Monotherapie ≥ 1500 mg/d): ≥ 6 Wo. Placebo-Run-in: 2 Wo. Behandlung: 104 Wo. Telefon. Follow-up 2 Wo. nach Behandlungsende	USA/Puerto Rico, Europa (20 Länder), Rest der Welt (14 Länder) 10/2004 – 05/2007	<u>Primär:</u> Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert nach 52 Wochen <u>Weitere (nach 52 und 104 Wochen):</u> Symptomatische Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert als unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse Sonstige unerwünschte Ereignisse
P803	- RCT - doppelblind - double dummy - parallel - aktivkontrolliert - multinational	Männliche und weibliche Patienten (≥18 Jahre), deren Typ 2 Diabetes mellitus nicht adäquat mit Metformin in einer Dosis von mindestens 1500 mg pro Tag eingestellt werden kann (HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %)	Metformin ≥ 1500 mg/d in Kombination mit Sitagliptin 100 mg/d (n=516) Metformin ≥ 1500 mg/d in Kombination mit Glimepirid 1–6 mg (n=519)	Placebo-Run-in: 2 Wo. Behandlung: 30 Wo. Telefon. Follow-up 2 Wo. nach Behandlungsende	Mittel- und Südamerika (9 Länder), Europa (9 Länder), Asien/Pazifik (4 Länder) 06/2008 – 10/2009	<u>Primär:</u> Veränderung des HbA1c-Werts im Vergleich zum Ausgangswert nach 30 Wochen <u>Weitere:</u> Symptomatische Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert als unerwünschte Ereignisse von besonderem klinischen Interesse Sonstige unerwünschte Ereignisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität (European Quality of Life-5 Dimensions [EQ5D])

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

Studie	**Sitagliptingruppe**	**Vergleichsgruppe**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
P024	Sitagliptin (100mg/Tag) + Glipizid-Placebo (Dosiserhöhung analog zum Glipizid-Verum-Arm)	Glipizid (Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid 5 mg/Tag begonnen und die Dosis nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war ≥110 mg/dL (6.11 mmol/L) UND b) alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvisite waren ≥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. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden) + Sitagliptin-Placebo	Alle vor Studienbeginn verwendeten Antidiabetika mit Ausnahme von Metformin wurden abgesetzt. Jeder randomisierte Patient erbrachte in der "run-in-Phase" einen Beleg für eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Diät, Bewegung und Metformin ≥ 1500 mg/d. Diese Metformindosis wurde während der gesamten Studie aufrechterhalten (inkl. Placebo-Run-in [2 Wochen].
P803	Sitagliptin (100mg/Tag) + Glimepirid-Placebo (Dosiserhöhung analog zum Glimepirid-Verum-Arm)	Glimepirid (Um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren, wurde mit Glimepirid 1 mg/Tag begonnen. Dosiserhöhungen erfolgten im Ermessen des Studienarztes entsprechend seinem üblichen Vorgehen vor dem Hintergrund internationaler Empfehlungen zur Blutzuckereinstellung. Die Maximaldosis war 6 mg/Tag. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden) + Sitagliptin-Placebo	Stabile Metformindosis (≥ 1.500 mg/d) über mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn. Diese Metformindosis wurde während der gesamten Studie aufrechterhalten (inkl. Placebo-Run-in [2 Wochen].

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

Studie Gruppe	**N**[a]	**Alter (Jahre)***	**Geschlecht m / w (%)**	**Körpergewicht (kg)***	**BMI (kg/m²)***
P024					
Sitagliptin Sulfonylharnstoff	588 584	56,8 (9,3) 56,6 (9,,8)	57,1 / 42,9 61,3 / 38,7	89,5 (17,4) 89,7 (17,5)	31,2 (5,0) 31,3 (5,2)
P803					
Sitagliptin Sulfonylharnstoff	516 519	56,3 (9,7) 56,2 (10,1)	55 / 45 53,8 / 46,2	80,6 (15,2) 82,0 (16,7)	29,7 (4,5) 30,2 (4,4)
* 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**[a]	**Diabetesdauer (Jahre)***	**HbA1c-Ausgangswert (%)***	**Anamnese kardiovaskuläre Erkrankung [n(%)]**
P024				
Sitagliptin Sulfonylharnstoff	588 584	6,5 (6,1) 6,2 (5,4)	7,7 (0,9) 7,6 (0,9)	Keine Angaben
P803				
Sitagliptin Sulfonylharnstoff	516 519	6,8 (4,6) 6,7 (4,8)	7,50 (0,7) 7,51 (0,76)	49 (9,5) 56 (10,8)
* Mittelwert (Standardabweichung); 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 zwei aktiv-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde klinische Studien (RCT) identifiziert (P024 und P803), die die Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin untersuchen. Zu beiden Studien liegen Studienberichte, ergänzenden statistischen Analysepläne zur Auswertung der symptomatische Hypoglykämien sowie Vollpublikationen vor, die in Modul 5 angefügt sind. Für Studie P024 liegen zwei Studienberichte vor: der erste Studienbericht (P024v1) berichtet die Ergebnisse vom Studienzeitraum 0-52 Wochen, der zweite (P024) die Ergebnisse vom Studienzeitraum 0-104 Wochen. Im vorliegenden Bericht werden die Ergebnisse der Extensionsstudie P024 (104 Wochen) berücksichtigt.

Die Ergebnisse der beiden Studien sind anwendbar auf die Festkombination (Janumet®, Velmetia®) bestehend aus Metformin (850mg bzw. 1000mg) und Sitagliptin (50mg) zweimal täglich, da die mittlere Metformin-Tagesdosis in den Studien P024 bzw. P803 bei 1962mg bzw. 1827mg lag.

Nachfolgend werden die wichtigsten Merkmale der Studien kurz aufgeführt:

Studiendesign und Studienziele

Die Studien P024 und P803 waren jeweils aktiv-kontrollierte, randomisierte, doppelblinde (double dummy), klinische RCT zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin im direkten Vergleich mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, die unter einer Metformin-Therapie nur unzureichend eingestellt waren. Die Studie P803 wurde im Hinblick auf eine Nutzenbewertung in Deutschland initiiert, um bereits vorhandene Evidenz aus der Zulassungsstudie P024 zur bestätigen. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte in der Zulassungsstudie P024 insgesamt 104 Wochen, während sie in Studie P803 30 Wochen betrug.

In der Zulassungsstudie P024 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glipizid. Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid 5 mg/Tag begonnen und die Dosis nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war ≥110 mg/dL (6.11 mmol/L) UND b) alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvisite waren ≥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®).

In der Studie P803 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glimepirid. Um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren, wurde mit Glimepirid 1 mg/Tag begonnen. Dosiserhöhungen erfolgten im Ermessen des Studienarztes entsprechend seinem üblichen Vorgehen vor dem Hintergrund internationaler Empfehlungen zur Blutzuckereinstellung. Die Maximaldosis war 6 mg/Tag (Fachinformation Amaryl®).

In beiden Studien konnte während der gesamten Studiendauer die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden. Die HbA1c Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen waren im gesamten Zeitverlauf gering. Beide Studien erreichten ihr primäres Studienziel, die Nichtunterlegenheit der HbA1c-Senkung im Vergleich zum jeweiligen Sulfonylharnstoff.

Tabelle 4-10: HbA1c-Senkung, Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin

HbA1c	Metformin + Sitagliptin			Metformin + Sulfonylharnstoff[a]			Metformin + Sitagliptin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff[a]
Studie	N[b]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Werte Studien-ende MW (SD)	N[b]	Werte Studien-beginn MW (SD)	Werte Studien-ende MW (SD)	Mittelwertdifferenz[c] [95 %-KI]
P024							
52 Wochen	576	7,69 (0,89)	7,15 (0,99)	559	7,65 (0,90)	7,08 (0,87)	0,04 [-0,04; 0,13]
104 Wochen	576	7,69 (0,89)	7,31 (1,02)	559	7,65 (0,90)	7,27 (0,88)	0,01 [-0,08; 0,10]
P803							
30 Wochen	509	7,50 (0,70)	7,09 (0,86)	509	7,51 (0,76)	7,02 (0,92)	0,07 (-0,02; 0,16)

a: P024: Glipizid; P803: Glimepirid
b: P024: All-Patients-Treated Population; P803: Full Analysis Set. Last observation carried forward (LOCF).
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 P024 und P803 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als HbA1c) unter einer Metformin-Monotherapie (≥1500 mg/Tag). Hinsichtlich des Einschlusskriteriums "Blutzucker/HbA1c" und Alter unterscheiden sich die beiden Studien nur geringfügig. In der Zulassungsstudie P024 wurden Patienten randomisiert, die zwischen 18 und 78 Jahre alt waren und einen HbA1c-Wert ≥6,5% und ≤10% aufwiesen. Jeder randomisierte Patient erbrachte in der "run-in-Phase" einen Beleg für eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Diät, Bewegung und Metformin ≥ 1500 mg/d. In die Studie P803 wurden Patienten randomisiert, die ≥18 Jahre alt waren und einen HbA1c-Ausgangswert zwischen ≥6,5% und ≤9,0% hatten. Alle Patienten hatten eine unzureichende Blutzuckerkontolle nach einer mindestens 12-wöchigen Monotherapie mit Metformin ≥ 1500 mg/d. In beiden Studien waren die Krankheitsdauer, das Alter der Patienten bei Randomisierung, der HbA1c-Ausgangswert sowie der Body-Mass-Index vergleichbar.

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

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			
P024	ja	ja	ja	ja	Nein	Nein	niedrig
P803	ja	ja	ja	ja	Nein	Nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für beide Studien basiert auf den Ergebnissen der unter 4-G durchgeführten und durch Quellen belegten Einschätzung. Für beide 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	Gesamtmortalität	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien	Veränderung des Körpergewichts	Sonstige unerwünschte Ereignisse	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
P024	ja	ja	ja	ja	ja	nein
P803	ja	ja	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.4.3). 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 "Gesamtmortalität"

Studie	Operationalisierung
P024	Alle Todesfälle, welche vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 14 Tage nach Ende der Behandlungszeit bzw. vorzeitigem Studienabbruch (Dropout) auftraten.
P803	Alle Todesfälle, welche vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 14 Tage nach Ende der Behandlungszeit bzw. vorzeitigem Studienabbruch (Dropout) auftraten.
Quellen: Studienreports CSR P024, CSR P803	

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 Verzerrungspotenzials für "Gesamtmortalität" 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
P024	niedrig	ja	ja	Nein	nein	niedrig
P803	niedrig	ja	ja	Nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Tabelle 4-15 fasst die Ergebnisse zur Gesamtmortalität für den Vergleich Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin zusammen.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für "Gesamtmortalität" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesamt-mortalität	**Metformin + Sitagliptin**		**Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**		**Metformin + Sitagliptin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**	
Studie	**N[b]**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
P024						
104 Wochen	588	1 (0,2%)	584	8 (1,4%)	0,21 [0,06;0,77]	0,021
P803						
30 Wochen	516	0 (0,0%)	518	1 (0,2%)	0,14 [0,00;6,85]	1,000

a: P024: Glipizid; P803: Glimepirid
b: P024 und P803: All Patients as Treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.
d: Fisher's exakter Test
KI: Konfidenzintervall

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 4-3 zeigt die Meta-Analyse der zwei relevanten Studien zum Vergleich Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin für den Endpunkt Gesamtmortalität.

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für „Gesamtmortalität“ (Peto Odds Ratio, Peto-Methode)

Innerhalb von zwei Jahren treten in der Studienpopulation P024 unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff signifikant weniger Todesfälle in Kombination mit Metformin auf; in der Studie P803 ist ein numerischer Vorteil nach 30 Wochen sichtbar. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse ergibt für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ 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 0,20; 95%-KI [0,06; 0,69]. Eine ergänzende gepoolte Analyse der individuellen Patientendaten beider Studien (Cox-

Regression stratifiziert nach Studie) bestätigt, dass Patienten im Sitagliptin-Studienarm statistisch signifikant länger leben als im Sulfonylharnstoff-Studienarm (Hazard Ratio 0,12; [0.02, 0.96]; p=0.017). Das Auftreten der Ereignisse verteilt sich über den gesamten Studienzeitraum, eine Häufung des Autretens zu einem bestimmten Zeitpunkt ist nicht zu beobachten. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-4 dargestellt.

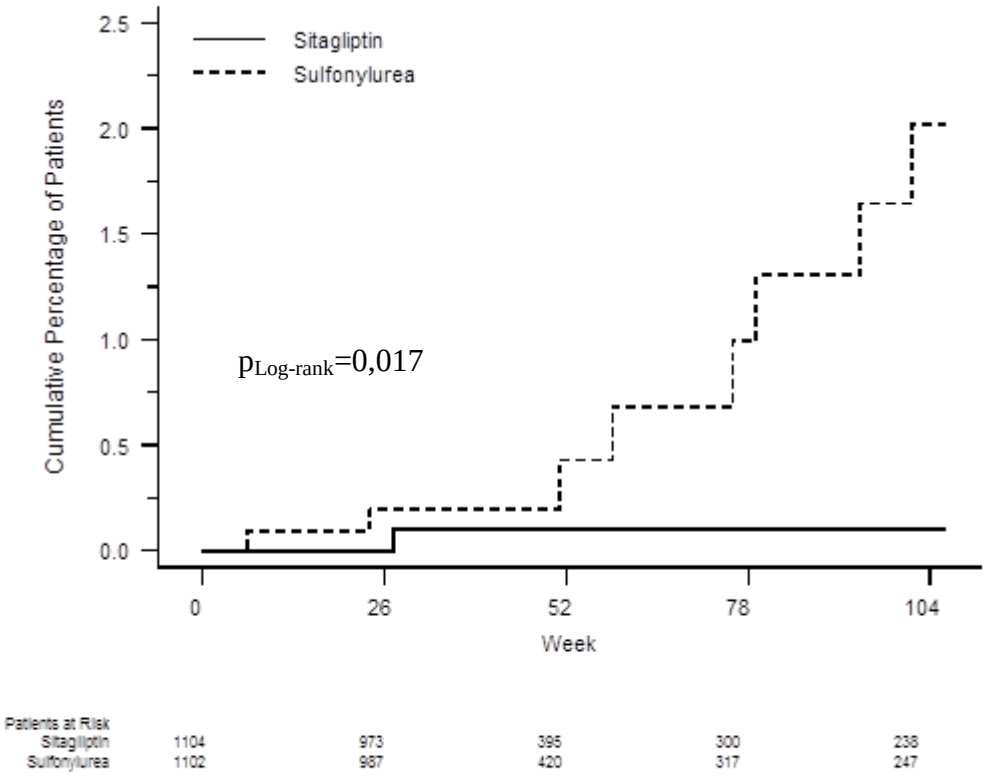


Abbildung 4-4: Kumulative Inzidenz für „Gesamtmortalität“ (Kaplan-Meier-Methode)

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 "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse"

Studie	Operationalisierung
P024	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-System
P803	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.

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 unerwünschte 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 (siehe *Tabelle 4-17*). In P024 und P803 wurde ein einzelnes Ereignis (sudden cardiac death) einem dieser sechs zusätzlichen Begriffe zugeordnet. Dieses Ereignis wird jedoch nach FDA über das Kriterium "kardiovaskulärer Tod" erfasst, 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“

Preferred Term	**Sitagliptin (major adverse cardiovascular events; Engel et al., 2013)**	**FDA-defined costum major adverse cardiovascular events (Novo Nordisk NDA 22-341 Briefing Document, 2009)**
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, die in P024 und P803 beobachtet wurden

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 für "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" 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
P024	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P803	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

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

Tabelle *4-19* fasst die Ergebnisse zum Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ für den Vergleich von Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin zusammen.

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

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Metformin + Sitagliptin		Metformin + Sulfonylharnstoff[a]		Metformin + Sitagliptin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff[a]	
Studie	N[b]	Patienten mit Ereignissen n (%)	N[b]	Patienten mit Ereignissen n (%)	Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]	p-Wert[d]
P024						
104 Wochen	588	0 (0,0%)	584	6 (1,0%)	0,13 [0,03;0,66]	0,015
P803						
30 Wochen	516	0 (0,0%)	518	2 (0,4%)	0,14 [0,01;2,17]	0,500

a: P024: Glipizid; P803: Glimepirid
b: P024 und P803: All Patients as Treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.
d: Fisher's exakter Test
KI: Konfidenzintervall

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 4-5 zeigt die Meta-Analyse der zwei relevanten Studien zum Vergleich Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin für den Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“.

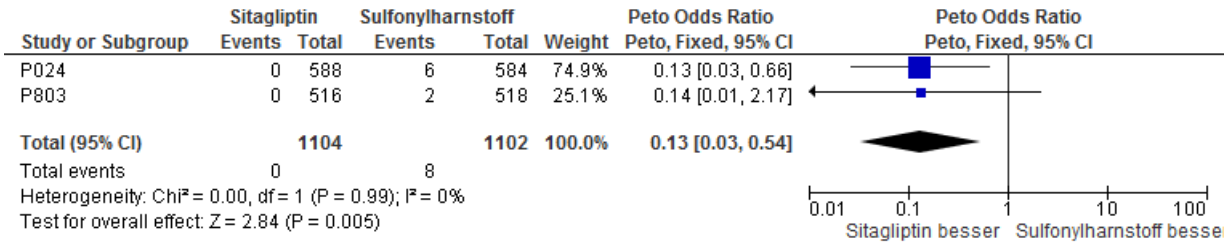


Abbildung 4-5: Meta-Analyse für „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (Peto Odds Ratio, Peto-Methode)

Innerhalb von zwei Jahren treten in der Studienpopulation P024 unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff signifikant weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse in Kombination mit Metformin auf; in der Studie P803 ist ein numerischer Vorteil nach 30 Wochen sichtbar. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse ergibt für den Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ 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 nicht ausreichend senken (Peto-OR 0,13; 95%-KI [0,03; 0,54]).

Eine zusätzliche gepoolte Analyse der individuellen Patientendaten beider Studien bestätigt, dass schwere kardiovaskuläre Ereignisse unter Metformin plus Sitagliptin signifikant seltener sind als unter Metformin plus Sulfonylharnstoff ($p_{Log\text{-}rank}$=0,005; *Abbildung 4-6*). Das Auftreten der Ereignisse verteilt sich über den gesamten Studienzeitraum, eine Häufung des Autretens zu einem bestimmten Zeitpunkt ist nicht zu beobachten. Da im Sitagliptin-Behandlungsarm kein Ereignis auftrat, konnte keine Cox-Regression stratifiziert nach Studie durchgeführt werden.

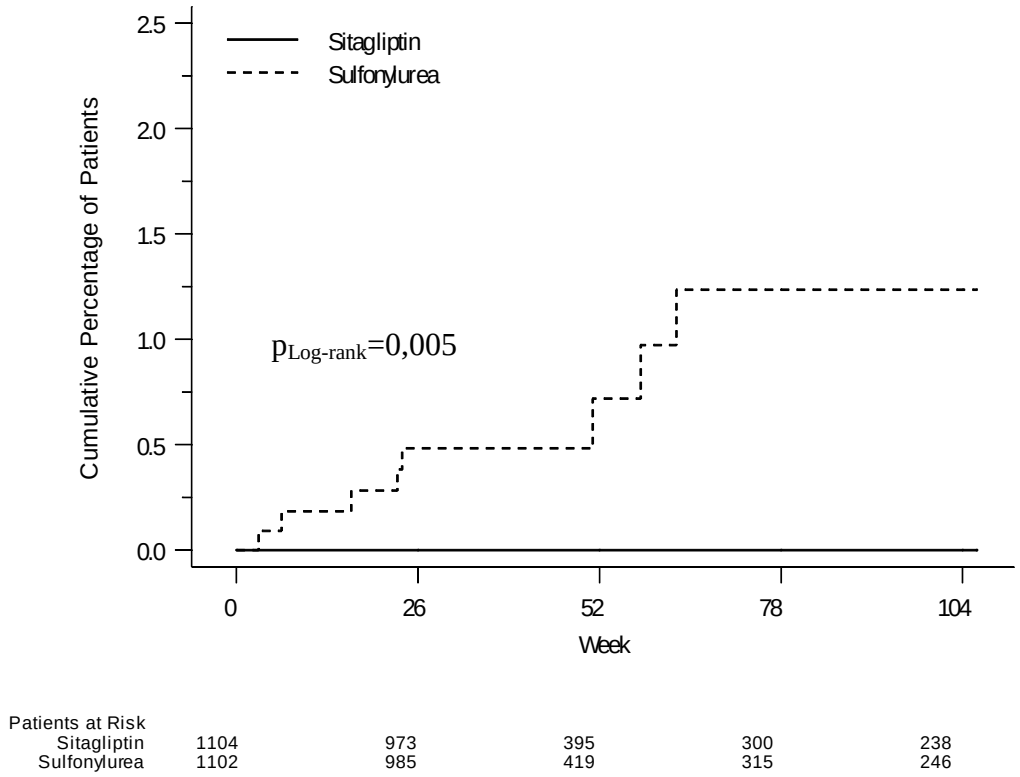


Abbildung 4-6: Kumulative Inzidenz für „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ (Kaplan-Meier-Methode)

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 hypogklykämischen Ereignissen war ein präspezifizierter Sicherheitsendpunkt.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Symptomatischer Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien“

Studie	Operationalisierung
P024	Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien: • Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) • Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤50 mg/dl (≤ 2,8 mmol/l) • A priori operationalisierte schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die Fremdhilfe erfordern oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. Symptomatische Hypoglykämien unabhängig davon, ob ein bestätigender Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorliegt oder nicht
P803	Vom verblindeten Patienten protokollierte und vom verblindeten behandelnden Arzt verifizierte Hypoglykämien: • Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) • Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤50 mg/dl (≤ 2,8 mmol/l) • A priori operationalisierte schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die Fremdhilfe erfordern oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. Symptomatische Hypoglykämien unabhängig davon, ob ein bestätigender Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorliegt oder nicht

Die Analysen symptomatischer Hypoglykämien wurden in Bezug auf eine mögliche Nutzenbewertung von Sitagliptin in Deutschland vor Entblindung der Daten in Analyseplänen konfirmatorisch festgelegt, für die Zulassungsstudie P024 (52-Wochenzeitraum) am 19.05.2006 und für die Studie P803 am 06.11.2009.

Für die Studie P803 wurde basierend auf dem Vorbericht zur Nutzenbewertung der Glitazone vom 05.06.2008 auch das Fingerstick-Blutzucker-Schwellenkriterium ≤ 50 mg/dL sowie hierarchisches Testen vorab festgelegt. Die Ergebnisse sind in peer-review Journalen publiziert (Arechavaleta et al., 2010; Krobot et al., 2012).

Die inferenzstatistische analytische Einheit beider Analysepläne ist ein einzelner Tag unter Sitagliptin in Kombination mit Metformin versus Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin 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 inferenzstatistische 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 basieren auf komplementären Log-Log-Regressionsmodellen mit zufälligen Effekten (Stata 11 SE). Intraindividuell variierende Kovariablen sind der letzte HbA1c-Wert vor dem hypoglykämischen Ereignis und die Zeit ab Randomisierung in Tagen. Vorab definierte Subgruppenanalysen erfolgen nach Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) und Geschlecht.

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 "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer 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**
P024	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P803	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In beiden 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)
- Vorab definierte Blutzuckerwert –Schwellenkriterien ≤ 70 mg/dL bzw. ≤ 50 mg/dL
- A priori operationalisierte "schwere Hypoglykämien"
- Vor Kenntnis der Daten festgelegte Auswertungspläne
- Adjustierung für den zuletzt gemessenen HbA1c-Wert vor dem hypoglykämischen Ereignis
- Berücksichtigung der Zeit ab Randomisierung

Diese Voraussetzungen erlauben in Verbindung mit sehr niedrigen Irrtumswahrscheinlichkeiten Einzelstudienbelege, d. h. Belege basierend auf einer einzelnen Studie.

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.

Risiko für das Auftreten symptomatischer Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien - adjustiert nach dem zuletzt gemessenen HbA1c-Wert

Tabelle 4-22 fasst die Ergebnisse zum Endpunkt „Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien“ für den Vergleich von Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin zusammen.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" (Effektmaß Hazard Ratio) 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						
	Metformin + Sitagliptin		**Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**		**Metformin + Sitagliptin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**	
Studie	**Tage insgesamt N**	**Tage mit Ereignis n**	**Tage insgesamt N**	**Tage mit Ereignis n**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l)[c]						
P024 52 Wochen	180051	31	184557	443[f]	0,05 [0,03; 0,09]	<0,001
P803 30 Wochen	103448	37	103429	305[g]	0,07 [0,03; 0,16]	<0,001
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (≤ 2,8 mmol/l)[c]						
P024 52 Wochen	180051	4	184557	63	0,06 [0,02; 0,18]	<0,001
P803 30 Wochen	103448	4	103429	59	0,06 [0,02; 0,22]	<0,001
Schwere hypoglykämische Ereignisse[d]						
P024 52 Wochen	180051	2	184557	22	0,08 [0,01; 0,47]	0,005
P803 30 Wochen	103448	2	103429	14	0,14 [0,03; 0,73]	0,020
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht						
P024 52 Wochen	180051	50	184557	649[f]	0,06 [0,03; 0,09]	<0,001
P803 30 Wochen	103448	72[e]	103429	453[h]	0,13 [0,07; 0,23]	<0,001

a: P024: Glipizid; P803: Glimepirid
b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in präspezifizierten Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis, 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] bzw. ≤50 mg/dl [≤2,8 mmol/l] wurde vom Patient innerhalb von wenigen Minuten nach dem Ereignis vorgenommen.
d: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
e: ein Tag mit Doppelereignis; f: fünf Tage mit Doppelereignis; g: sechs Tage mit Doppelereignis; h: sieben Tage mit Doppelereignis.
KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation P024 und P803: All Patients as Treated

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.

Wie Tabelle 4-22 zeigt, finden sich unter Berücksichtigung des zuletzt ermittelten HbA1c-

Wertes über den gesamten HbA1c-Wertebereich und Analysezeitraum bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die zusätzlich zu einer bestehenden Metformin-Therapie Sitagliptin bzw. einen Sulfonylharnstoff erhielten:

- Ein erheblich geringeres Risiko für das Auftreten symptomatischer Hypoglykämien, einschließlich schwerer Hypoglykämien, unter Sitagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin.

- Außergewöhnlich hohe Effektstärken, mit durchgehend engen bis sehr engen Konfidenzintervallen.

- Hochkonsistente Ergebnisse für die beiden Wirkstoffe Glimepirid und Glipizid.

Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert

In der Zulassungsstudie P024 werden für bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dl bzw. ≤50 mg/dl in präspezifizierten konfirmatorischen Analysen Hazard Ratios von 0,06 (oder besser) erreicht, mit 95%-Konfidenzintervall-Obergrenzen von 0,18 (oder besser) und Irrtumswahrscheinlichkeiten von p≤0,001 (oder besser). Gemäß AM-NutzenV entspricht dies einem beträchtlichen Zusatznutzen in Form einer "bedeutsamen Vermeidung anderer (nicht-schwerwiegender) Nebenwirkungen". Das gesamte Konfidenzintervall liegt deutlichst unter 0,8 – dem Schwellenkriterium für "beträchtlichen Zusatznutzen" gemäß Anhang A der IQWIG-Nutzenbewertung A11-02. Zum Vergleich: Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 30%-ige Verringerung iatrogener Hypoglykämien als klinisch relevant (American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005); erzielt wird in Studie P024 eine mindestens 94%-ige Verringerung dieser Ereignisse.

Auch in der Studie P803 alleine werden für bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dl bzw. ≤50 mg/dl in präspezifizierten konfirmatorischen Analysen Hazard Ratios von 0,07 (oder besser) erreicht, mit 95%-Konfidenzintervall-Obergrenzen von 0,22 (oder besser) und Irrtumswahrscheinlichkeiten von p≤0,001 (oder besser). Gemäß AM-NutzenV entspricht dies einem beträchtlichen Zusatznutzen in Form einer "bedeutsamen Vermeidung anderer (nicht-schwerwiegender) Nebenwirkungen". Das gesamte Konfidenzintervall liegt deutlichst unter 0,8 – dem Schwellenkriterium für "beträchtlichen Zusatznutzen" gemäß Anhang A der IQWIG-Nutzenbewertung A11-02. Zum Vergleich: Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 30%-ige Verringerung iatrogener Hypoglykämien als klinisch relevant (American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005); erzielt wird in der Zulassungsstudie P024 eine mindestens 93%-ige Verringerung dieser Ereignisse.

Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse (Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8) ergibt für bestätigte Hypoglykämien ≤70 mg/dl bzw. ≤50 mg/dl einen

statistisch hochsignifikanten 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 (Hazard Ratio 0,06; 95%-KI [0,03, 0,09] bzw. Hazard Ratio 0,06; 95%-KI [0,02, 0,14]).

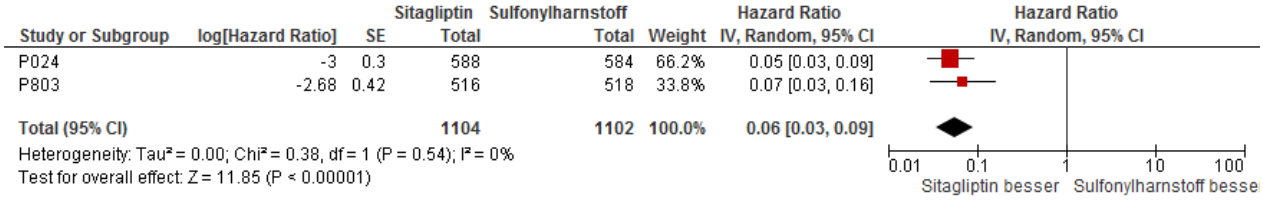


Abbildung 4-7: Meta-Analyse für „Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (3,9 mmol/dl)“ (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)

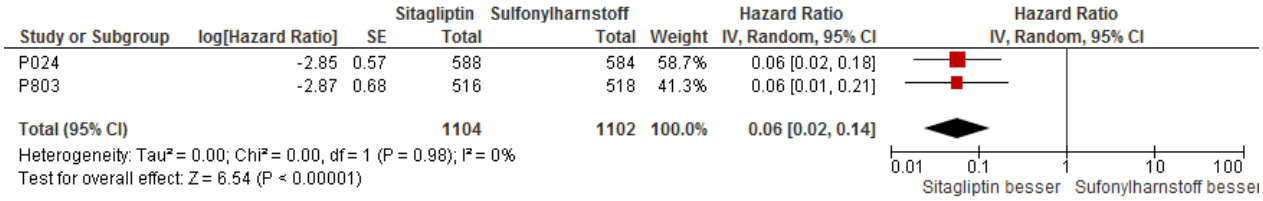


Abbildung 4-8: Meta-Analyse für „Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (2,8 mmol/dl)“ (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)

Schwere Hypoglykämien

In der Zulassungsstudie P024 wird für schwere Hypoglykämien in präspezifizierten konfirmatorischen Analysen eine Hazard Ratio von 0,08 erreicht, mit 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,47 und Irrtumswahrscheinlichkeiten von p=0,005. Gemäß AM-NutzenV entspricht dies einem erheblichen Zusatznutzen in Form einer "weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen". Das gesamte Konfidenzintervall liegt unter 0,75 – der Schwelle für "erheblichen Zusatznutzen" in Anhang A der IQWIG-Nutzenbewertung A11-02. Zum Vergleich: Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 15%-ige Verringerung iatrogener Hypoglykämien als klinisch relevant (American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005); erzielt wird in Zulassungsstudie P024 eine 92%-ige Verringerung solcher Ereignisse.

Auch in Studie P803 alleine wird für schwere Hypoglykämien in präspezifizierten konfirmatorischen Analysen eine Hazard Ratio von 0,14 erreicht, mit 95%-Konfidenzintervall-Obergrenze von 0,73 und Irrtumswahrscheinlichkeiten von p=0,02. Gemäß AM-NutzenV entspricht dies einem erheblichen Zusatznutzen in Form einer "weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen". Das gesamte

Konfidenzintervall liegt unter 0,75 – der Schwelle für "erheblichen Zusatznutzen" in Anhang A der IQWIG-Nutzenbewertung A11-02. Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 15%-ige Verringerung schwerer iatrogener Hypoglykämien als klinisch relevant (American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005); erzielt wird in Studie P803 eine 86%-ige Verringerung solcher Ereignisse. Die Ereignishäufigkeit erreicht fünf Ereignisse pro Personenjahr und damit fünf Patienten pro Jahr.

Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse (Abbildung 4-9) ergibt für schwere hypoglykämische Ereignisse einen statistisch hochsignifikanten 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 (Hazard Ratio 0,11; 95%-KI [0,03, 0,36]).

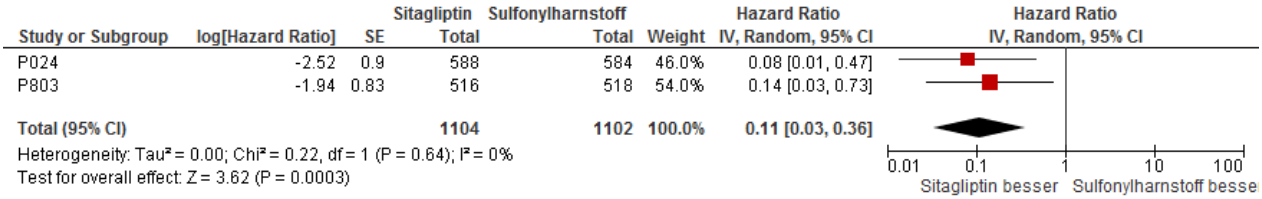


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für „Schwere hypoglykämische Ereignisse“ (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)

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

In P024 und P803 werden für symptomatische Hypoglykämien, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht, in präspezifizierten konfirmatorischen Analysen Hazard Ratios von 0,13 (oder besser) erreicht, mit 95%-Konfidenzintervall-Obergrenzen von 0,23 (oder besser) und Irrtumswahrscheinlichkeiten von p=0,005 (oder besser). Aus Sicht der *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* ist diese Definition von Hypoglykämien für klinische Studien unzureichend, da die Symptome nicht durch eine Blutzuckermessung bestätigt wurden (American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005).

Da beide Studien einen deutlichen und gleichgerichteten Effekt zeigten und die statistische Heterogenität nicht durch methodische oder klinische Faktoren erklärt werden konnte, wurden die Einzelstudienergebnisse in einer Meta-Analyse zusammengefasst (Abbildung 4-10): Für symptomatische Hypoglykämien, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht, ergibt sich ein statistisch hochsignifikanter 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 (Hazard Ratio 0,08; 95%-KI [0,04, 0,19]).

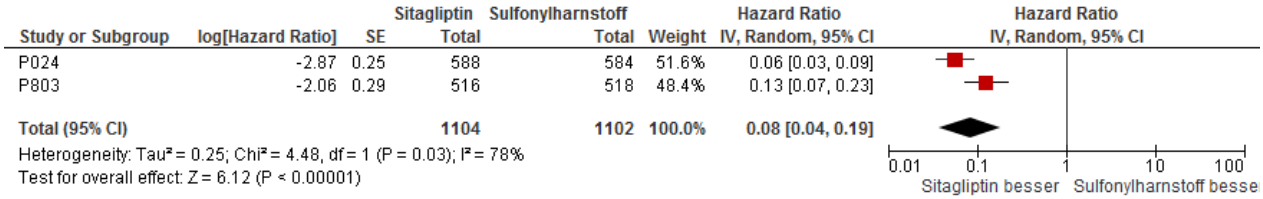


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für „Symptomatische Hypoglykämien, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht“ (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)

Ereignisse pro Personenjahr

Im Unterschied zu den von uns vorgelegten 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.

Anteile der Patienten mit Ereignissen

Im Unterschied zu den von uns vorgelegten Analysen erlaubt der Anteil der Patienten mit Ereignissen keine Berücksichtigung des letzten HbA1c-Wertes vor dem hypoglykämischen Ereignis, keine Berücksichtigung der Zeit ab Randomisierung, sowie keine Berücksichtigung jederzeit möglicher rekurrenter Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien, welche den Patienten erneut gefährden. Aufgrund dieser Verzerrungspotentiale wird der Anteil der Patienten mit Ereignissen in *Tabelle 4-23* nur ergänzend dargestellt.

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

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien						
	Metformin + Sitagliptin		**Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**		**Metformin + Sitagliptin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**	
Studie	**N[b]**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio[c] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l)[d]						
P024						
52 Wochen	588	18 (3,1%)	584	151 (25,9%)	0,12 [0,07;0,19]	<0,000
104 Wochen	588	18 (3,1%)	584	166 (28,4%)	0,11 [0,07;0,17]	<0,000
P803						
30 Wochen	516	16 (3,1%)	518	80 (15,4%)	0,20 [0,12;0,34]	<0,000
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (≤ 2,8 mmol/l)[d]						
P024						
52 Wochen	588	4 (0,7%)	584	44 (7,5%)	0,17 [0,10;0,31]	<0,000
104 Wochen	588	5 (0,9%)	584	48 (8,2%)	0,18 [0,10;0,32]	<0,000
P803						
30 Wochen	516	3 (0,6%)	518	33 (6,4%)	0,18 [0,09;0,35]	<0,000
Schwere hypoglykämische Ereignisse[e]						
P024						
52 Wochen	588	2 (0,3%)	584	14 (2,4%)	0,22 [0,08;0,58]	0,005
104 Wochen	588	2 (0,3%)	584	18 (3,1%)	0,20 [0,08;0,47]	0,001
P803						
30 Wochen	516	2 (0,4%)	518	11 (2,1%)	0,25 [0,08;0,74]	0,026
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht						
P024						
52 Wochen	588	29 (4,9%)	584	187 (32,0%)	0,15 [0,11;0,22]	<0,000
104 Wochen	589	31 (5,3%)	585	199 (34,1%)	0,15 [0,11;0,22]	<0,000
P803						
30 Wochen	589	36 (7,0%)	585	114 (22,0%)	0,32 [0,22;0,45]	<0,000

a: P024: Glipizid; P803: Glimepirid
b: P024 und P803: All Patients as Treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.
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 hypoglykämisches Ereignis, definiert als eine Hypoglykämie, die Fremdhilfe erforderte oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einherging (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
KI: Konfidenzintervall

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.

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

Studie	Operationalisierung
P024	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm. Die Veränderung des Körpergewichts war ein präspezifizierte Sicherheitsendpunkt.
P803	Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert in Kilogramm. Die Veränderung des Körpergewichts war ein präspezifizierte Sicherheitsendpunkt.
Quellen: Studienreports CSR P024, CSR P803	

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 Diabetes mellitus Typ 2, 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 Verzerrungspotenzials für "Veränderung des Körpergewichts" 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
P024	niedrig	ja	nein	nein	nein	hoch
P803	niedrig	ja	nein	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

In beiden 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 Zulassungsstudie P024 wird die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung des Ergebnisses des Endpunkts „Veränderung des Körpergewichts“ als hoch eingeschätzt, da nur 44 % der randomisierten Patienten bezogen auf das All Patients as Treated-Set in der Auswertung berücksichtigt wurden. Der Studienreport erlaubt keine eindeutige Schlussfolgerung, ob durch die Nichtberücksichtigung von Patienten eine Verzerrung des Ergebnisses eingetreten ist.

Für die Studie P803 wird die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung des Ergebnisses des Endpunkts „Veränderung des Körpergewichts“ als niedrig eingeschätzt, da 90 % der randomisierten Patienten bezogen auf das Full-Analysis-Set in der Auswertung berücksichtigt wurden. Auch ist der Anteil der in der Analyse berücksichtigten Patienten in den Studienarmen vergleichbar (Metformin plus Sitagliptin Behandlungsarm: 90%; Metformin plus Sulfonylharnstoff Behandlungsarm: 89%). Die Analyse wird daher als adäquat angesehen (IQWiG, Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht Nr. 40, 2008).

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

Tabelle 4-26 fasst die Ergebnisse zur Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert für den Vergleich von Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin zusammen.

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]	
Studie	N[b]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	N[b]	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Mittelwertdifferenz[c] [95 %-KI]	p-Wert
Alter								
P024								
< 65 years	197	88,9 (17,4)	87,5 (17,9)	205	91,2 (17,6)	92,2 (18,7)	-2,4 [-3,1; -1,6]	< 0,001
≥ 65 years	56	86,2 (13,6)	84,2 (13,3)	56	86,5 (11,4)	86,7 (10,9)	-2,2 [-3,7; -0,8]	< 0,001
P803								
< 65 years	377	80,1 (15,5)	79,4 (15,7)	364	82,2 (17,0)	83,5 (17,3)	-1,9 [-2,4; -1,5]	< 0,001
≥ 65 years	88	82,7 (13,8)	81,6 (14,2)	97	82,0 (16,2)	82,9 (16,2)	-2,1 [-2,9; -1,2]	< 0,001
Geschlecht								
P024								
Männer	147	93,6 (15,6)	92,7 (16,0)	160	92,8 (16,8)	94,3 (17,7)	-2,5 [-3,3; -1,6]	< 0,001
Frauen	106	81,0 (15,2)	78,5 (14,9)	101	86,2 (15,4)	85,8 (15,7)	-2,1 [-3,2; -1,1]	< 0,001
P803								
Männer	253	84,0 (14,9)	83,3 (15,0)	244	87,4 (17,3)	88,8 (17,6)	-2,1 [-2,6; -1,6]	< 0,001
Frauen	212	76,6 (14,6)	75,7 (15,0)	217	76,3 (14,2)	77,2 (14,2)	-1,9 [-2,4; -1,3]	< 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

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 4-11 zeigt die Meta-Analyse der zwei relevanten Studien zum Vergleich Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“.

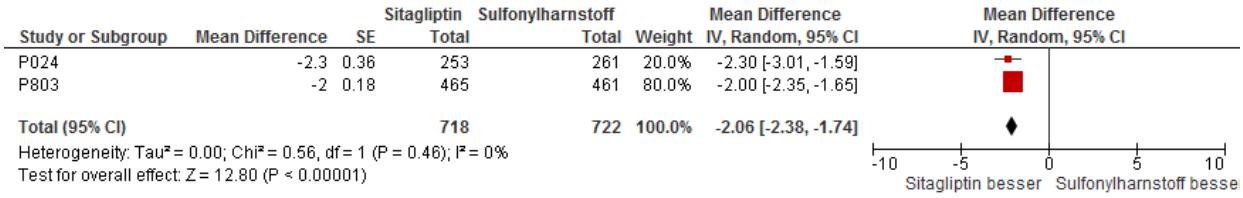


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für „Veränderung des Körpergewichts“ (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode)

Am Ende der zweijährigen doppelblinden Studienphase zeigte sich in der Zulassungsstudie P024 ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 2,3 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Metformin plus Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Metformin plus Sitagliptin (95%-KI [-3,0; -1,6]). Das Ergebnis ist eingeschränkt aussagekräftig, da von 44% der Patienten Werte zu Studienbeginn und –ende vorlagen. Der Anteil der fehlenden Werte war jedoch in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. In der Studie P803 lagen von 90% der Patienten Werte zu Studienbeginn und –ende vor. In diese Studie alleine zeigte sich am Ende der 30-wöchigen doppelblinden Studienphase ebenfalls ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 2,0 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Metformin plus Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Metformin plus Sitagliptin (95%-KI [2,3; 1,6]). Aufgrund der Homogenität der Datenlage (Heterogenitätstest: p=0,46; I2=0%) werden die Ergebnisse der Meta-Analyse beider Einzelstudien ergänzend dargestellt: Hinsichtlich des Endpunkts „Veränderung des Körpergewichts“ ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin und Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken (Mittelwertdifferenz in Kilogramm -2,1; 95%-KI [-2,4; -1,7]; 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 "Sonstige unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
P024	• 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
P803	• 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 P024, CSR P803	

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 für "Sonstige unerwünschte Ereignisse" 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
P024	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig
P803	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Tabelle 4-29 fasst die Ergebnisse zum Endpunkt „Sonstige unerwünschte Ereignisse“ für den Vergleich von Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin zusammen.

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

Sonstige unerwünschte Ereignisse	**Metformin + Sitagliptin**		**Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**		**Metformin + Sitagliptin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**	
Studie	**N[b]**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio [c] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse gesamt						
P024						
104 Wochen	588	452 (76,9%)	584	480 (82,2%)	0,94 [0,88;0,99]	0,024
P803						
30 Wochen	516	244 (47,3%)	518	291 (56,2%)	0,84 [0,75;0,95]	0,004
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
P024						
104 Wochen	588	64 (10,9%)	584	73 (12,5%)	0,87 [0,64;1,19]	0,389
P803						
30 Wochen	516	16 (3,1%)	518	11 (2,1%)	1,46 [0,68;3,12]	0,325
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis						
P024						
104 Wochen	588	23 (3,9%)	584	29 (5,0%)	0,78 [0,45;1,36]	0,381
P803						
30 Wochen	516	10 (1,9%)	518	2 (0,4%)	3,86 [1,24;12,05]	0,020

a: P024: Glipizid; P803: Glimepirid
b: P024 und P803: All Patients as Treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relatives Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.

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.

Unerwünschte Ereignisse gesamt

In der Zulassungsstudie P024 treten im Verlauf der zweijährigen doppelblinden Studienphase unter Metformin plus Sitagliptin bei 76,9% der Patienten und unter Metformin plus Sulfonylharnstoff bei 82,2% der Patienten unerwünschte Ereignisse auf. In der Studie P803 treten im Verlauf der 30-wöchigen doppelblinden Studienphase bei 47,3% der Patienten unter Metformin plus Sitagliptin und bei 56,2% der Patienten unter Metformin plus Sulfonylharnstoff unerwünschte Ereignisse auf. In Bezug auf Pankreatitis wurden in der Studie P024 zwei Ereignisse und in der Studie P803 ein Ereignis unter Sitagliptin beobachtet. Eine gepoolte Analyse individueller Patientendaten aus 19 randomisierten, doppelblinden klinischen Studien mit 10.246 Typ-2-Diabetikern wurde hierzu im Jahr 2010 publiziert (Engel et al., 2010). Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von bis zu zwei Jahren entweder Sitagliptin (100mg/Tag, 5429 Patienten in 4708 Patientenjahren) oder eine Vergleichstherapie (Placebo oder aktiv kontrolliert, 4817 Patienten in 3942 Patientenjahren). Es zeigten sich vergleichbare Raten im Sitagliptin- bzw. Kontrollarm (6 vs. 5 Ereignisse; darunter "Akute Pankreatitis": 1 vs. 4 Ereignisse, "Chronische Pankreatitis": 2 vs. 1 Ereignis, bzw. "Pankreatitis": 3 vs. 0 Ereignisse). In Bezug auf akutes Nierenversagen wurde ein Ereignis unter Sitagliptin in P024 beobachtet.

Beide Studien zeigen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ 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 nicht ausreichend senken (P024: Relatives Risiko 0,94; 95%-KI [0,88; 0,99]; p=0,024 / P803: Relatives Risiko 0,84; 95%-KI [0,75; 0,95]; p=0,004). Es besteht ein Hinweis auf Heterogenität (Heterogenitätstest: p=0,09; I2=65%). Diese Heterogenität kann bei kumulativen Inzidenzen durch die unterschiedliche Studiendauer (104 vs. 30 Wochen) erklärt werden; eine Meta-Analyse wird nicht durchgeführt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der Zulassungsstudie P024 treten im Verlauf der zweijährigen doppelblinden Studienphase unter Metformin plus Sitagliptin bei 10,9% der Patienten und unter Metformin plus Sulfonylharnstoff bei 12,5% der Patienten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. In der Studie P803 treten im Verlauf der 30-wöchigen doppelblinden Studienphase bei 3,1% der Patienten unter Metformin plus Sitagliptin und bei 2,1% der Patienten unter Metformin plus Sulfonylharnstoff schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf. Beide Studien zeigen für

den Endpunkt „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse ergibt hinsichtlich „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Sitagliptin und Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken (Relatives Risiko 1,00; 95%-KI [0,64; 1,57]; p=1,000).

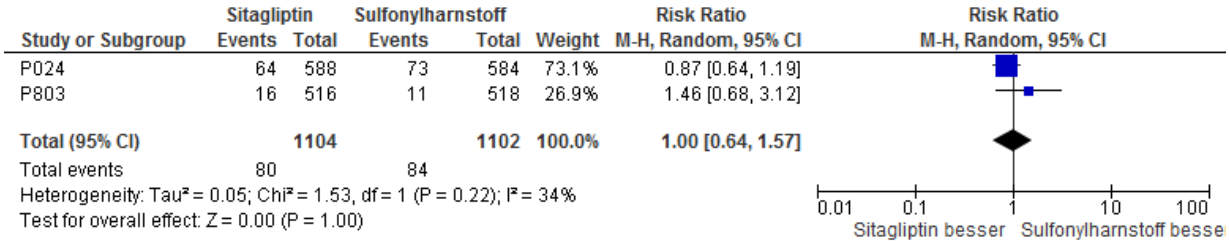


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis

In der Zulassungsstudie P024 brechen im Verlauf der zweijährigen doppelblinden Studienphase unter Metformin plus Sitagliptin 3,9% der Patienten und unter Metformin plus Sulfonylharnstoff 5,0% der Patienten wegen einem unerwünschten Ereignis die Studie ab. Der Unterschied zwischen Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin ist nicht signifikant (Peto-OR 0,78; 95%-KI [0,45; 1,36]; p=0,381). In der Studie P803 brechen im Verlauf der 30-wöchigen doppelblinden Studienphase 1,9% der Patienten unter Metformin plus Sitagliptin und 0,4% der Patienten unter Metformin plus Sulfonylharnstoff wegen einem unerwünschten Ereignis die Studie ab. Der Unterschied ist statistisch signifikant zuungunsten Sitagliptin in Kombination mit Metformin (Peto-OR 3,86; 95%-KI [1,24; 12,05]; p=0,020). Von einer Meta-Analyse der Einzelstudienergebnisse wurde aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte und der Heterogenität der Datenlage (Heterogenitätstest: p=0,01; I2=84%) abgesehen.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von "Gesundheitsbezogene Lebensqualität"

Studie	Operationalisierung
P803	Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen mit der Visuelle Analogskala des EQ-5D (Änderung in Millimeter; bestmöglicher Gesundheitszustand: 100, Tod: 0) Die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands war ein präspezifizierte Wirksamkeitsendpunkt.
Quellen: Studienreport CSR P803	

Der EQ-5D (The EuroQol Group, 1990; Brooks R, 1996) ist ein generischer Fragebogen zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitsstatus und besteht aus sechs Fragen. Die ersten fünf Fragen beziehen sich auf das Ausmaß der Einschränkung (*keine Probleme, einige Probleme, erhebliche/extreme Probleme*) hinsichtlich *Beweglichkeit/Mobilität, Für sich selbst sorgen, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/Körperliche Beschwerden* sowie *Angst/Niedergeschlagenheit*. Die sechste Frage (EQ-5D VAS) bezieht sich auf den aktuellen Gesundheitszustand und eignet sich zur Evaluierung der Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert innerhalb einer Längsschnittstudie. Der Befragte zeichnet seinen aktuellen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala mit den Ankern „100“ (bestmöglicher Gesundheitszustand) und „0“ (Tod) ein.

In P803 füllten die Teilnehmer zu Baseline sowie in Woche 18 und 30 den EQ-5D Fragebogen aus. Es wurden keine weiteren Instrumente zur Erhebung des Gesundheitsstatus oder der Lebensqualität eingesetzt. In der Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen mit der Visuelle Analogskala des EQ-5D 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 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" 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
P803	niedrig	ja	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In der Studie P803 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. Die Analyse des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ basiert auf dem Full-Analysis-Set. Fehlende Werte wurden mittels Last observation carried forward (LOCF) Methode ergänzt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist somit als niedrig einzustufen.

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

Tabelle 4-32 fasst die Ergebnisse zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands auf der Visuellen Analogskala des EQ-5D im Vergleich zum Ausgangswert für den Vergleich von Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin zusammen.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheits-bezogene Lebensqualität	**Metformin + Sitagliptin**			**Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**			**Metformin + Sitagliptin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**	
Studie	**N[b]**	**Werte Studien-beginn MW (SD)**	**Werte Studien-ende MW (SD)**	**N[b]**	**Werte Studien-beginn MW (SD)**	**Werte Studien-ende MW (SD)**	**Mittelwert-differenz[c] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen mit der Visuelle Analogskala des EQ-5D (Änderung in Millimeter; bestmöglicher Gesundheitszustand: 100, Tod: 0)								
P803 30 Wochen	488	82,1 (13,7)	83,8 (13,7)	493	80,6 (15,4)	83,5 (13,8)	-0,5 [-1,9; 1,0]	0,514

a: P803: Glimepirid
b: Full-Analysis-Set; last observation carried forward (LOCF).
c: adjustierte Werte (Least-Square mean) aus ANCOVA Model.
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: Kovarianzanalyse

In der Studie P803 zeigte sich am Ende der 30-wöchigen doppelblinden Studienphase kein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied zwischen Sitagliptin und Sulfonylharnstoff hinsichtlich der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands auf der Visuellen Analogskala des EQ-5D bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker unzureichend senken (Mittelwertdifferenz auf der EQ-5D VAS in Millimeter -00,5; 95%-KI [-1,9; 1,0]).

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.

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da nur Daten einer Studie vorlagen.

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 P024 und P803 beobachteten Todesfälle (Tabelle 4-33) wurden keine post-hoc Analysen nach Geschlecht und Alter durchgeführt.

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

Gesamtmortalität	**Metformin + Sitagliptin**		**Metformin + Sulfonylharnstoff**[a]	
Studie	**N**[b]	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**N**[b]	**Patienten mit Ereignissen n (%)**
Alter				
PN024				
< 65 Jahre	468	0 (0,0%)	461	5 (1,1%)
≥ 65 Jahre	120	1 (0,8%)	123	3 (2,4%)
PN803				
< 65 Jahre	411	0 (0,0%)	406	0 (0,0%)
≥ 65 Jahre	105	0 (0,0%)	112	1 (0,9%)
Geschlecht				
PN024				
Männer	336	1 (0,3%)	358	8 (2,2%)
Frauen	252	0 (0,0%)	226	0 (0,0%)
PN803				
Männer	284	0 (0,0%)	278	0 (0,0%)
Frauen	232	0 (0,0%)	240	1 (0,4%)

a: P024: Glipizid; P803: Glimepirid
b: Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Patienten (P024 und PN803: All Patients as Treated)
KI: Konfidenzintervall

4.3.1.3.2.2 Schwere kardiovaskuläre Ereignisse

Wegen der geringen Anzahl der in den Studien P024 und P803 beobachteten schweren kardiovaskulären Ereignisse (Tabelle 4-34) wurden keine post-hoc Analysen nach Geschlecht und Alter durchgeführt.

Tabelle 4-34: Subgruppen, "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	**Metformin + Sitagliptin**		**Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**	
Studie	**N[b]**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**
Alter				
PN024				
< 65 Jahre	468	0 (0,0%)	461	4 (0,9%)
≥ 65 Jahre	120	0 (0,0%)	123	2 (1,6%)
PN803				
< 65 Jahre	411	0 (0,0%)	406	0 (0,0%)
≥ 65 Jahre	105	0 (0,0%)	112	2 (1,8%)
Geschlecht				
PN024				
Männer	336	0 (0,0%)	358	6 (1,7%)
Frauen	252	0 (0,0%)	226	0 (0,0%)
PN803				
Männer	284	0 (0,0%)	278	0 (0,0%)
Frauen	232	0 (0,0%)	240	2 (0,8%)

a: P024: Glipizid; P803: Glimepirid
b: Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Patienten (P024 und PN803: All Patients as Treated)
KI: Konfidenzintervall

4.3.1.3.2.3 Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien

Die Ergebnisse der kombinierten Auswertung der Studien P024 und P803 sind konsistent mit Hinweisen auf eine bereits in der Zulassungsstudie P024 beobachtete Altersinteraktion (Krobot et al., 2012): Bei Patienten ≥65 Jahre treten unter Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Patienten <65 Jahre überproportional viele Hypoglykämie-Ereignisse mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl auf. Gleichzeitig reduziert Metformin plus Sitagliptin bei Patienten ≥65 Jahre im Vergleich zu Patienten <65 Jahre diese Hypoglykämien überproportional (p-Wert für Interaktion auf Subgruppenebene: p=0,16). Damit bleibt das Hypoglykämierisiko unter Sitagliptin in Kombination mit Metformin relativ zu Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin in beiden Altersgruppen vergleichbar niedrig.

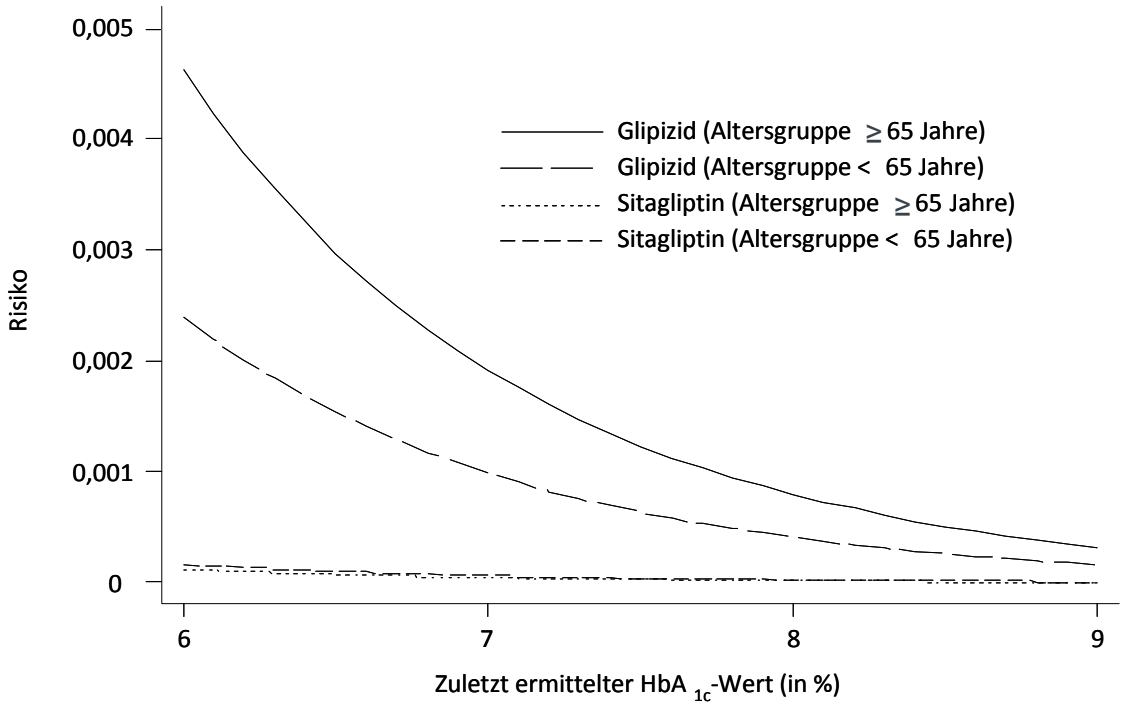


Abbildung 4-13: Risiko für das Auftreten von Hypoglykämie (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤70 mg/dl) – in Abhängigkeit von: zuletzt gemessener HbA_{1c} Wert, Behandlung, Altersgruppe – in der Zulassungsstudie P024 (Reproduziert aus Krobot et al., 2012)

Dass die Effektstärke mit dem Grundrisiko ansteigt, kann von einem Antidiabetikum wie Sitagliptin erwartet werden, welches die Insulinsekretion glucoseabhängig stimuliert und daher kein intrinsisches Hypoglykämierisiko hat. Dabei darf nicht ignoriert werden, dass Hypoglykämien auch bei Patienten <65 Jahre bereits um das 16-fache (!) reduziert werden.

Zusammenfassend lässt sich feststellen: Bei Berücksichtigung des zuletzt ermittelten HbA1c-Wertes zeigt sich bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die zusätzlich zu einer bestehenden Metformin-Therapie Sitagliptin oder Sulfonylharnstoff erhalten, unter Sitagliptin ein erheblich geringeres Risiko für das Auftreten einer bestätigten Hypoglykämie als unter Sulfonylharnstoff. Bei älteren Patienten ist das Risiko einer bestätigten Hypoglykämie unter Sulfonylharnstoff höher als bei jüngeren Patienten unter Sulfonylharnstoff. Unter Sitagliptin ist dieses Risiko in beiden Altersgruppen verschwindend gering und konsistent mit dem Wirkmechanismus eines Antidiabetikums, welches die Insulinsekretion glucoseabhängig stimuliert und daher kein intrinsisches Hypoglykämierisiko hat.

Tabelle 4-35 fasst die Ergebnisse für den Vergleich von Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin nach Alter und Geschlecht zusammen. Abbildung 4-14 bis Abbildung 4-22 zeigen die zugehörigen Meta-Analysen. Tabelle 4-36 fasst die Ergebnisse nach Vortherapie in der Studie P024 zusammen. In der Studie P803 bestand die Vortherapie ausschließlich aus Metformin alleine

Tabelle 4-35: 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								
	Sitagliptin		**Sulfonylharnstoff[a]**		**Sulfonylharnstoff[a]**			
Studie	**Tage insgesamt N**	**Tage mit Ereignis n**	**Tage insgesamt N**	**Tage mit Ereignis n**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert für Heterogenität**	**p-Wert für Heterogenität zwischen den Studienpools**
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l)[c]								
Alter								
P024								
< 65 Jahre	145345	27	146478	312[h]	0,06 [0,03; 0,12]	<0,001	0,11	0,16 (I^2=50,0%)
≥ 65 Jahre	34706	4	38079	131[e]	0,02 [<0,01; 0,08]	<0,001		
P803								
< 65 Jahre	83196	31	81617	210[g]	0,07 [0,03; 0,18]	<0,001	0,73	
≥ 65 Jahre	20252	6	21812	95[g]	0,05 [0,01; 0,31]	0,001		
Geschlecht								
P024								
Männlich	102539	14	114924	203[g]	0,06 [0,02; 0,12]	<0,001	0,71	0,99 (I^2=0%)
Weiblich	77512	17	69633	240[f]	0,02 [0,02; 0,10]	<0,001		
P803								
Männlich	56338	19	54917	185[g]	0,06 [0,02; 0,17]	<0,001	0,61	
Weiblich	47110	18	48512	120[g]	0,09 [0,03; 0,27]	<0,001		
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (≤ 2,8 mmol/l)[c]								
Alter								
P024								
< 65 Jahre	145345	3	146478	51	0,06 [0,02; 0,20]	<0,001	0,86	0,94 (I^2=0)
≥ 65 Jahre	34706	1	38079	12	0,07 [0,01; 0,65]	0,02		
P803								
< 65 Jahre	83196	3	81617	41	0,06 [0,01; 0,28]	<0,001	0,93	
≥ 65 Jahre	20252	1	21812	18	0,05 [<0,01; 0,63]	0,02		
Geschlecht								
P024								
Männlich	102539	0	114924	27			0,99	0,99 (I^2=0)
Weiblich	77512	4	69633	36	0,10 [0,03; 0,32]	<0,001		
P803								
Männlich	56338	3	54917	28	0,08 [0,02; 0,39]	0,002	0,55	
Weiblich	47110	1	48512	31	0,03 [<0,01; 0,35]	0,005		

a: P024: Glipizid; P803: Glimepirid
b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in präspezifierten Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung. 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: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
e: ein Tag mit Doppelereignis; f: zwei Tage mit Doppelereignis; g: drei Tage mit Doppelereignis; h: vier Tage mit Doppelereignis.
KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation P024 und P803: All Patients as Treated

(Fortsetzung)

Tabelle 4-35: 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								
	Sitagliptin		**Sulfonylharnstoff[a]**		**Sulfonylharnstoff[a]**			
Studie	**Tage insgesamt N**	**Tage mit Ereignis n**	**Tage insgesamt N**	**Tage mit Ereignis n**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert für Heterogenität**	**p-Wert für Heterogenität zwischen den Studienpools**
Schwere hypoglykämische Ereignisse[d]								
Alter								
P024								
< 65 Jahre	145345	2	146478	19	0,09 [0,02; 0,54]	0,009	0,8	0,66 (I^2=0)
≥ 65 Jahre	34706	0	38079	3	-	-		
P803								
< 65 Jahre	83196	2	81617	13	0,16 [0,03; 0,81]	0,027	0,99	
≥ 65 Jahre	20252	0	21812	1	0			
Geschlecht								
P024								
Männlich	102539	1	114924	5	0,24 [0,02; 2,97]	0,264	0,34	0,28 (I^2=12,8%)
Weiblich	77512	1	69633	17	0,04 [<0,01; 0,49]	0,011		
P803								
Männlich	56338	1	54917	4	0,25 [0,02; 2,74]	0,259	0,57	
Weiblich	47110	1	48512	10	0,10 [0,01; 0,93]	0,043		
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht								
Alter								
P024								
< 65 Jahre	145345	42	146478	478[h]	0,06 [0,04; 0,11]	<0,001	0,32	0,99 (I^2=0%)
≥ 65 Jahre	34706	8	38079	171[e]	0,04 [0,01; 0,10]	<0,001		
P803								
< 65 Jahre	83196	53e	81617	341	0,11 [0,06; 0,21]	<0,001	0,38	
≥ 65 Jahre	20252	19	21812	112[g]	0,21 [0,06; 0,68]	0,009		
Geschlecht								
P024								
Männlich	102539	29	114924	310[g]	0,08 [0,04; 0,15]	<0,001	0,14	0,58 (I^2=0%)
Weiblich	77512	21	69633	339[f]	0,04 [0,02; 0,08]	<0,001		
P803								
Männlich	56338	35	54917	230[g]	0,13 [0,06; 0,29]	<0,001	0,90	
Weiblich	47110	37e	48512	223[h]	0,12 [0,06; 0,27]	<0,001		

a: P024: Glipizid; P803: Glimepirid
b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in präspezifierten Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis und Zeit ab Randomisierung. 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: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
e: ein Tag mit Doppelereignis; f: zwei Tage mit Doppelereignis; g: drei Tage mit Doppelereignis; h: vier Tage mit Doppelereignis.
KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation P024 und P803: All Patients as Treated

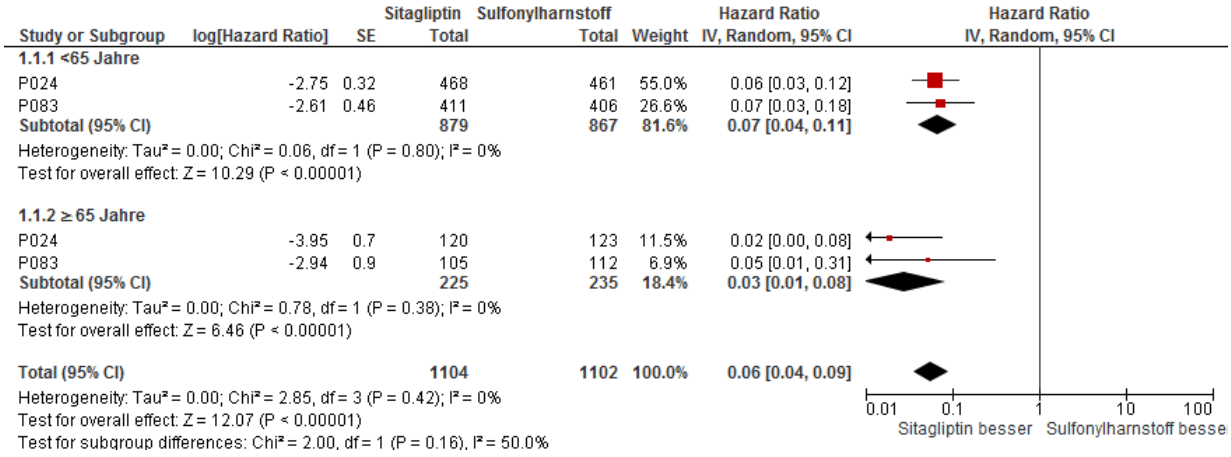


Abbildung 4-14: Meta-Analyse für „Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (3,9 mmol/dl)“ nach Alter (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)

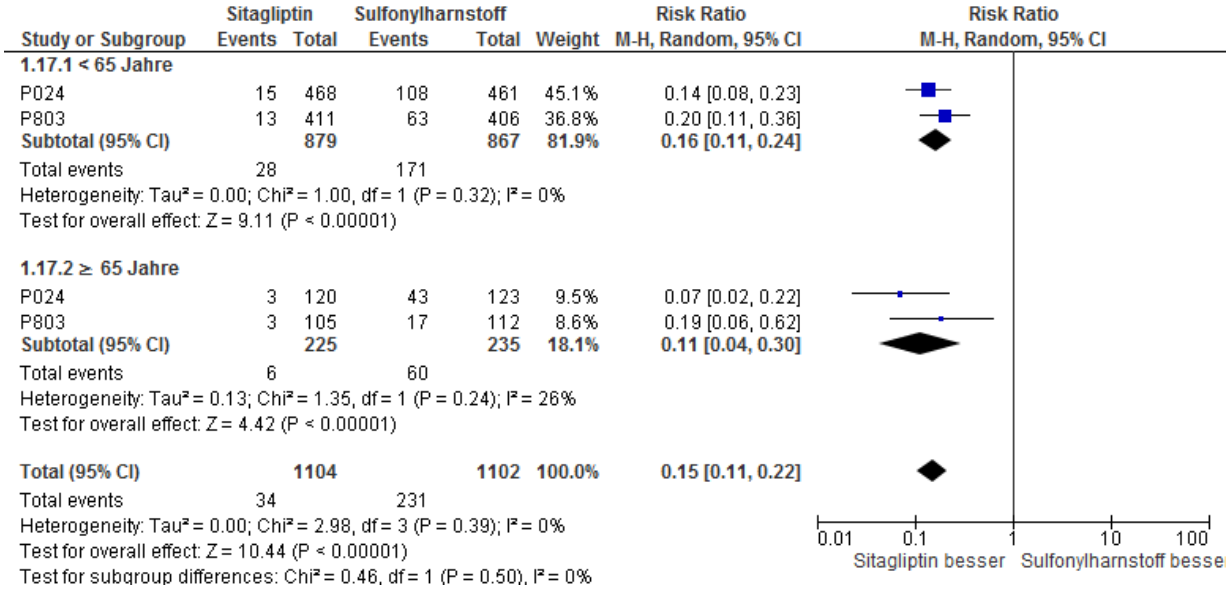


Abbildung 4-15: Meta-Analyse für „Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (3,9 mmol/dl)“ nach Alter (Anteil der Patienten mit Ereignissen, Relatives Risiko, Random effects-Modell)

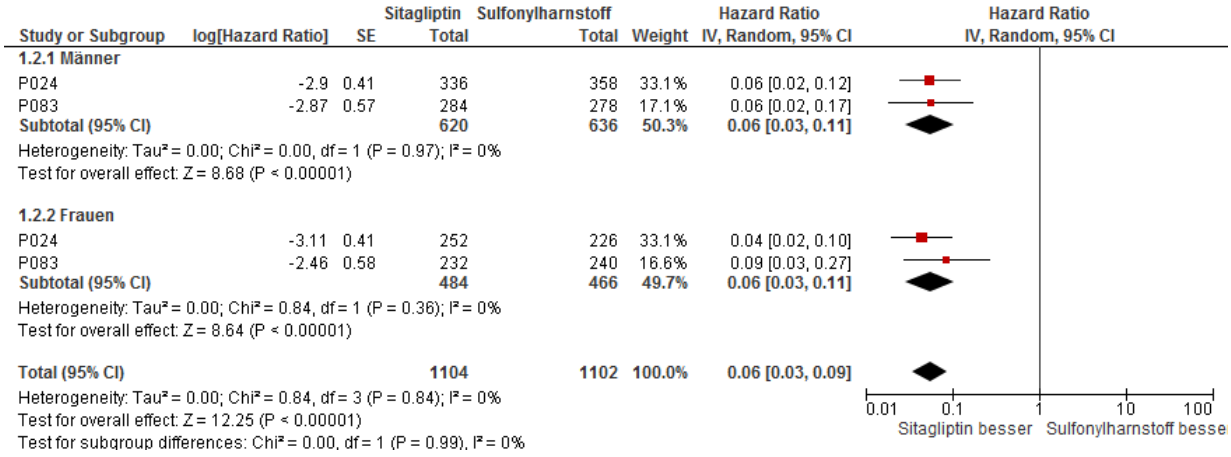


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für „Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (3,9 mmol/dl)“ nach Geschlecht (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)

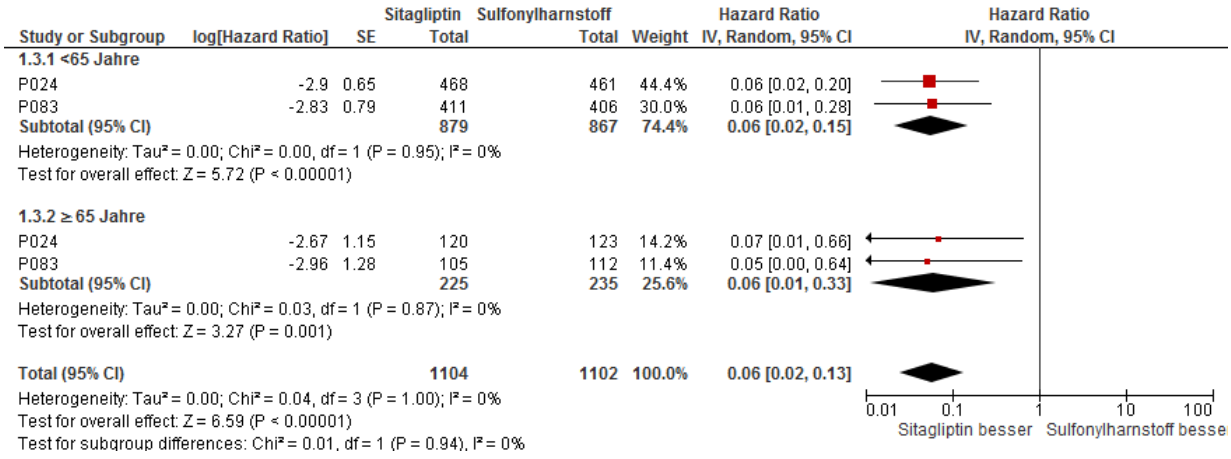


Abbildung 4-17: Meta-Analyse für „Symptomatische hypoglykämische mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (3,9 mmol/dl)“ nach Alter (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)

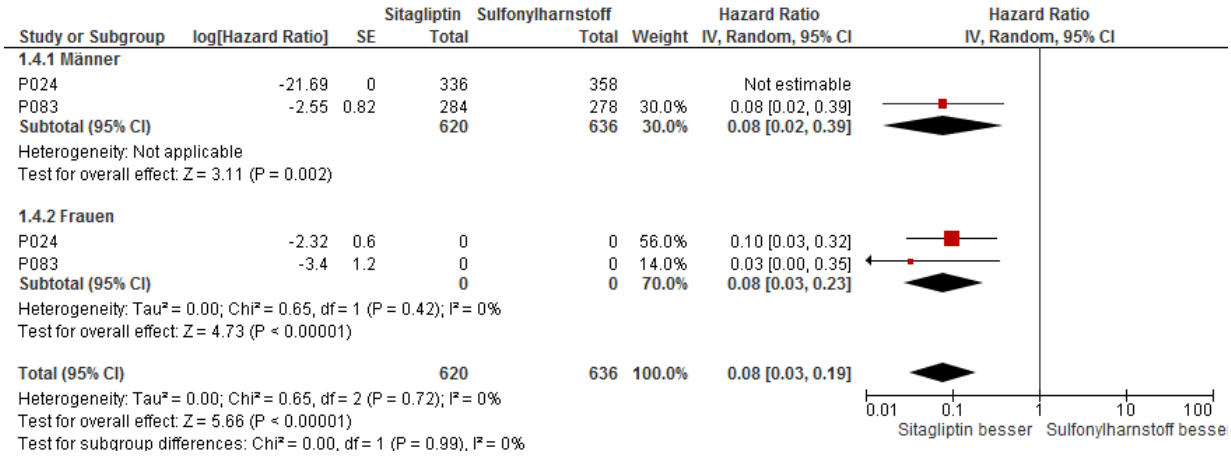


Abbildung 4-18: Meta-Analyse für „Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (3,9 mmol/dl)“ nach Geschlecht (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)

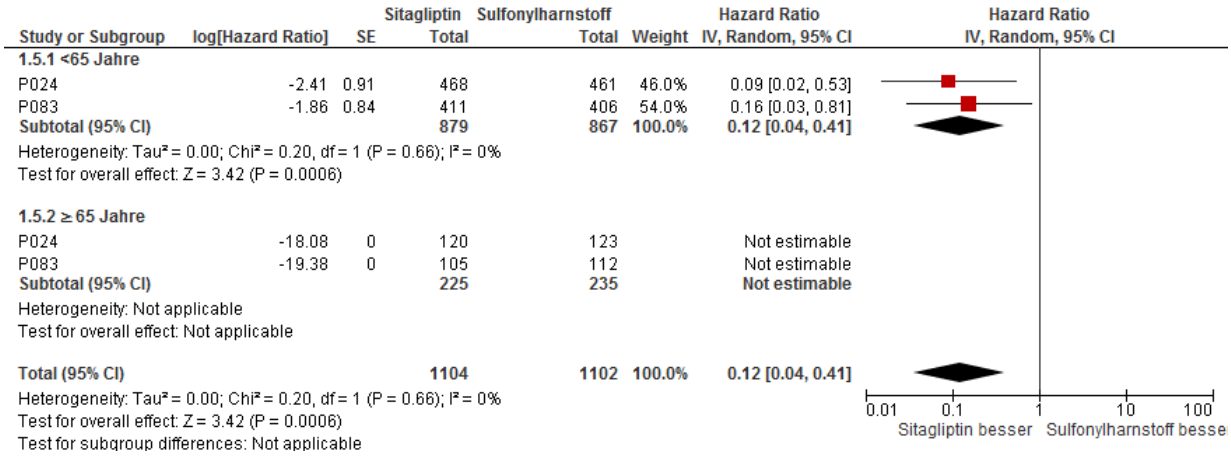


Abbildung 4-19: Meta-Analyse für „Schwere hypoglykämische Ereignisse“ nach Alter (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)

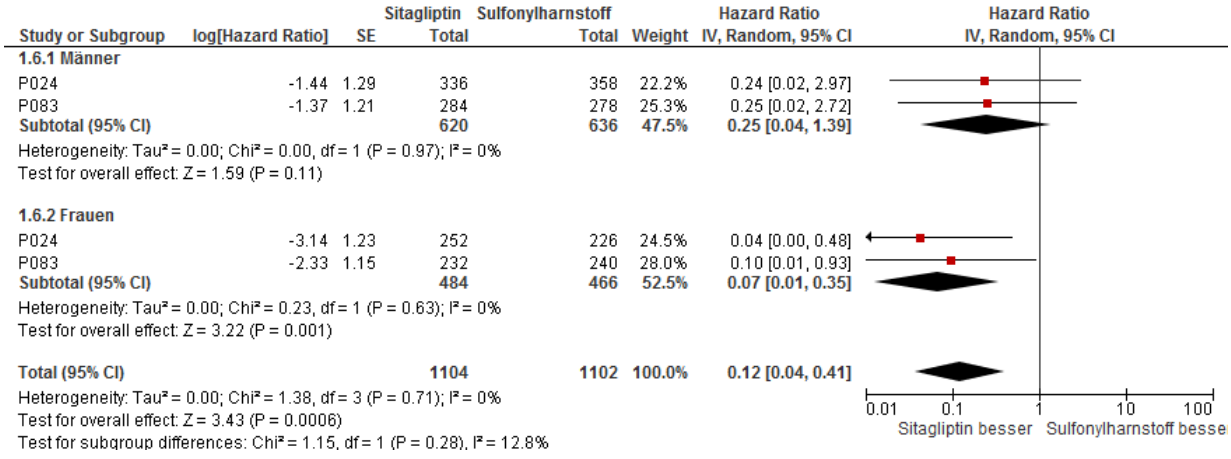


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für „Schwere hypoglykämische Ereignisse“ nach Geschlecht (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)

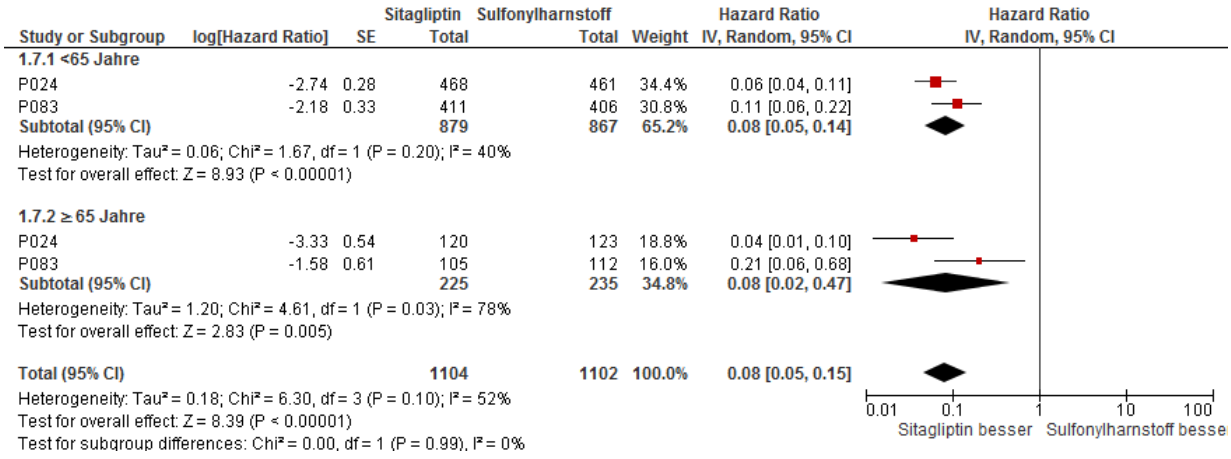


Abbildung 4-21: Meta-Analyse für „Symptomatische Hypoglykämien, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht“ nach Alter (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)

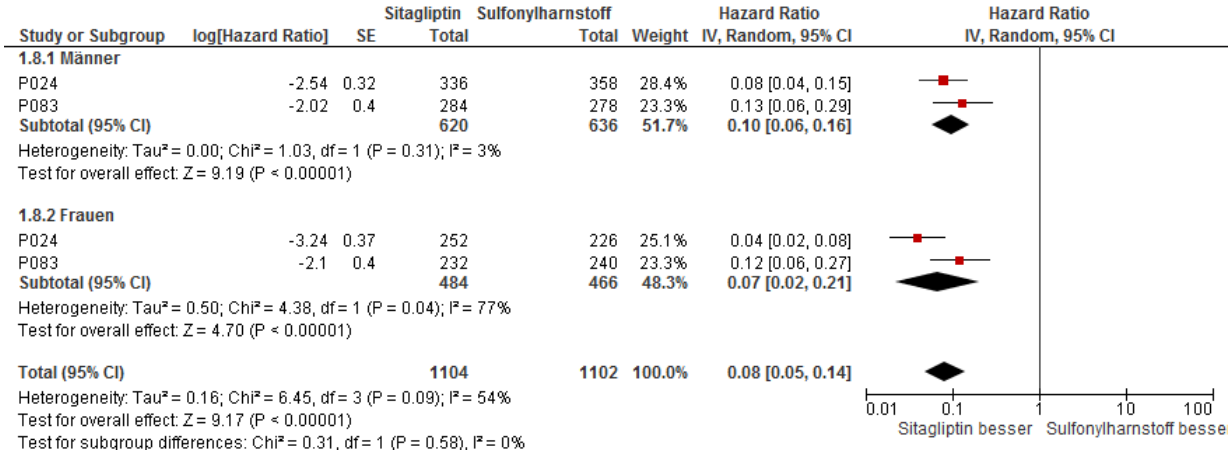


Abbildung 4-22: Meta-Analyse für „Symptomatische Hypoglykämien, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht“ nach Geschlecht (Hazard Ratio, Inverse Varianz-Methode)

Tabelle 4-36: Subgruppen, "Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien" nach Vortherapie, 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							
	Sitagliptin		**Sulfonylharnstoff[a]**		**Sulfonylharnstoff[a]**		
Studie	**Tage insgesamt N**	**Tage mit Ereignis n**	**Tage insgesamt N**	**Tage mit Ereignis n**	**Hazard Ratio[b] [95 %-KI]**	**p-Wert**	**p-Wert für Heterogenität**
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l)[c]							
Metformin-basierte orale Kombinationsvortherapie (vor der mindestens 12-wöchigen Monotherapie mit Metformin ≥ 1500 mg/d)							
P024							
Ohne Vortherapie	129302	26	134997	353[h]	0,05 [0,03; 0,10]	<0,001	0,94
Mit Vortherapie	50749	5	49560	90[e]	0,05 [0,01; 0,16]	<0,001	
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (≤ 2,8 mmol/l)[c]							
Metformin-basierte orale Kombinationstherapie vor der mindestens 12-wöchigen Monotherapie mit Metformin ≥ 1500 mg/d							
P024							
Ohne Vortherapie	129302	3	134997	48	0,06 [0,02; 0,20]	<0,001	0,92
Mit Vortherapie	50749	1	49560	15	0,06 [0,01; 0,58]	0,014	
Schwere hypoglykämische Ereignisse[d]							
Metformin-basierte orale Kombinationstherapie vor der mindestens 12-wöchigen Monotherapie mit Metformin ≥ 1500 mg/d							
P024							
Ohne Vortherapie	129302	2	134997	20	0,08 [0,01; 0,51]	0,008	1,00
Mit Vortherapie	50749	0	49560	2	-	<0,001	
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorlag oder nicht							
Metformin-basierte orale Kombinationstherapie vor der mindestens 12-wöchigen Monotherapie mit Metformin ≥ 1500 mg/d							
P024							
Ohne Vortherapie	129302	41	134997	508[h]	0,06 [0,03; 0,10]	<0,001	0,83
Mit Vortherapie	50749	9	49560	141[e]	0,05 [0,02; 0,14]	<0,001	

a: P024: Glipizid.
b: Hazard Ratio mit zufälligen Effekten, in präspezifierten Analysen adjustiert für den letzten HbA1c-Wert vor dem Ereignis, Zeit ab Randomisierung, Altergruppe (< vs. ≥ 65 Jahre) 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: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
e: ein Tag mit Doppelereignis; f: zwei Tage mit Doppelereignis; g: drei Tage mit Doppelereignis; h: vier Tage mit Doppelereignis.
KI: Konfidenzintervall; Analysepopulation: All Patients as Treated.

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 4-37* fasst die Ergebnisse zur Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert für den Vergleich von Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin nach Alter und Geschlecht zusammen. *Abbildung 4-23* und *Abbildung 4-24* zeigen die zugehörigen Meta-Analysen. Für den Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ zeigen sich weder für das Merkmal Alter noch Geschlecht unterschiedliche Behandlungseffekte.

Tabelle 4-37: Subgruppen, "Veränderung des Körpergewichts" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Körpergewichts (in Kilogramm)	**Metformin + Sitagliptin**			**Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**			**Metformin + Sitagliptin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**	
Studie	**N[b]**	**Werte Studien-beginn MW (SD)**	**Werte Studien-ende MW (SD)**	**N[b]**	**Werte Studien-beginn MW (SD)**	**Werte Studien-ende MW (SD)**	**Mittelwert-differenz[c] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Alter								
P024								
< 65 years	197	88,9 (17,4)	87,5 (17,9)	205	91,2 (17,6)	92,2 (18,7)	-2,4 [-3,1; -1,6]	< 0,001
≥ 65 years	56	86,2 (13,6)	84,2 (13,3)	56	86,5 (11,4)	86,7 (10,9)	-2,2 [-3,7; -0,8]	< 0,001
P803								
< 65 years	377	80,1 (15,5)	79,4 (15,7)	364	82,2 (17,0)	83,5 (17,3)	-1,9 [-2,4; -1,5]	< 0,001
≥ 65 years	88	82,7 (13,8)	81,6 (14,2)	97	82,0 (16,2)	82,9 (16,2)	-2,1 [-2,9; -1,2]	< 0,001
Geschlecht								
P024								
Männer	147	93,6 (15,6)	92,7 (16,0)	160	92,8 (16,8)	94,3 (17,7)	-2,5 [-3,3; -1,6]	< 0,001
Frauen	106	81,0 (15,2)	78,5 (14,9)	101	86,2 (15,4)	85,8 (15,7)	-2,1 [-3,2; -1,1]	< 0,001
P803								
Männer	253	84,0 (14,9)	83,3 (15,0)	244	87,4 (17,3)	88,8 (17,6)	-2,1 [-2,6; -1,6]	< 0,001
Frauen	212	76,6 (14,6)	75,7 (15,0)	217	76,3 (14,2)	77,2 (14,2)	-1,9 [-2,4; -1,3]	< 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

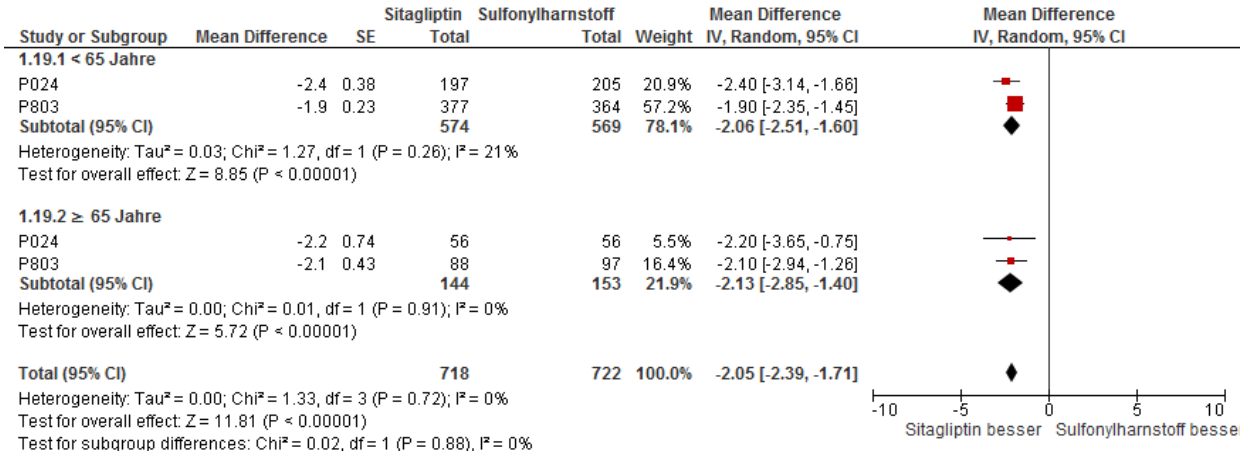


Abbildung 4-23: Meta-Analyse für „Veränderung des Körpergewichts“ nach Alter (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode)

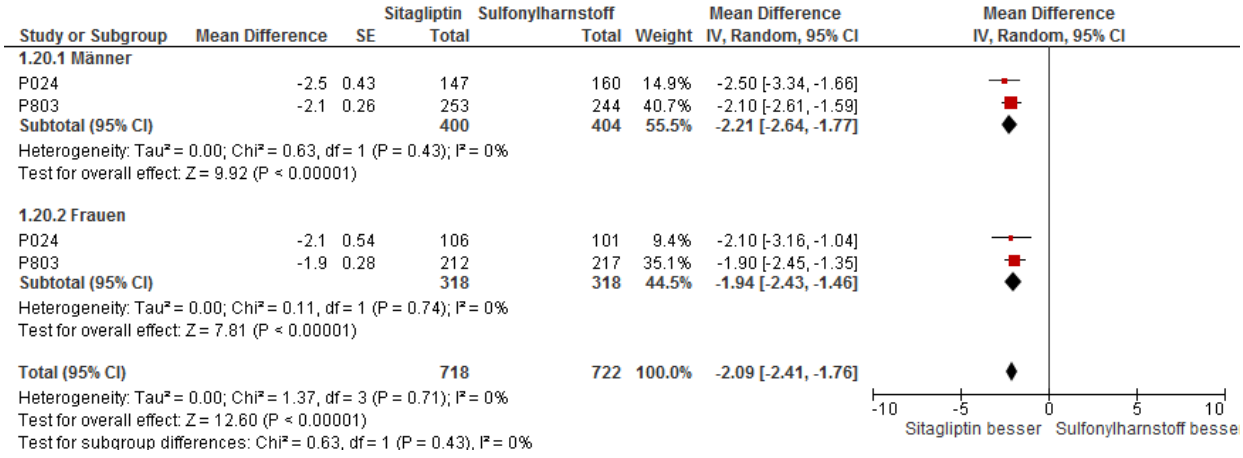


Abbildung 4-24: Meta-Analyse für „Veränderung des Körpergewichts“ nach Geschlecht (Mittelwertdifferenz in Kilogramm, Inverse Varianz-Methode)

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 4-38 fasst die Ergebnisse für den Vergleich von Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin nach Alter und Geschlecht zusammen. *Abbildung 4-25* bis *Abbildung 4-30* 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 4-38: Subgruppen, "Sonstige unerwünschte Nebenwirkungen" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sonstige unerwünschte Ereignisse	**Metformin + Sitagliptin**		**Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**		**Metformin + Sitagliptin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**	
Studie	**N[b]**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio [c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Gesamtrate unerwünschter Ereignisse						
Alter						
P024						
< 65 Jahre	468	364 (77,8%)	461	380 (82,4%)	0,94 [0,88;1,01]	0,076
≥ 65 Jahre	120	97 (80,8%)	123	104 (84,6%)	0,96 [0,85;1,07]	0,443
P803						
< 65 Jahre	411	184 (44,8%)	406	235 (57,9%)	0,77 [0,68;0,89]	0,000
≥ 65 Jahre	105	60 (57,1%)	112	56 (50,0%)	1,14 [0,89;1,47]	0,292
Geschlecht						
P024						
Männer	336	255 (75,9%)	358	296 (82,7%)	0,92 [0,85;0,99]	0,027
Frauen	252	206 (81,7%)	226	188 (83,2%)	0,98 [0,90;1,07]	0,680
P803						
Männer	284	127 (44,7%)	278	147 (52,9%)	0,85 [0,71;1,00]	0,053
Frauen	232	117 (50,4%)	240	144 (60,0%)	0,84 [0,71;0,99]	0,037

a: P024: Glipizid; P803: Glimepirid
b: Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Patienten (P024 und P803: All Patients as Treated)
c: Angabe des Peto-Odds Ratio statt Relatives Risiko bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle
d: Fisher's exakter Test statt Chi2-Test bei zu erwartender Häufigkeit von < 5 in mindestens einer Zelle
KI: Konfidenzintervall

(Fortsetzung)

Tabelle 4-38: Subgruppen, "Sonstige unerwünschte Nebenwirkungen" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Fortsetzung)

Sonstige unerwünschte Ereignisse	**Metformin + Sitagliptin**		**Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**		**Metformin + Sitagliptin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**	
Studie	**N[b]**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**N[b]**	**Patienten mit Ereignissen n (%)**	**Relatives Risiko / Peto-Odds Ratio [c] [95 %-KI]**	**p-Wert[d]**
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
Alter						
P024						
< 65 Jahre	468	44 (9,4%)	461	52 (11,3%)	0,83 [0,57;1,22]	0,347
≥ 65 Jahre	120	20 (16,7%)	123	21 (17,1%)	0,98 [0,56;1,71]	0,933
P803						
< 65 Jahre	411	9 (2,2%)	406	6 (1,5%)	1,48 [0,53;0,53]	0,449
≥ 65 Jahre	105	7 (6,7%)	112	5 (4,5%)	1,49 [0,49;0,49]	0,478
Geschlecht						
P024						
Männer	336	43 (12,8%)	358	48 (13,4%)	0,95 [0,65;0,65]	0,812
Frauen	252	21 (8,3%)	226	25 (11,1%)	0,75 [0,43;0,43]	0,313
P803						
Männer	284	11 (3,9%)	278	7 (2,5%)	1,54 [0,61;3,91]	0,362
Frauen	232	5 (2,2%)	240	4 (1,7%)	1,29 [0,35;4,76]	0,748
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis						
Alter						
P024						
< 65 Jahre	468	22 (4,7%)	461	28 (6,1%)	0,76 [0,43;1,35]	0,354
≥ 65 Jahre	120	9 (7,5%)	123	7 (5,7%)	1,34 [0,49;3,69]	0,570
P803						
< 65 Jahre	411	4 (1,0%)	406	1 (0,2%)	3,30 [0,57;19,13]	0,374
≥ 65 Jahre	105	6 (5,7%)	112	1 (0,9%)	4,65 [1,03;20,92]	0,059
Geschlecht						
P024						
Männer	336	19 (5,7%)	358	22 (6,1%)	0,92 [0,49;1,72]	0,784
Frauen	252	12 (4,8%)	226	13 (5,8%)	0,82 [0,37;1,83]	0,627
P803						
Männer	284	7 (2,5%)	278	0 (0,0%)	7,39 [1,67;32,78]	0,015
Frauen	232	3 (1,3%)	240	2 (0,8%)	1,55 [0,27;9,01]	0,681

a: P024: Glipizid; P803: Glimepirid
b: Anzahl der in der Auswertung berücksichtigten Patienten (P024 und P803: All Patients as Treated)
c: Angabe des Peto-Odds Ratio statt Relatives Risiko bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle
d: Fisher's exakter Test statt Chi2-Test bei zu erwartender Häufigkeit von < 5 in mindestens einer Zelle
KI: Konfidenzintervall

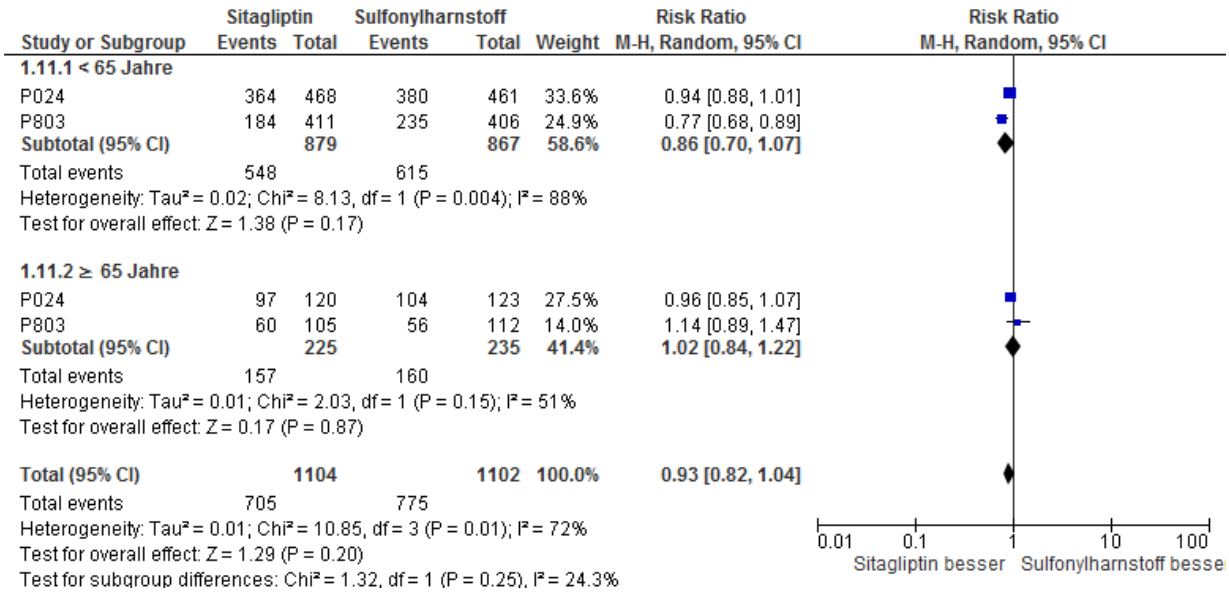


Abbildung 4-25: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

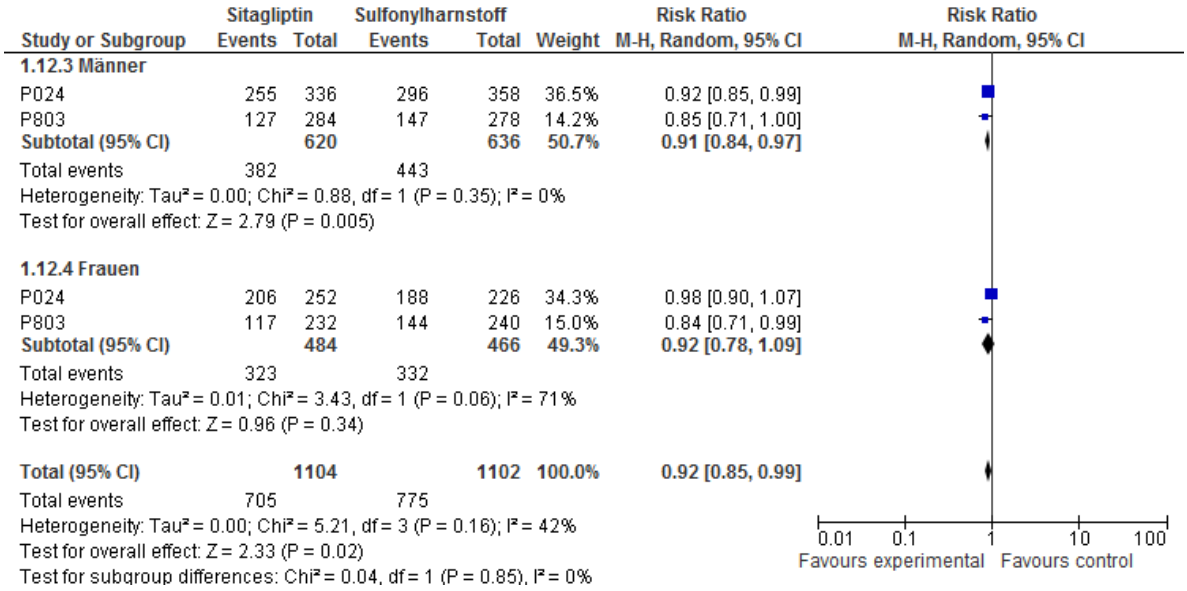


Abbildung 4-26: Meta-Analyse für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

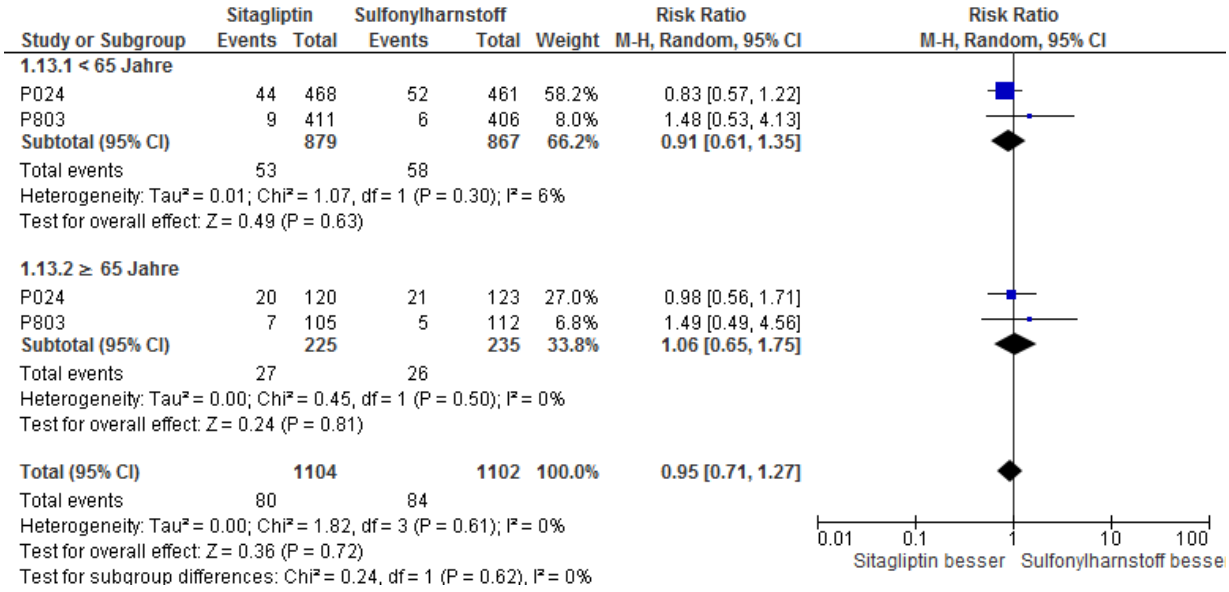


Abbildung 4-27: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach Alter (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

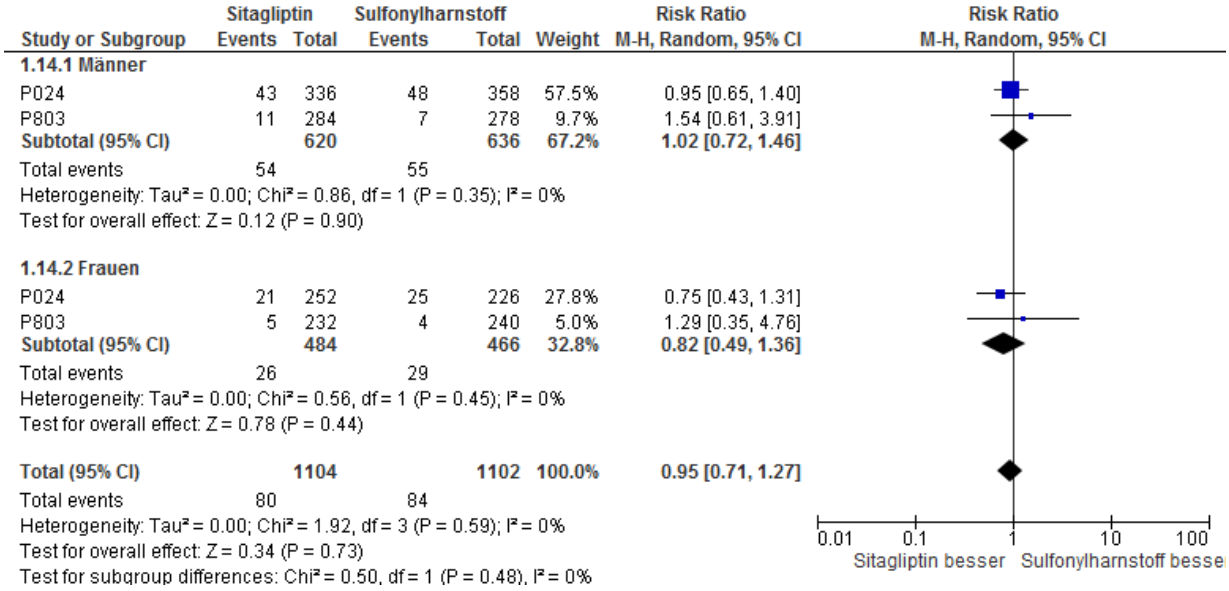


Abbildung 4-28: Meta-Analyse für „Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ nach Geschlecht (Relatives Risiko, Random effects-Modell)

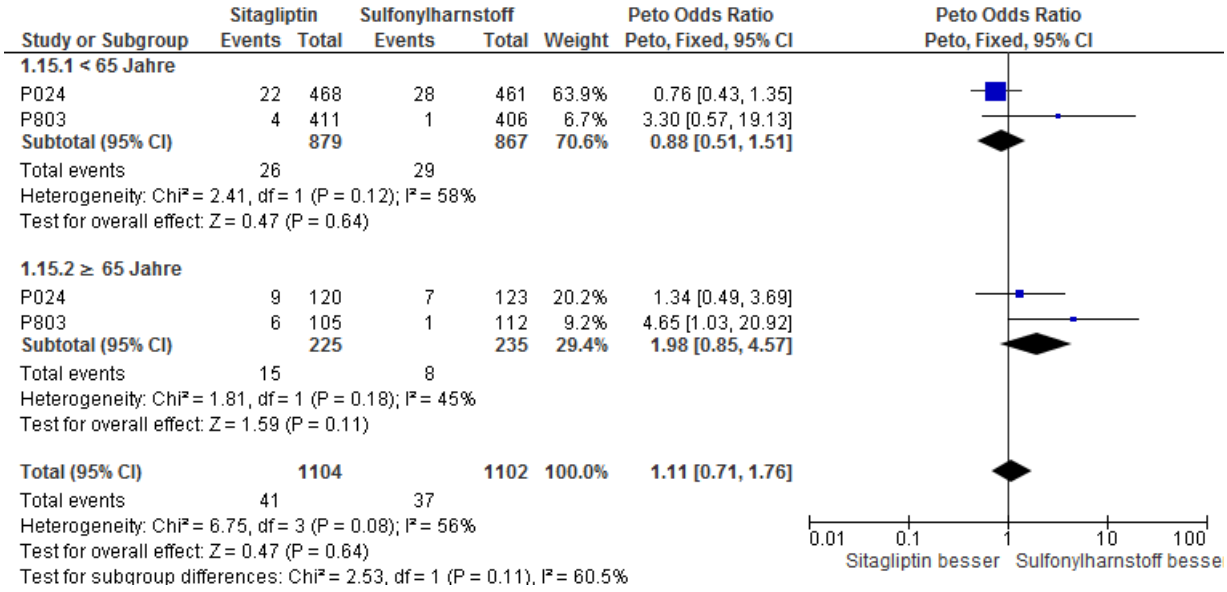


Abbildung 4-29: Meta-Analyse für „Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ nach Alter (Peto Odds Ratio, Peto-Modell)

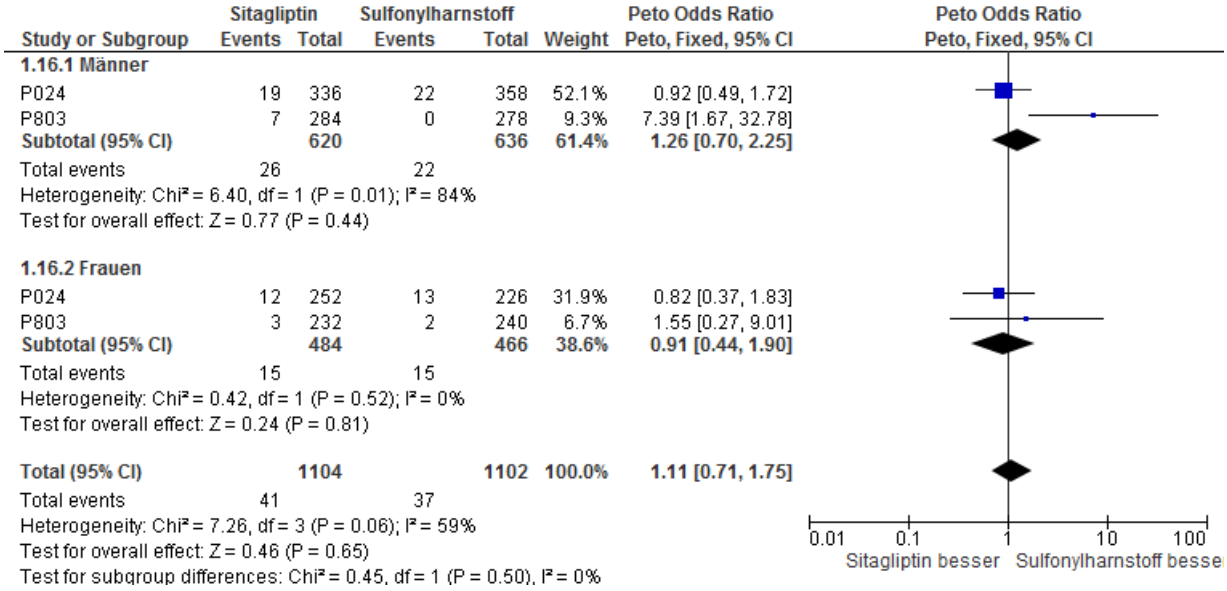


Abbildung 4-30: Meta-Analyse für „Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ nach Geschlecht (Peto Odds Ratio, Peto-Modell)

4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten nach Geschlecht und Alter für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wurden aus post-hoc durchgeführten Analysen gewonnen. *Tabelle 4-39* fasst die Ergebnisse zur Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands im Vergleich zum Ausgangswert nach Alter und Geschlecht zusammen. Die Interaktionstests lieferten in keinem Fall einen p-Wert kleiner als 0,2 (p-Wert für Interaktion mit Alter = 0,91, p-Wert für Interaktion mit Geschlecht = 0,63). Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zeigen sich somit weder für das Merkmal Alter noch Geschlecht unterschiedliche Behandlungseffekte.

Tabelle 4-39: Subgruppen, "Gesundheitsbezogene Lebensqualität" nach Alter und Geschlecht, Ergebnisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gesundheits-bezogene Lebensqualität	**Metformin + Sitagliptin**			**Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**			**Metformin + Sitagliptin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff[a]**	
Studie	**N[b]**	**Werte Studien-beginn MW (SD)**	**Werte Studien-ende MW (SD)**	**N[b]**	**Werte Studien-beginn MW (SD)**	**Werte Studien-ende MW (SD)**	**Mittelwert-differenz[c] [95 %-KI]**	**p-Wert**
Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustands gemessen mit der Visuelle Analogskala des EQ-5D (Änderung in Millimeter; bestmöglicher Gesundheitszustand: 100, Tod: 0)								
Alter								
P803								
< 65 years	392	82,2 (13,7)	84,4 (13,0)	386	81,2 (14,9)	84,4 (12,8)	-0,6 [-2,2; 1,0]	0,492
≥ 65 years	96	81,4 (13,8)	81,4 (16,0)	107	78,8 (16,7)	80,4 (16,5)	-0,4 [-3,5; 2,8]	0,811
Geschlecht								
P803								
Männer	269	82,8 (13,2)	84,9 (12,7)	262	80,8 (15,1)	82,9 (14,7)	-0,2 [-2,1; 1,7]	0,840
Frauen	219	81,2 (14,3)	82,4 (14,7)	231	80,5 (15,7)	84,1 (12,9)	-0,9 [-3,0; 1,3]	0,427

a: P803: Glimepirid
b: Full-Analysis-Set; last observation carried forward (LOCF).
c: adjustierte Werte (Least-Square mean) aus ANCOVA Model.
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: Kovarianzanalyse

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 Festkombination (Janumet®, Velmetia®) besteht aus Metformin (850mg bzw. 1000mg) und Sitagliptin (50mg) und wird zweimal täglich verabreicht. Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit den Einzelwirkstoffen vorgenommen (G-BA, Niederschrift zum Beratungsgespräch, 2012), da die Tagesdosierung der Einzelwirkstoffe in den Studien mit den patientenrelevanten Endpunkten mit der Tagesdodierung der Festkombination vergleichbar und die freie und die feste Kombination bioäquivalent sind (European Medicines Agency. EPAR Janumet, 2008).

Die Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen von zwei aktiv-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden klinischen Studien der Evidenzstufe 1b (P024, P803). Insgesamt wurden in beiden Studien 2.206 erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als HbA1c) unter einer Metformin-Monotherapie (≥1500 mg/Tag) eingeschlossen. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte in der Zulassungsstudie P024 insgesamt 104 Wochen, während sie in Studie P803 30 Wochen betrug. In der Zulassungsstudie P024 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glipizid. In der Studie P803 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glimepirid.

Die Ergebnisse der beiden Studien sind anwendbar auf die Festkombination (Janumet®, Velmetia®) bestehend aus Metformin (850mg bzw. 1000mg) und Sitagliptin (50mg) zweimal täglich, da die mittlere Metformin-Tagesdosis in den Studien P024 bzw. P803 bei 1962mg bzw. 1827mg lag.

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten bzw. deren metaanalytische Zusammenfassung können Tabelle 4-40 entnommen werden.

Tabelle 4-40: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin

In Kombination mit Metformin:		Sitagliptin		Sulfonylharnstoff		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff[a]	
Mortalität		**Gesamt N**	**n (%)**	**Gesamt N**	**n (%)**	**Peto-Odds Ratio[b] [95%-KI]**	**p-Wert**	**Peto-Odds Ratio[b] [95%-KI]**	**p-Wert**
Gesamtmortalität	P024	588	1 (0,2%)	584	8 (1,4%)	0,21 [0,06;0,77]	0,021	0,20 [0,06;0,69]	0,011
	P803	516	0 (0,0%)	518	1 (0,2%)	0,14 [0,00;6,85]	1,000		
Morbidität		**Gesamt N**	**n (%)**	**Gesamt N**	**n (%)**	**Peto-Odds Ratio[b] [95%-KI]**	**p-Wert**	**Peto-Odds Ratio[b] [95%-KI]**	**p-Wert**
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	P024	588	0 (0,0%)	584	6 (1,0%)	0,13 [0,03;0,66]	0,015	0,13 [0,03;0,54]	0,005
	P803	516	0 (0,0%)	518	2 (0,4%)	0,14 [0,01;2,17]	0,500		
Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien[c]		**Tage insgesamt**	**Tage mit Ereignis**	**Tage insgesamt**	**Tage mit Ereignis**	**Hazard Ratio [95%-KI]**	**p-Wert**	**Hazard Ratio [95%-KI]**	**p-Wert**
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	P024	180.051	31	184.557	443	0,05 [0,03; 0,09]	< 0,001	0,06 [0,03; 0,09]	< 0,001
	P803	103.448	37	103.429	305	0,07 [0,03; 0,16]	< 0,001		
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	P024	180.051	4	184.557	63	0,06 [0,02; 0,18]	< 0,001	0,06 [0,02; 0,14]	< 0,001
	P803	103.448	4	103.429	59	0,06 [0,02; 0,22]	< 0,001		
Schwere hypoglykämische Ereignisse	P024	180.051	2	184.557	22	0,08 [0,01; 0,47]	0,005	0,11 [0,03; 0,37]	< 0,001
	P803	103.448	2	103.429	14	0,14 [0,03; 0,73]	0,020		
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt	P024	180.051	50	184.557	649	0,06 [0,03; 0,09]	< 0,001	0,08 [0,04; 0,19]	< 0,001
	P803	103.448	72	103.429	453	0,13 [0,07; 0,23]	< 0,001		
Veränderung des Körpergewichts		**Gesamt N**	**Mittelwert (SD)**	**Gesamt N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
Veränderung zum Ausgangswert in kg	P024	253	-1,6 (4,8)	261	0,7 (4,8)	-2,3 [-3,0;-1,6]	< 0,001	-2,06 [-2,38;-1,74]	< 0,001
	P803	465	-0,8 (3,0)	461	1,2 (2,8)	-2,0 [-2,3;-1,6]	< 0,001		
Sonstige unerwünschte Ereignisse		**Gesamt N**	**n (%)**	**Gesamt N**	**n (%)**	**Relatives Risiko/ Peto-OR[b] [95%-KI]**	**p-Wert**	**Relatives Risiko/ Peto-OR[b] [95%-KI]**	**p-Wert**
Unerwünschte Ereignisse gesamt	P024	588	452 (76,9%)	584	480 (82,2%)	0,94 [0,88;0,99]	0,024	0,94 [0,88;0,99]	0,024
	P803	516	244 (47,3%)	518	291 (56,2%)	0,84 [0,75;0,95]	0,004	0,84 [0,75;0,95]	0,004
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	P024	588	64 (10,9%)	584	73 (12,5%)	0,87 [0,64;1,19]	0,389	1,00 [0,64; 1,57]	1,000
	P803	516	16 (3,1%)	518	11 (2,1%)	1,46 [0,68;3,12]	0,325		
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	P024	588	23 (3,9%)	584	29 (5,0%)	0,78 [0,45;1,36]	0,381	0,78 [0,45;1,36]	0,381
	P803	516	10 (1,9%)	518	2 (0,4%)	3,86 [1,24;12,05]	0,020	3,86 [1,24;12,05]	0,020
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		**Gesamt N**	**Mittelwert (SD)**	**Gesamt N**	**Mittelwert (SD)**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**	**Mittelwertdifferenz [95%-KI]**	**p-Wert**
VAS des EQ-5D: Veränderung zum Ausgangswert in mm	P803	488	1,7 (12,5)	493	2,9 (14,1)	-0,5 [-1,9; 1,0]	0,514	-0,5 [-1,9; 1,0]	0,514

a: Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung; bei bedeutsamer Heterogenität (p ≤ 0,2 für Heterogenitätstest) wurde von einer Metaanalyse abgesehen und die Effektschätzer der Einzelstudien berichtet..
b: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.
c: Unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten im gesamten Zeitverlauf.
KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen, kg: Kilogramm, mm: Millimeter, VAS: Visuelle Analogskala

Gesamtmortalität

Innerhalb von zwei Jahren treten in der Studienpopulation P024 unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff signifikant weniger Todesfälle auf. In der Studie P803 ist ein numerischer Vorteil nach 30 Wochen sichtbar. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse ergibt für den Endpunkt „Gesamtmortalität" einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin.

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse

Innerhalb von zwei Jahren treten in der Studienpopulation P024 unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff signifikant weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf. In der Studie P803 ist ein numerischer Vorteil nach 30 Wochen sichtbar. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse ergibt für den Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse" einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin.

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

In beiden Studienpopulationen P024 und P803 treten unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff hochsignifikant weniger symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤70 mg/dl bzw. ≤50 mg/dl einschließlich schwerer Hypoglykämien auf. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse ergibt für jeden dieser Endpunkte einen statistisch hochsignifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin.

Veränderung des Körpergewichts

In adipösen Studienpopulationen P024 (BMI=31 kg/m^2) und P803 (BMI=30 kg/m^2) zeigt sich eine statistisch signifikante Körpergewichtsveränderung zugunsten von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin.

Sonstige unerwünschte Ereignisse

In beiden Studienpopulationen P024 und P803 treten unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff signifikant weniger unerwünschte Ereignisse auf. Aufgrund der heterogenen Datenlage (Heterogenitätstest: p=0,09; I2=65%) wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In beiden Studienpopulationen P024 und P803 zeigt sich unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff kein statistisch signifikanter Unterschied

hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse bestätigt dies.

In der Zulassungsstudie P024 brechen im Laufe von zwei Jahren unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff numerisch weniger Patienten wegen einem unerwünschten Ereignis ab. In der Studie P803 brechen im Laufe von 30 Wochen unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff statistisch signifikant mehr Patienten wegen einem unerwünschten Ereignis ab. Aufgrund der heterogenen Datenlage (Heterogenitätstest: p=0,01; I2=84%) wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie P803 zeigt sich am Ende der 30-wöchigen doppelblinden Studienphase kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Metformin plus Sitagliptin und Metformin plus Sulfonylharnstoff auf der Visuellen Analogskala des EQ-5D. Es wurde keine Meta-analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

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*

entfällt

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

entfällt

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 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-42: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

entfällt

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

entfällt

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

entfällt

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

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

entfällt

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

entfällt

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 4-46: 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 4-47: 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 4-48: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

entfällt

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

entfällt

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie

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

entfällt

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

entfällt

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-49: 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.

entfällt

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Festkombination (Janumet®, Velmetia®) besteht aus Metformin (850mg bzw. 1000mg) und Sitagliptin (50mg) und wird zweimal täglich verabreicht. Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit den Einzelwirkstoffen vorgenommen (G-BA, Niederschrift zum Beratungsgespräch, 2012), da die Tagesdosierung der Einzelwirkstoffe in den Studien mit den patientenrelevanten Endpunkten mit der Tagesdodierung der Festkombination vergleichbar und die freie und die feste Kombination bioäquivalent sind (European Medicines Agency. EPAR Janumet, 2008).

Die Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen von zwei aktiv-kontrollierten, randomisierten, doppelblinden klinischen Studien der Evidenzstufe 1b (P024, P803). Die Studie P803 wurde im Hinblick auf eine Nutzenbewertung in Deutschland initiiert, um bereits vorhandene Evidenz aus der Zulassungsstudie P024 zur bestätigen.

Insgesamt wurden in beiden Studien 2.206 erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als HbA1c) unter einer Metformin-Monotherapie (≥1500 mg/Tag) eingeschlossen. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte in der Zulassungsstudie P024 insgesamt 104 Wochen, während sie in Studie P803 30 Wochen betrug. In der Zulassungsstudie P024 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glipizid. In der Studie P803 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glimepirid.

Die Ergebnissicherheit der patientenrelevanten Endpunkte wurde mit Ausnahme der „Veränderung des Körpergewichts“ als hoch eingestuft. Die Einzelstudienergebnisse der Endpunkte „Gesamtmortalität“, „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 (IQWiG, 2011) liegen zwei 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.

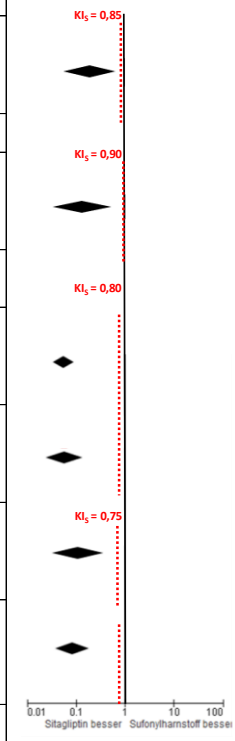
Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *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 feststellen (Tabelle 4-50).

Tabelle 4-50: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil Metformin plus Sitagliptin vs. Metformin plus Sulfonylharnstoff p-Wert	**Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)**	**Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens[a]**	**Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**
Mortalität				
Gesamtmortalität	Peto Odds Ratio 0,20 [0,06;0,69] 0,1% vs. 0,8% p = 0,011	erheblich ("eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer")		Beleg
Morbidität				
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Peto Odds Ratio 0,13 [0,03;0,54] 0,0% vs. 0,7% p = 0,005	erheblich ("eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen")		Beleg
Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf				
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	Hazard Ratio 0,06 [0,03; 0,09] 68 Tage vs. 748 Tage p < 0,001	beträchtlich ("eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")		Beleg
Ereignisse mit mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	Hazard Ratio 0,06 [0,02; 0,14] 8 Tage vs. 122 Tage p < 0,001	beträchtlich ("eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")		Beleg
Schwere hypoglykämische Ereignisse	Hazard Ratio 0,11 [0,03; 0,37] 4 Tage vs. 36 Tage p < 0,001	erheblich ("eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen")		Beleg
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt	Hazard Ratio 0,08 [0,04; 0,19] 122 Tage vs. 1102 Tage p < 0,001	beträchtlich ("eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")		Beleg
Veränderung des Körpergewichts				
Veränderung zum Ausgangswert in kg	Mittelwertdifferenz -2,06 [-2,38;-1,74] PN024: -1,6 kg vs. 0,7 kg PN803: - 0,8 kg vs. 1,2 kg p < 0,001	gering ("eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen")		Beleg
Sonstige unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	PN024: Relatives Risiko 0,94 [0,88;0,99] 76,9 % vs. 82,2 % p = 0,024 PN803: Relatives Risiko 0,84 [0,75;0,95] PN803: 47,3 % vs. 56,2 % p = 0,004	gering ("eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen")		Beleg
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Relatives Risiko 1,00 [0,64;1,57] 7,2% vs. 7,6% p = 1,000	kein Zusatznutzen		
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	PN024: Relatives Risiko 0,78 [0,45;1,36] 3,9 % vs. 5,0 % p = 0,381 PN803: Peto Odds Ratio 3,86 [1,24;12,05] 1,9 % vs. 0,4 % p = 0,020	Aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte ist keine Einstufung der Beleglage für den Endpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ möglich.		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Allgemeiner Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D: Veränderung zum Ausgangswert in mm)	PN803: Mittelwertdifferenz -0,5 [-1,9; 1,0] 1,7 mm vs. 2,9 mm p = 0,514	kein Zusatznutzen		

a: Anhand der Konfidenzintervall-Obergrenzen des Effektschätzers relativ zum Schwellenwert KIs (gemäß Anhang A der IQWIG-Nutzenbewertung A11-02).
KI: Konfidenzintervall, kg: Kilogramm, mm: Millimeter, VAS: Visuelle Analogskala

Gesamtmortalität

Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus haben eine verkürzte Lebenserwartung. Insofern sind Daten zur Gesamtsterblichkeit von besonderer Bedeutung.

- Innerhalb von zwei Jahren treten in der Studienpopulation P024 unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff signifikant weniger Todesfälle auf; in der Studie P803 ist ein numerischer Vorteil nach 30 Wochen sichtbar.

- Die metaanalytische Zusammenfassung ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten Sitagliptin (Peto-OR 0,20; 95%-KI [0,06; 0,69]).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer"* und damit ein erheblicher Zusatznutzen.

- Nach Anhang A der IQWIG-Nutzenbewertung A11-02 ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen, denn das gesamte Konfidenzintervall liegt unter 0,85.

- Nach den Allgemeinen IQWIG-Methoden 4.0 zwei Studien mit hoher Ergebnissicherheit, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

Somit ergibt sich für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ über zwei Jahre ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff.

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus haben ein KHK-äquivalentes kardiovaskuläres Risiko, so dass auch Studien mit 1- bis 2-jähriger Dauer wichtige Erkenntnisgewinne liefern können; insbesondere, wenn die Ergebnisse der Einzelstudien metaanalysiert werden können, wie im Falle von Sitagliptin.

- Innerhalb von zwei Jahren traten in der Zulassungsstudie P024 unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff signifikant weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf; in der Studie P803 ist ein numerischer Vorteil nach 30 Wochen sichtbar.

- Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff (Peto-OR 0,13, 95%- KI 0,03; 0,54; p=0,005).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen"* und somit ein beträchtlicher Zusatznutzen.

- Nach Anhang A der IQWIG-Nutzenbewertung A11-02 ebenfalls ein beträchtlicher Zusatznutzen, denn das gesamte Konfidenzintervall liegt unter 0,90.

- Nach den Allgemeinen IQWIG-Methoden 4.0 zwei Studien mit hoher Ergebnissicherheit, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)" über zwei Jahre ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff.

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 Placebo:

- 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.

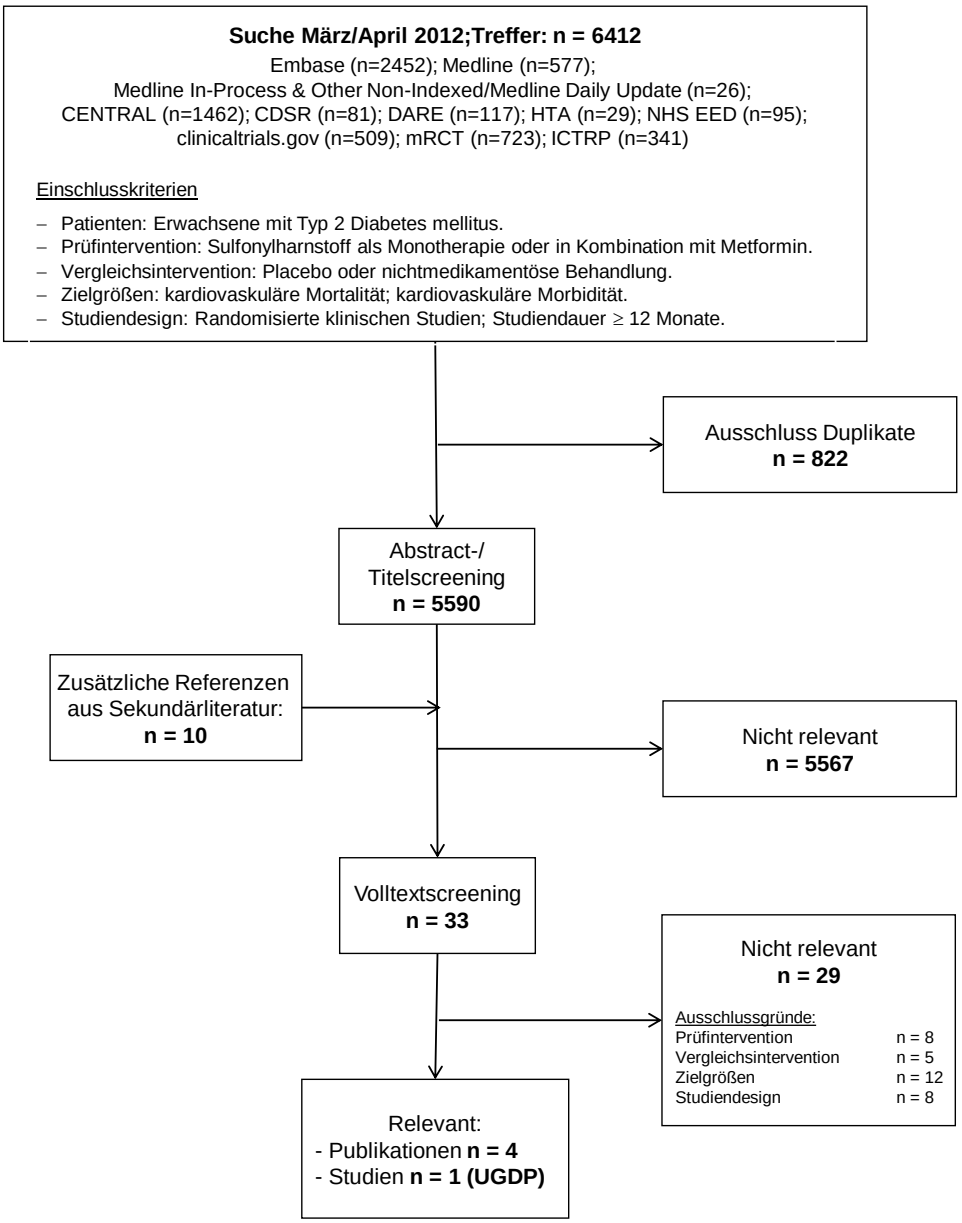


Abbildung 4-C: Randomisierte Studien zur absoluten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität von Sulfonylharnstoff bzw. Metformin plus Sulfonylharnstoff - Flussdiagramm der systematischen Recherche in Literaturdatenbanken und Studienregister

- In dieser einzigen kardiovaskulären Endpunktstudie findet sich ein Schaden für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo.

- Nur 409 UGDP-Patienten reichten 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).

- Das Schadenssignal aus der UGDP-Studie für Tolbutamid vs. Placebo wurden nie konfirmatorisch widerlegt.

- Für alle anderen Sulfonylharnstoffe einschließlich Glimepirid und Glibenclamid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Placebo; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden im Vergleich zu Placebo.

- Daher trägt jede Sulfonylharnstoff-Fachinformationen in der Vereinigten Staaten zu Beginn des Abschnittes "Warnings" einen fettgedruckten FDA-Warnhinweis (Auszug für Glimepirid (Auszug für Glimepirid (Sanofi-Aventis, AMARYL® 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".***

Kardiovaskuläre Datenlage für die Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Sulfonylharnstoff alleine:

- Es findet sich eine Studie (UKPDS34).
- In dieser Studie findet sich ein Schaden für Metformin plus Glibenclamid („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Glibenclamid alleine.
- Nur 517 Patienten reichten in der UKPDS34-Studie aus, um für die Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Sulfonylharnstoff alleine einen Anstieg der Gesamtsterblichkeit (17,5% vs. 11,5%, RR=1,60, p(log-rank)=0,041, number-needed to-harm (NNH)=17 über 6-7 Jahre) bzw. einen Anstieg der diabetesbezogenen Sterblichkeit (9,7% vs. 5,2%, RR=1,96, p(log rank)=0,039, number-needed-to-harm (NNH)=23 über 6-7 Jahre) nachzuweisen.
- Die Schadenssignale aus der UKPS34-Studie für Metformin plus Glibenclamid („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Glibenclamid alleine wurden nie konfirmatorisch widerlegt.
- Für alle anderen Sulfonylharnstoff-Metformin-Kombinationen einschließlich Metformin-Glimepirid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Metformin alleine bzw. Sulfonylharnstoff alleine; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden der Kombination Metformin plus Sulfonylharnstoff.
- Daher folgern die DDG-Leitlinen (Unterstreichung durch uns):

  "Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie eines Sulfonylharnstoffs mit Metformin ist unklar".

  "Bezüglich der Kombinationstherapie Metformin/Glibenclamid kann nach der aktuellen Datenlage nicht ausgeschlossen werden, dass diese Kombination das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Deshalb sollte diese Kombination nur dann verabreicht werden, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können und wenn der Patient eingehend über das mögliche Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde.

  Ob eine derartige mögliche Risikoerhöhung auch für andere Sulfonylharnstoff bzw. Sulfonylharnstoff-Analoga / Metformin-Kombinationstherapien befürchtet werden muss, ist in Ermangelung entsprechender Daten unklar. In dieser Situation halten die Autoren eine Umstellung aller mit diesen Kombinationen behandelten Diabetiker für nicht angezeigt, schlagen jedoch eine strengere Indikationsstellung, insbesondere bei Neueinstellungen und bei Patienten mit KHK, vor".

Ein entsprechender Hinweis findet sich auch in der kürzlich publizierten Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapie des Typ-2-Diabetes – Kurzfassung

(Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2013).

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 ≤70 mg/dl bzw. ≤50 mg/dl

- In den Einzelstudienpopulationen P024 bzw. P803 werden in prä-spezifizierten, konfirmatorischen Analysen unter Berücksichtigung des zuletzt gemessenen HbA1c-Wertes für die zwei Fingerstick-Blutzuckerschwellenwerte Hazard Ratios von 0,07 (oder besser) zugunsten von Sitagliptin erreicht, mit 95%-Konfidenzintervall-Obergrenzen von 0,22 (oder besser) und Irrtumswahrscheinlichkeiten von jeweils p≤0,001.

- Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien ergibt Hazard Ratios von 0,06 zugunsten von Sitagliptin, mit 95%-Konfidenzintervall-Obergrenzen von 0,14 (oder besser) und Irrtumswahrscheinlichkeiten 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 das gesamte Konfidenzintervall liegt unter 0,80.

- Nach den Kriterien der Allgemeinen IQWIG-Methoden 4.0 liegen zwei 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 Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff. In Anbetracht der bereits auf Einzelstudienebene außergewöhnlich hohen Effektstärken, der äußerst engen Konfidenzintervalle, sowie der äußerst kleinen Irrtumswahrscheinlichkeiten wären sogar **Einzelstudienbelege** möglich gewesen.

Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen

- In den Einzelstudienpopulationen P024 bzw. P803 werden in prä-spezifizierten, konfirmatorischen Analysen unter Berücksichtigung des zuletzt gemessenen HbA1c-Wertes Hazard Ratios von 0,14 (oder besser) zugunsten von Sitagliptin erreicht, mit 95%-Konfidenzintervall-Obergrenzen von 0,73 (oder besser) und Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p \leq 0,02$ (oder besser).

- Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien ergibt eine hochsignifikante Überlegenheit von Sitagliptin (HR 0,11; 95%-KI 0,03; 0,37; $p \leq 0,001$).

- 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"* ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen, denn das gesamte Konfidenzintervall liegt unter 0,75.

- Zusätzlich soll nach Anhang A der IQWIG-Nutzenbewertung A11-02 das Risiko für das untersuchte Ereignis in mindestens einer der zu vergleichenden Gruppen 5 % oder höher sein. Dieses zusätzliche Kriterium *"stütze die Relevanz des Ereignisses auf Populationsebene und trage den besonderen Anforderungen an diese Kategorie des Zusatznutzens Rechnung"*. Die Ereignishäufigkeit für schwere Hypoglykämien unter Glimepirid liegt in der Studie P803 bei fünf Ereignissen pro Personenjahr und damit bei 5% der Patienten pro Jahr. Somit wird selbst die Häufigkeitsbedingung aus Anhang A der IQWIG-Nutzenbewertung A11-02 erfüllt.

- Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 15%-ige Verringerung schwerer iatrogener Hypoglykämien als klinisch relevant (American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005); erzielt wird eine 89%-ige Reduktion solcher Ereignisse.

- Nach den Kriterien der Allgemeinen IQWIG-Methoden 4.0 liegen zwei 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 Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus 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-induzierten Hypoglykämien (Holstein, 2012). Jede Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämie kann für Betroffene und ihr Umfeld (z. B. beim Autofahren, Bedienen von Maschinen) gefährlich bzw. lebensgefährlich sein.

Von einem Arzneimittel wie Sitagliptin, welches die Insulinsekretion glucoseabhängig stimuliert und daher kein intrinsisches Hypoglykämierisiko hat, ist zu erwarten, dass Hypoglykämien selbst dann äußerst selten sind, wenn Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien besonders häufig sind, zum Beispiel bei älteren Patienten.

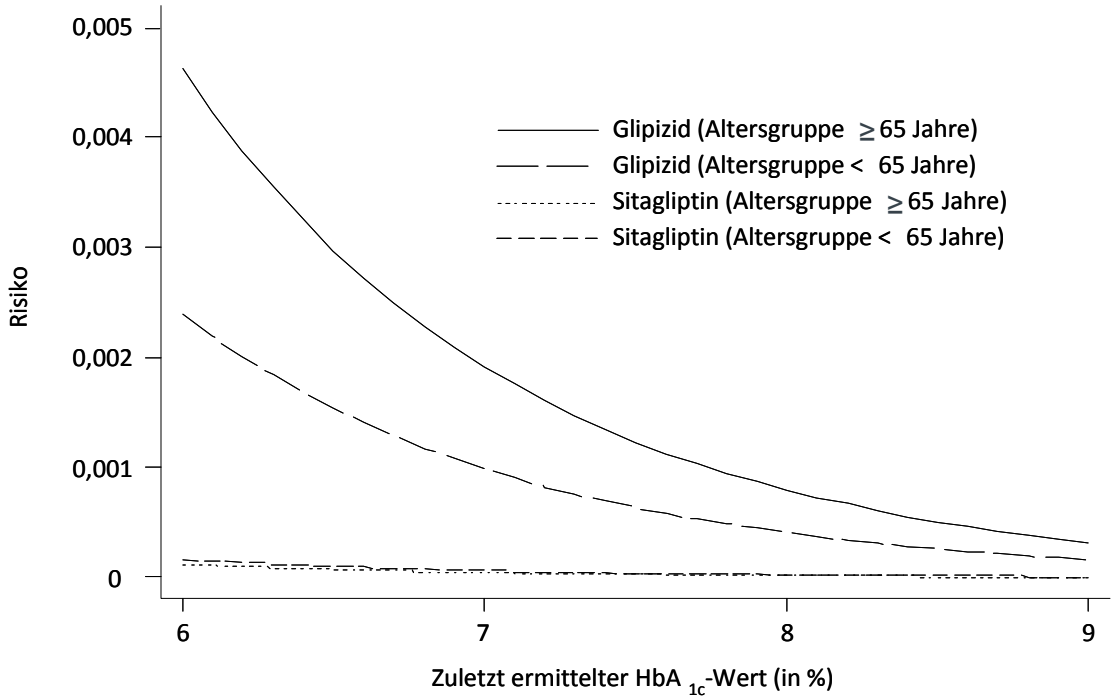


Abbildung 4-D: Risiko für das Auftreten von Hypoglykämie (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤70 mg/dl) – in Abhängigkeit vom zuletzt gemessenen HbA1c Wert, Behandlung bzw. Alter – in der Zulassungsstudie P024 (Reproduziert aus Krobot et al., 2012)

Genau dieses findet sich nach Abbildung 4-D:

- Unter Metformin plus Sulfonylharnstoff eine höhere Inzidenz an bestätigten Hypoglykämien bei älteren (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten.
- Im Gegensatz dazu unter Metformin plus Sitagliptin selbst am HbA1c-Zielwert in beiden Altersgruppen ein verschwindend geringes Hypoglykämierisiko.

Mit diesen Eigenschaften entsprechen Metformin plus 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-induzierte Hypoglykämien selten erscheinen; aus der Sicht der GKV-Versichertengemeinschaft (Zielpopulation) im Zeitraum 2011-2015 allerdings gewiss nicht (*Tabelle 4-51*):

- 114 tödliche Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien, sowie
- 7.457 stationäre Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien
- 169.931 schwere Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien, sowie
- 3.774.896 symptomatische Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤70 mg/dl.

Tabelle 4-51: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien für die Zielpopulation

Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	Sitagliptin-Anwender (n=215.943)		Gesamte Zielpopulation (n=687.898)	
		2011	2011-2015	2011	2011-2015
Symptomatische Hypoglykämien mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l)					
Sulfonylharnstoff (P803)	1098	237.001	1.185.005	754.979	3.774.896
Sitagliptin (P803)	131	28.191	140.955	89.804	449.021
Verhinderte Ereignisse		208.810	1.044.049	665.175	3.325.875
Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen					
Sulfonylharnstoff (P803)	49	10.669	53.344	33.986	169.931
Sitagliptin (P803)	7	1.524	7.619	4.854	24.271
Verhinderte Ereignisse		9.145	45.725	29.132	145.660
Hypoglykämien mit Krankenhauseinweisungsfolge					
Sulfonylharnstoff	2,168	468	2.341	1.491	7.457
Sitagliptin	0,238	51	257	164	820
Verhinderte Ereignisse		417	2.083	1.327	6.636
Hypoglykämien mit Todesfolge					
Sulfonylharnstoff	0,033	7	36	23	114
Sitagliptin	0,004	1	4	3	13
Verhinderte Ereignisse		6	32	20	102

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 (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) (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 reduziert (P024/P803, HR=0,11, 95% KI 0,03; 0,37, p≤0,001; Herstellerdossier).

Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien für die geschlossene Kohorte von Patienten, welche im Jahre 2011 Metformin-Sitagliptin erhielten

Konkret **vermieden** werden im Zeitraum 2011-2015 in dieser Kohorte durch die Gabe von Metformin plus Sitagliptin statt Metformin plus Sulfonylharnstoff gemäß Tabelle 4-50:

- Nicht erlittene 32 tödliche Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien, sowie
- Nicht erlittene 2.083 stationäre Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien.
- Nicht erlittene 45.725 schwere Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien, sowie
- Nicht erlittene 1.044.049 Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤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 Diabetes mellitus Typ 2, 2010).

- In adipösen Studienpopulationen P024 (BMI=31 kg/m^2) und P803 (BMI=30 kg/m^2) zeigt sich eine statistisch signifikante Körpergewichtsveränderung zugunsten von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff.

- Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin (-2,08 kg; 95%-KI -2,38; -1,74, p<=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 zwei Studien vor, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

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

Sonstige unerwünschte Ereignisse

Beide Studien zeigen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt" einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff (Studie P024: Relatives Risiko 0,94; 95%-KI [0,88; 0,99]; p=0,024, / Studie P803: Relatives Risiko 0,84; 95%-KI [0,75; 0,95]; p=0,004).

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 zwei Studien vor, die einen gleichgerichteten statistisch signifikanten Effekt zeigen.

Somit ergibt sich für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker unzureichend senken.

GESAMTFOLGERUNG

Sulfonylharnstoffe weisen ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus inakzeptabel ist: Gewichtzunahme und die Gefahr schwerer und prolongierter, unter Umständen letaler Hypoglykämien. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos alleine oder in Kombination mit Metformin wurden nie ausgeräumt.

Für Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff wird belegt

- ein verschwindend geringes Hypoglykämierisiko unabhängig vom Alter selbst am HbA1c-Zielwert, sowie
- keine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in adipösen Populationen.

Über zwei Jahre ferner

- eine kardiovaskuläre Überlegenheit,
- eine geringere Gesamtsterblichkeit.

Mit diesen Eigenschaften entsprechen Metformin plus 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 Metformin plus Sitagliptin (Festkombination) im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker unzureichend senken.

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 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Sitagliptin im Kombination mit Metformin	erheblich

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 4-53: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

entfällt

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

entfällt

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

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

entfällt

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). 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[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

[13] *Burzykowski T (Ed.: The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

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

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

entfällt

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

ARECHAVALETA, R., SECK, T., CHEN, Y., KROBOT, K. J., O'NEILL, E. A., DURAN, L., KAUFMAN, K. D., WILLIAMS-HERMAN, D. & GOLDSTEIN, B. J. 2011. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab, 13, 160-8.

KROBOT, K. J., FERRANTE, S. A., DAVIES, M. J., SECK, T., MEININGER, G. E., WILLIAMS-HERMAN, D., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 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. Curr Med Res Opin, 28, 1281-7.

MSD SHARP&DOHME 2006. Supplemental Statistical Data Analysis Plan zur Studie P024: A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-431 Compared with Sulfonylurea Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy.

MSD SHARP&DOHME 2007. Studienbericht Protokoll P024: Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy.

MSD SHARP&DOHME 2009. Supplemental Statistical Analysis Plan zur Studie P803: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin.

MSD SHARP&DOHME 2010. Studienbericht Protokoll P803: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin.

NAUCK, M. A., MEININGER, G., SHENG, D., TERRANELLA, L., STEIN, P. P. & SITAGLIPTIN STUDY, G. 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 Obes Metab, 9, 194-205.

SECK, T., NAUCK, M., SHENG, D., SUNGA, S., DAVIES, M. J., STEIN, P. P., KAUFMAN, K. D., AMATRUDA, J. M. & SITAGLIPTIN STUDY, G. 2010. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract, 64, 562-76.

4.7 Referenzliste

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

1. 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet, 352, 854-65.

2. 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.

3. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION WORKGROUP ON HYPOGLYCEMIA 2005. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care, 28, 1245-1249.

4. ARECHAVALETA, R., SECK, T., CHEN, Y., KROBOT, K. J., O'NEILL, E. A., DURAN, L., KAUFMAN, K. D., WILLIAMS-HERMAN, D. & GOLDSTEIN, B. J. 2011. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab, 13, 160-8.

5. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Velmetia. www.fachinfo.de.

6. BROOKS, R. & GROUP, W. T. E. 1996. EuroQol: the current state of play. Health Policy, 37, 53-72.

7. BUNDESÄRZTEKAMMER (BÄK), KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV) & ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN (AWMF) 2013. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Kurzfassung. Version 1.0. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.0.pdf.

8. CAMPBELL, I. W. 1984. Metformin and glibenclamid: comparative risks. British Medical Journal, 289, 289.

9. DIMDI. 2012. Wie recherchiere ich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in EMBASE mit dem Wong-Filter? [Online]. Available: http://www.dimdi.de/static/de/db/faq/recherche/faq_0015.html [Accessed 01.10. 2012].

10. 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.

11. ENGEL, S. S., WILLIAMS-HERMAN, D. E., GOLM, G. T., CLAY, R. J., MACHOTKA, S. V., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 2010. Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. Int J Clin Pract, 64, 984-90.

12. EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2008. EPAR: Assessment Report for Janumet [unveröffentlichter Vollbericht]. European Medicines Agency.

13. EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2012. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus.

14. 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: Gemeinsamer Bundesausschuss.

15. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012 (22. Oktober 2012).

16. 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.

17. GLAESKE, G. 2004. Untersuchung der Versorgung von Typ 2-Diabetikern mit Glimepirid und Glibenclamid und Zusammenhänge mit der Häufigkeit von Hypoglykämie-bedingten Krankenhausaufenthalten anhand von Leistungsdaten der GKV. Universität Bremen, Zentrum für Public Health.

18. 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.

19. HIGGINS, J. P., THOMPSON, S. G., DEEKS, J. J. & ALTMAN, D. G. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. Bmj, 327, 557-60.

20. HOLSTEIN, A. 2012. Hypoglykämie: Wie kann dieser Notfall verhindert werden? MMW - Fortschritte der Medizin 8, 62-69.

21. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN 2008. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht Nr. 40. https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf.

22. 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.

23. KROBOT, K. J., FERRANTE, S. A., DAVIES, M. J., SECK, T., MEININGER, G. E., WILLIAMS-HERMAN, D., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 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. Curr Med Res Opin, 28, 1281-7.

24. MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCHE, 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 Typ2. Diabetologie und Stoffwechsel, 4, 32-64.

25. 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.

26. MSD SHARP&DOHME 2006. Supplemental Statistical Data Analysis Plan zur Studie P024: A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-431 Compared with Sulfonylurea Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy.

27. MSD SHARP&DOHME 2007. Studienbericht Protokoll P024: Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of MK-0431 Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy.

28. MSD SHARP&DOHME 2009. Supplemental Statistical Analysis Plan zur Studie P803: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin.

29. MSD SHARP&DOHME 2010. Studienbericht Protokoll P803: A Phase III, Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared with the Addition of Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Inadequate Glycemic Control on Metformin.

30. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Janumet.

31. NAUCK, M. A., MEININGER, G., SHENG, D., TERRANELLA, L., STEIN, P. P. & SITAGLIPTIN STUDY, G. 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 Obes Metab, 9, 194-205.

32. 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.

33. PFIZER GMBH 2000. Fachinformation Glibenese.

34. SANOFI-AVENTIS 2011. Fachinformation Amaryl.

35. SANOFI-AVENTIS 2012. AMARYL Prescribing Information (US). http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm.

36. SECK, T., NAUCK, M., SHENG, D., SUNGA, S., DAVIES, M. J., STEIN, P. P., KAUFMAN, K. D., AMATRUDA, J. M. & SITAGLIPTIN STUDY, G. 2010. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract, 64, 562-76.

37. THE EUROQOL GROUP 1990. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy, 16, 199-206.

38. 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.

39. 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].

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

Die nachfolgend dargelegten Suchstrategien beziehen sich auf die Suche nach Studien für Sitagliptin für den Abschnitt 4.3.1.1.2:

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

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

Datenbankname EMBASE (EM 74)
Suchoberfläche DIMDI
Datum der Suche 25.02.2013
Zeitsegment 1974 to 2013 February 01
Suchfilter Filter für randomisierte kontrollierte Studien modifiziert nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnisse
1	EM74	21638473
2	CT=NON INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS	109268
3	(TYPE 2 DIABETES;DIABETES MELLITUS;NIDDM)/TI	72376
4	CT=SITAGLIPTIN/(DRUG THERAPY)	1774
5	FT=SITAGLIPTIN/TI	428
6	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL#	330340
7	FT=(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

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Die nachfolgend dargelegten Suchstrategien wurden für den Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt:

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

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
Internetadresse	http://www.apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	01.02.2013
Suchstrategie	Sitagliptin OR Januvia OR MK0431 [Intervention] AND “Diabetes” [Condition] AND “All” [Recruitment Status]
Treffer	369

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.

Publikation	Ausschlussgrund
Al Sifri, S., A. Basiounny, et al. (2011). "The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial." International journal of clinical practice 65(11): 1132-1140.	nicht E1
Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, Sloan L, Xu L, Golm GT, et al. Efficacy and Safety of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and ESRD Receiving Dialysis: A 54-Week Randomized Trial. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2013.	nicht E1
Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, et al. Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Renal Insufficiency. Diabetes care. 2012.	nicht E1
Arnolds, S., S. Dellweg, et al. (2010). "Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-concept study." Diabetes care 33(7): 1509-1515.	nicht E1
Aschner, P., H. L. Katzeff, et al. (2010). "Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes." Diabetes, obesity & metabolism 12(3): 252-261.	nicht E1
Aschner, P., J. Chan, et al. (2012). "Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial." Lancet.	nicht 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." Diabetes care 29(12): 2632-2637.	nicht E1
Barzilai, N., H. Guo, et al. (2011). "Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Current medical research and opinion 27(5): 1049-1058.	nicht E1
Bergenstal, R. M., C. Wysham, et al. (2010). "Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial." Lancet 376(9739): 431-439.	nicht E3
Bock, G., C. Dalla Man, et al. (2010) "The effect of DPP-4 inhibition with sitagliptin on incretin secretion and on fasting and postprandial glucose turnover in subjects with impaired fasting glucose." Clinical endocrinology, 189-196.	nicht E1
Chan, J. C., R. Scott, et al. (2008). "Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency." Diabetes, obesity & metabolism 10(7): 545-555.	nicht E1
Charbonnel, B., A. Karasik, et al. (2006). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with	nicht E3

metformin alone." Diabetes care 29(12): 2638-2643.	
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 E3
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 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 E1
Herman, G. A., A. Bergman, et al. (2006). "Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes." Current medical research and opinion 22(10): 1939-1947.	nicht E3
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 E1
Hollander, P., K. Raslova, et al. (2011). "Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial." Diabetes, obesity & metabolism 13(3): 268-275.	nicht E1
Hong, E. S., A. R. Khang, et al. (2012). "Comparison between Sitagliptin as add-on therapy to insulin and Insulin dose-increase therapy in Uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study." Diabetes, obesity & metabolism.	nicht E1
Iwamoto, Y., T. Taniguchi, et al. (2010). "Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus." Endocrine journal 57(5): 383-394.	nicht E1
Kashiwagi, A., T. Kadowaki, et al. (2011). "Sitagliptin added to treatment with ongoing pioglitazone for up to 52 weeks improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes." Journal of Diabetes Investigation 2(5): 381-390.	nicht E1
Koren, S., L. Shemesh-Bar et al. (2012). "The Effect of Sitagliptin Versus Glibenclamide on Arterial Stiffness, Blood Pressure, Lipids, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients." Diabetes Technology and Therapeutics 14(7): 561-567	nicht E5 Alternierende Gruppenzuteilung. Keine echte Randomisierung ("Pseudorandomisierung")
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	nicht E1

randomized, open-label, crossover study." Clinical drug investigation 30(12): 855-866.	
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 E1
Nonaka, K., T. Kakikawa, et al. (2008). "Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes." Diabetes research and clinical practice 79(2): 291-298.	nicht E1
Olansky, L., C. Reasner, et al. (2011). "A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents." Diabetes, obesity & metabolism 13(9): 841-849.	nicht E1
Perez-Monteverde, A., T. Seck, et al. (2011). "Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naive patients with type 2 diabetes." International journal of clinical practice 65(9): 930-938.	nicht E1
Pratley, R. E., M. Nauck, et al. (2010) "Erratum: Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial (Lancet (2010) 375 (1447-56))." Lancet, 234.	nicht E3
Pratley, R. E., M. Nauck, et al. (2010). "Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial." Lancet 375(9724): 1447-1456.	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 E3
Raz, I., M. Hanefeld, et al. (2006). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus." Diabetologia 49(11): 2564-2571.	nicht E1
Raz, I., Y. Chen, et al. (2008). "Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes." Current medical research and opinion 24(2): 537-550.	nicht 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 E1
Rigby, S. P., Y. Handelsman, et al. (2010). "Effects of colesevelam, rosiglitazone, or sitagliptin on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin monotherapy." Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 16(1): 53-63.	nicht E3
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 E3
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,	nicht E1

randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study." Clinical therapeutics 28(10): 1556-1568.	
Russell-Jones, D., R. M. Cuddihy, et al. (2012). "Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study." Diabetes care 35(2): 252-258.	nicht E1
Scheen, A. J., G. Charpentier, et al. (2010). "Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus." Diabetes/metabolism research and reviews 26(7): 540-549.	nicht E3
Scott, R., M. Wu, et al. (2007). "Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes." International journal of clinical practice 61(1): 171-180.	nicht E1
Scott, R., T. Loeys, et al. (2008). "Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes." Diabetes, obesity & metabolism 10(10): 959-969.	nicht E3
SRIVASTAVA, S., SAXENA, G. N., KESHWANI, P. & GUPTA, R. 2012. Comparing the Efficacy and Safety Profile of Sitagliptin Versus Glimepiride in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled with Metformin Alone. JAPI, 60, 27-30.	nicht E4
Stafford, S., D. Elahi, et al. (2011). Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in older adults with type 2 diabetes mellitus. United States. 59: 1148-1149.	nicht E1
Vilsboll, T., J. Rosenstock, et al. (2010). "Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes." Diabetes, obesity & metabolism 12(2): 167-177.	nicht E1
Violante, R., J. H. Oliveira, et al. (2012). "A randomized non-inferiority study comparing the addition of exenatide twice daily to sitagliptin or switching from sitagliptin to exenatide twice daily in patients with Type 2 diabetes experiencing inadequate glycaemic control on metformin and sitagliptin." Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.	nicht E1
Wainstein, J., L. Katz, et al. (2012). "Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemic control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes." Diabetes, obesity & metabolism 14(5): 409-418.	nicht E1
Williams-Herman, D., J. Johnson, et al. (2009). "Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study." Current medical research and opinion 25(3): 569-583.	nicht E1
Williams-Herman, D., J. Johnson, et al. (2010). "Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes." Diabetes, obesity & metabolism 12(5): 442-451.	nicht E1
Yang, W., Y. Guan, et al. (2012). "The Addition of Sitagliptin to Ongoing Metformin Therapy Significantly Improves Glycemic Control in Chinese Patients with Type 2 Diabetes." Journal of diabetes,. 4, 227-237.	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	nicht E3

patients with type 2 diabetes." International journal of clinical practice 65(2): 154-164.	

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 4-54 (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, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
P211	nein	ja	nein	nein	ja http://clinicaltrials.gov NCT01477853	nein
160-00	nein	ja	ja	nein	ja http://clinicaltrials.gov NCT00766441	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien

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

Tabelle 4-55 (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, zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe)						
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.

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 4-56 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 4-56 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für der Zulassungsstudie P024

A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In dieser Studie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Metformin (Dosis mindestens 1.500 mg/Tag) waren die primären Studienziele 1) Bewertung der Wirksamkeit einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich mit Glipizid auf den HbA1c-Wert nach 52 Wochen 2) Bewertung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Sitagliptin im Vergleich mit Glipizid. Die weitere Studienziele waren die Bewertung der Wirkung einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich mit Glipizid nach 52 und 104 Wochen auf 1. die Nüchternplasmaglukose (FPG, fasting plasma glucose) 2. die Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse 3. das Körpergewicht 4. Indizes der Insulinsekretion, abgeleitet aus C-Peptid-, Insulin- und Glukoseprofilen nach Nahrungsaufnahme, erhoben in einer Subgruppe von Patienten, die eine Testmahlzeit zu sich nahmen. Ein zusätzliches exploratorisches Studienziel war die Bewertung der Wirkung einer Zusatztherapie mit Sitagliptin nach 12 und nach 24 Wochen im Vergleich mit Glipizid auf eine Veränderung des Appetits. Die primären Studienhypothesen waren: 1. Nach einer Behandlung über 52 Wochen ist die mittlere Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten, die Sitagliptin erhalten haben, nichtunterlegen gegenüber der Veränderung bei Patienten, die Glipizid erhalten haben. 2. Sitagliptin wird gut vertragen. Die sekundären Studienhypothesen waren: 1. Die Zusatztherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Zusatztherapie mit Glipizid eine niedrigere Inzidenz an hypoglykämischen Ereignissen sowie 2. Die Zusatztherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Zusatztherapie mit Glipizid eine geringere Gewichtszunahme gegenüber dem Ausgangswert zur Folge haben.

-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	Aktiv-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie. Geeignete Patienten wurden bei Visite 3/Tag 1 im Verhältnis 1:1 in eine von zwei möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin (100 mg pro Tag) oder Glipizid (5-20 mg pro Tag).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Bestimmungen der kapillaren Blutglukose ("Fingerstick"-Glukose) in den Studienzentren während der doppelblinden Studienphase.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien:</u>** **Bei Visite 1 (Screening-Visite)** a. Der Patient leidet an Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM). b. Der Patient ist ≥18 und ≤78 Jahre alt. c. Der Patient versteht die Studienmaßnahmen und stimmt mit seiner schriftlichen Einwilligung der Studienteilnahme zu. d. Die Patientin ist nicht schwanger und stillt nicht und plant für die Dauer der Studie und der Nachbeobachtungsphase nach der Studie keine Schwangerschaft. e. Das Eintreten einer Schwangerschaft beim Patienten is hochgradig unwahrscheinlich. f. Der Patient erhält gegenwärtig eine Monotherapie mit Metformin in einer Dosis von ≥1.500 mg/Tag und weist bei **Visite 1/Screening-Visite** einen HbA1c-Wert ≥6,5 % und ≤10 % auf. ODER Der Patient passt in eine der folgenden vier Kategorien und wird nach Einschätzung des Prüfarztes und unter Berücksichtigung seiner gegenwärtigen Ernährungsgewohnheiten, Therapie und des HbA1c-Wertes bei **Visite 1/Screening-Visite** bei **Visite 3** vermutlich das Einschlusskriterium HbA1c ≥6,5 % und ≤10 % erreichen (nach stabiler Einstellung auf eine Metformin-Monotherapie mit einer Dosis von mindestens 1.500 mg/Tag). 1) Der Patient erhält gegenwärtig eine Metformin-Monotherapie in einer Dosis ≥1.500 mg/Tag und weist bei **Visite 1/Screening-Visite** einen HbA1c-Wert >10 % auf. 2) Der Patient erhält gegenwärtig eine Metformin-Monotherapie in einer Dosis <1.500 mg/Tag oder eine Monotherapie mit einem anderen oralen Antidiabetikum und weist bei **Visite 1/Screening-Visite** einen HbA1c-Wert ≥6,5 % auf. 3) Der Patient erhält gegenwärtig Metformin in

		Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum und weist bei **Visite 1/Screening-Visite** einen HbA1c-Wert ≥5,5 % und ≤10 % auf. 4) Der Patient erhält kein Antidiabetikum und weist bei **Visite 1/Screening-Visite** einen HbA1c-Wert >7,5 % auf. **Bei Visite 3 (2 Wochen vor Randomisierung)** g. HbA1c ≥6,5 % und ≤10 %, gemessen bei **Visite 3** oder in den zwei Wochen zuvor. **Bei Visite 4** h. Der Patient zeigt eine Compliance ≥75 % mit der Plazebo-behandlung während der Run-in-Phase. **<u>Ausschlusskriterien:</u>** **Bei Visite 1** <u>Glukosemetabolismus und Kriterien für eine Behandlung</u> a. Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose in der Anamnese. b. Insulinbedarf in den vergangenen 8 Wochen. c. Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber Sulfonylharnstoffen und Biguaniden. <u>Patienten, die bestimmte Therapien benötigen</u> d. Teilnahme an Programm zur Körpergewichtsreduktion e. Medikation zur Körpergewichtsreduktion f. Kortikosteroide g. Immunosuppressiva/Immunmodulatoren h. in den vergangenen 30 Tagen chirurgischer Eingriff durchgeführt oder eine größere Operation geplant i. in den vergangenen 8 Wochen eine Studienmedikation erhalten <u>Begleiterkrankungen von Organen und Systemen</u> j. Serum-ALT oder -AST über dem 2-fachen des oberen Normbereichs k. Serumkreatinin ≥1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Männern und ≥1,3 mg/dl (114,9 µmol/l) bei Frauen **oder** geschätzte Kreatinin-clearance <60 ml/min l. Mehr als 0,5 mg Albumin pro mg Kreatinin im Urin auf m. Triglyzeridwert (TG) >600 mg/dl (6,78 mmol/l) n. TSH <0,100 µU/ml bzw. >15 µU/ml o. TSH ≥6 µU/ml, jedoch ≤15 µU/ml und Patient ist nicht bereit, eine Therapie mit Schilddrüsenhormonen zu beginnen bzw. anzupassen, um bei **Visite 3** ein TSH >6 µU/ml zu vermeiden. p. Zirrhose, aktive Lebererkrankung oder symptomatische Erkrankung der Gallenblase.

		q. Chronischen Myopathie oder progressive neurologische oder neuromuskuläre Erkrankung • r. Akutes Koronarsyndrom, Eingriff an den Koronararterien, Schlaganfall oder transiente ischämische neurologische Erkrankung in den vergangenen 6 Monaten s. Neue Anzeichen oder sich verstärkende Symptome einer koronaren Herzkrankheit. in den vergangenen 3 Monaten t. Schwere periphere vaskuläre Erkrankung. u. Behandlungsbedürftige Herzinsuffizienz **oder** Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III oder IV v. Der Patient ist HIV-positiv. w. Klinisch bedeutsame hämatologische Erkrankung x. Maligne Erkrankung in der Vorgeschichte **Weitere Kriterien** y. Der Patient weist einen BMI <20 kg/m^2 oder >43 kg/m^2 auf. z. Der Patient ist nicht gewillt, sich an Einschränkungen bezüglich des Alkoholkonsums zu halten. aa. Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten 3 Jahren. bb. Beim Patienten liegen andere Umstände oder Behandlungen vor, die nach Meinung des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors des Studiensponsors ein Risiko für den Patienten darstellen könnten oder bei denen eine Studienteilnahme nicht im besten Interesse des Patienten wäre. cc. Eingeschränkte Geisteskraft oder andere Gründe, die ein Befolgen der Studienanforderungen erschweren. dd. Positiver Schwangerschaftstest. **Bei Visite 2** ee. Der Patient ist männlich mit einem Hämoglobin <11 g/dl (110 g/l) bzw. weiblich mit einem Hämoglobin <10 g/dl (100 g/l). ff. Der Patient leidet nach Einschätzung des Prüfarztes an Typ-1-Diabetes, bestätigt durch ein C-Peptid ≤0,8 ng/ml (0,26 nmol/l). gg. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose FPG >270 mg/dl (14,99 mmol/l). • hh. Virushepatitis (Hepatitis B oder C) ii. Klinisch signifikante Anomalität des EKGs, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten einem erhöhten Risiko durch die Studienteilnahme aussetzen würde oder die darauf hinweist, dass bei **Visite 1** die Ausschlusskriterien "r", "s" oder "u" erfüllt sind. **Bei Visite 3** jj. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose >270 mg/dl (14,99 mmol/l).

		ll. Wiederholungsmessung TSH >6 µU/ml. mm. Der Patient erhält Schilddrüsenhormone und die Dosis ist nicht über mindestens 5 Wochen vor **Visite 3** stabil. nn. Wiederholungsmessung TG >600 mg/dl. oo. Systolischer Blutdruck >165 mm Hg oder diastolischer Blutdruck >95 mm Hg. pp. Positiver Schwangerschaftstest. **Bei Visite 4** qq. Fingerstick-Glukose <110 mg/dl (6,11 mmol/l) oder >270 mg/dl (14,99 mmol/l). rr. Positiver Schwangerschaftstest. ss. Veränderungen der lipidsenkenden Medikation in den 4 Wochen vor **Visite 4** tt. Klinisch signifikante Veränderungen von Laborwerten oder EKG, die nach Einschätzung des Prüfarztes den Patienten einem erhöhten Risiko durch die Studienteilnahme aussetzen. uu. Neue oder Veränderungen bekannter medizinische/r Umstände, es entwickelten sich pathologische Laborwerte oder der Patient benötigte während der Run-in-Phase eine neue Behandlung oder Medikation, die jeweils zuvor beschriebene Ausschlusskriterien verletzen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	178 Studienzentren in 36 Länder (USA, Puerto Rico, Hongkong, Neuseeland, Österreich, Kolumbien, Peru, Finnland, Australien, Litauen, Ungarn, Belgien, Polen, Norwegen, Schweiz, Argentinien, Mexiko, Spanien, Malaysia, Großbritannien, Südafrika, Brasilien, Tschechien, Schweden, Taiwan, Chile, Singapur, Dänemark, Frankreich, Philippinen, Kroatien, Italien, Türkei, Niederlande, Portugal, Deutschland)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Wash out & dose-stable period (Metformin-Monotherapie ≥ 1500 mg/d): ≥ 6 Wochen Placebo-Run-in: 2 Wochen Randomisierte Behandlung: 104 Wochen Metformin in einer Dosis von mindestens 1.500 mg/Tag in Kombination mit Sitagliptin 100 mg/Tag (orale Einzeldosis) oder mit Glipizid 5–20 mg/Tag Um eine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien zu vermeiden, wurde mit Glipizid 5 mg/Tag begonnen und die Dosis nur erhöht, wenn folgende Kriterien erfüllt waren: a) der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war ≥110 mg/dL (6.11 mmol/L) UND b) alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvisite waren ≥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. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden.

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 Wirksamkeitszielkriterium** Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 52. **Weitere Wirksamkeitszielkriterien** Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 52 und 104: - FPG - Nüchtern-Proinsulin - Nüchterninsulin - Verhältnis von Nüchtern-Proinsulin zu Nüchterninsulin - HOMA-β - HOMA-IR - QUICKI Erreichen der HbA1c-Zielwerts nach 52 und 104 Wochen (<6,5 % bzw. <7,0 %) Untergruppe von Patienten, die eine standardisierte Testmahlzeit in den Wochen 52 und 104 erhielt: Veränderungen zur Ausgangssituation der Nüchtern- und der postprandialen (2 h) Konzentrationen von Blutzucker, Insulin und C-Peptid, des Anstiegs des Blutzuckers nach 2 h im Vergleich zum Nüchternwert vor der Testmahlzeit, und von Blutzucker-, Insulin- und C-Peptid-Gesamt-AUC sowie -AUC-Anstieg im Vergleich zum Wert zu Beginn der Mahlzeit errechnet. Bestimmt wurde auch die Veränderung des Verhältnisses der Insulin-AUC zur Blutzucker-AUC im Vergleich zum Ausgangswert. **Sicherheitszielkriterien** - Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.- unerwünschte Ereignisse - Körpergewicht, - Unerwünschte Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen - Laborparameter - Hüftumfang - Vitalzeichen - EKG **Qualitätssicherung der Daten** Weltweit vom Studiensponsor durchgeführte klinische Studien unterliegen Maßnahmen der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle, wie sie von Firmen- und Abteilungs-SOPs (Standard Operating Procedures) festgelegt werden. Qualitätskontrollmaßnahmen sind integraler Bestandteil sämtlicher klinischer Studienaktivitäten und werden von den

		Mitarbeitern ausgeführt, die für die tatsächliche Studiendurchführung verantwortlich sind. Zu diesen Maßnahmen gehören unter anderem On-Site-Monitoring, Berichten unerwünschter Ereignisse, Überprüfung klinischer Studiendaten der Patienten und entsprechender Datenbanken sowie der Review klinischer und regulatorischer Dokumente. Maßnahmen der Qualitätssicherung werden organisatorisch unabhängig von der Qualitätskontrolle durchgeführt. Im Rahmen eines etablierten und umfassenden Programms führt die Abteilung für Qualitätssicherung regelmäßig Audits der angewendeten Qualitätskontrollmaßnahmen durch, um ein Einhalten der entsprechenden Anforderungen der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie von Firmenrichtlinien und -prozeduren sicherzustellen. Solche Audits umfassen unter anderem eine Bewertung der Effizienz von Monitoring, Datenmanagement, Berichten unerwünschter Ereignisse und des Reviews klinischer und regulatorischer Dokumente. Für die Studie wurden Prüfarzttreffen durchgeführt, um alle Studienmaßnahmen und die Verantwortlichkeiten der Prüfer nach GCP vorzustellen. Bei jedem Treffen wurde die Studiendurchführung erklärt und es wurden Anweisungen bereitgestellt, um die Genauigkeit und Konsistenz der Datenerhebung sicherzustellen. Ein Zentrallabor wurde eingesetzt, um die Analysen der Laborwerte in allen Studienzentren zu vereinheitlichen. Darüber hinaus wurde auch ein zentrales Diagnosezentrum für die Auswertung der EKGs verwendet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderung der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Kalkulierte Fallzahl von 500 Patienten pro Studienarm: - Primäres Zielkriterium: Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert in Woche 52 in der Per-Protocol-Population. - Die Gruppengröße von 375 Patienten führt zu einer Power von > 96 %, um für eine Grenze von δ(HbA1c)=0,3 % und einer Standardabweichung von 1,1 % Nichtunterlegenheit zu erklären, wenn der wahre mittlere HbA1c-Unterschied zwischen Sitagliptin und Glipizid maximal 0,2 % beträgt. - Berücksichtigung einer Dropout-Rate von 25%
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Der primäre Studienzeitpunkt war nach 52 Wochen. Die Auswertung zu diesem Zeitpunkt umfasste alle primären und sekundären Wirksamkeits- und Sicherheitszielkriterien, um einen Studienbericht für die Zulassungsunterlagen zu erstellen. Patienten sowie Personal am Studienzentrum blieben hinsichtlich der Gruppenzuordnung der Patienten verblindet bis alle Patienten die Studie beendet hatten (Woche 104). Gründe, die zum Studienabbruch führten konnten: a. Patient zieht die Einwilligung zurück oder verlangt den Abbruch der Studienteilnahme. b. Hypoglykämie

		c. Hyperglykämie d. Erhöhung von ALT/AST, wie im Prüfplan definiert e. Serumkreatinin konsistent ≥1,5 mg/dl (132,6 µmol/l) bei Männern und ≥1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Frauen bzw. geschätzte Kreatininclearance <60 ml/min f. Medikation, die im Prüfplan als nicht zulässig klassifiziert ist. g. Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses, bei dem der Verdacht auf einen Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht. h. Schwangerschaft. i. Jeder medizinische Zustand oder persönliche Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten bei weiterer Studienteilnahme gefährden oder die ein Einhalten der Anforderungen des Prüfplans durch den Patienten nicht erlauben. Wenn ein Patient die Einnahme der Studienmedikation abbrach, wurde eine sogenannte Studienabbruch-Visite (Discontinuation Visit) durchgeführt.
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)	In dieser Studie war keine Stratifizierung vorgesehen.
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, die die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten sequenziell die nächste im Studienzentrum verfügbare Allokationsnummer und begannen die doppelblinde Behandlungsphase, mit Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu Sitagliptin 100 mg oder zu Glipizid 5 mg. Der Allokationsplan wurde per Computer generiert; die Allokationsnummern wurden den Patienten mit Hilfe eines interaktiven Computersystems mit Stimmerkennung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. Die Zuteilung der Allokationsnummern erfolgte bei **Visite 3/Tag 1**. Jeder Studienteilnehmer konnte nur eine einzige Allokationsnummer erhalten
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 Prüfärzte prüften die Studieneignung der Patienten und initiierten mittels IVRS die zentrale Randomisierung. Mittels IVRS wurde den Studienärzten die AN des Patientens mitgeteilt. Die Fläschchen mit der Studienmedikation, die mit der AN des Patienten beschriftet war, wurde vom Studienarzt an den Patienten abgegeben.
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,	Patienten sowie Personal am Studienzentrum blieben hinsichtlich der Gruppenzuordnung der Patienten verblindet bis alle Patienten die Studie beendet hatten (Woche 104). Das Personal des Studiensponsors blieb gegenüber der Gruppenzuordnung bis Woche 52 verblindet.

	verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	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.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium** Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 52: - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Studienland) und HbA1c-Ausgangswert. - A-priori definierte Nichtunterlegenheitsgrenze für das primäre Zielkriterium Änderung des HbA1c-Werts nach Woche 52: δ=0,3 % - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: All-Patients-Treated-Population (APT-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. - Primärer Analysezeitpunkt: 52 Wochen. - Sekundärer Analysezeitpunkt: 104 Wochen. **Weitere Wirksamkeitszielkriterien** Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 52 und 104: FPG, Nüchtern-Proinsulin, Nüchterninsulin, Verhältnis von Nüchtern-Proinsulin zu Nüchterninsulin, HOMA-β, HOMA-IR, QUICKI: - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, frühere antidiabetische Therapie (kein Antidiabetikum, orale Monotherapie, orale Kombinationstherapie mit Metformin) und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums. - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: All-Patients-Treated-Population (APT-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. - Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen Erreichen des HbA1c-Zielwerts (<6,5 % bzw. <7,0 %): - Deskriptive Darstellung des relativen Anteils. - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population (PP-Population) - Sekundäre Analysepopulation: All-Patients-Treated-Population (APT-Population); es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. - Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen.

		Sicherheitszielkriterien Symptomatische Hypoglykämien: - Hazard Ratios mittels komplementäre Log-Log-Regressionsmodelle mit zufälligen Effekten für den 52-Wochenzeitraum berechnet (wurden vor Entblindung der Daten am 19.05.2006 in Analyseplänen konfirmatorisch festgelegt). - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen: - Deskriptive Darstellung des relativen Anteils; - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 52 und 104: Körpergewicht, Laborparameter, Hüftumfang, Vitalzeichen, EKG: - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, frühere antidiabetische Therapie (kein Antidiabetikum, orale Monotherapie, orale Kombinationstherapie mit Metformin) und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums; Complete-Case-Analysen, d.h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen. - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). - Analysezeitpunkte: 52 Wochen, 104 Wochen
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A-priori definierte Subgruppenanalysen für das Zielkriterium Symptomatische Hypoglykämien nach Alter (< 65 Jahre und ≥ 65 Jahre) und Geschlecht**.**
-	**Resultate**	
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	**Behandlungsgruppe Sitagliptin 100 mg** - 588 Patienten wurden randomisiert - 576 Patienten erhielten Sitagliptin - Per-Protocol-Population: 382 Patienten (52 Wochen); 248 Patienten (104 Wochen) - All-Patients-Treated-Population: 576 Patienten - All-Patients-as-Treated-Population: 576 Patienten **Behandlungsgruppe Glipizid (5-20 mg)** - 584 Patienten wurden randomisiert - 559 Patienten erhielten Glipizid - Per-Protocol-Population: 411 Patienten (52 Wochen);

		256 (104 Wochen) - All-Patients-Treated-Population: 559 Patienten - All-Patients-as-Treated-Population: 584 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene oder ausgeschlossene Patienten nach 104 Wochen: **Behandlungsgruppe Sitagliptin (100 mg)** - Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=25) - Unerwünschtes Laborereignis (N=10) - Mangelnde Wirksamkeit (N=180) - Fehlende Follow-up Daten (N=25) - Patient verzogen (N=6) - Widerruf der Einwilligung (N=28) - Abbruchkriterien lt. Prüfplan (N=29) - Verletzung des Prüfplans (N=13) - Prüfzentrum geschlossen (N=2) - Abbruch aus anderen Gründen (N=15) **Behandlungsgruppe Glipizid (5-20 mg)** - Unerwünschtes klinisches Ereignis (N=29) - Unerwünschtes Laborereignis (N=7) - Mangelnde Wirksamkeit (N=162) - Fehlende Follow-up Daten (N=15) - Patient verzogen (N=2) - Widerruf der Einwilligung (N=38) - Abbruchkriterien lt. Prüfplan (N=30) - Verletzung des Prüfplans (N=12) - Prüfzentrum geschlossen (N=2) - Abbruch aus anderen Gründen (N=23)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 26. Oktober 2004 in die Studie eingeschlossen. Am 15. Mai 2007 verließ der letzte Patient die Studie. Eine telefonische Nachkontrolle wurde 14 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation vorgenommen, um eventuelle unerwünschte Ereignisse abzufragen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle vorgesehenen Patienten wurden rekrutiert und hatten die Studie entweder beendet oder abgebrochen. Die Studie wurde plangemäß abgeschlossen und nicht vorzeitig beendet oder abgebrochen.
a: nach CONSORT 2010		

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

Abbildung 1 Patientenfluss Woche 0–104

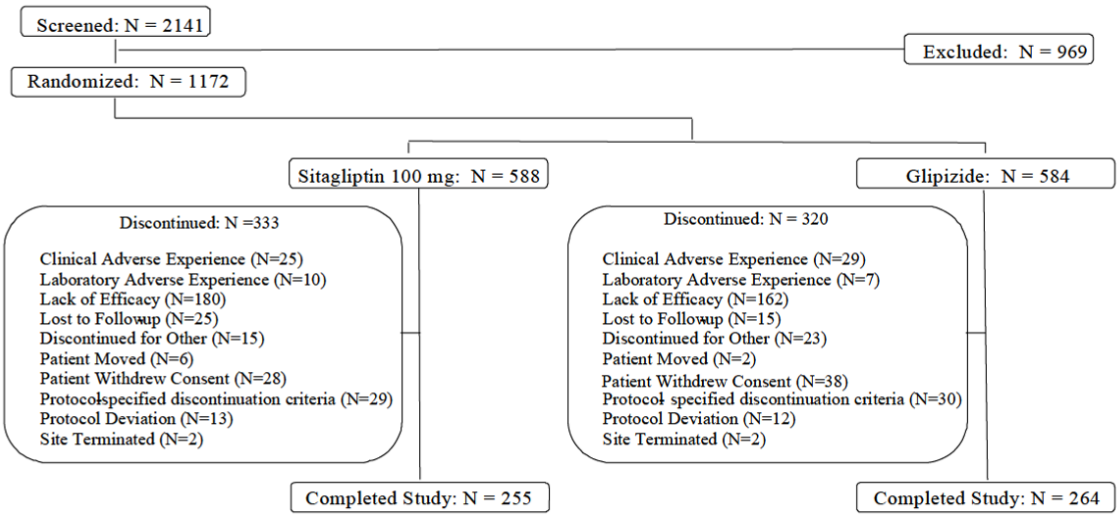


Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie P803

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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	In dieser Studie bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichender Blutzuckereinstellung unter Metformin (Dosis mindestens 1.500 mg/Tag) waren die primären Studienziele: 1) Bewertung der Wirksamkeit einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich mit Glimepirid auf den HbA1c-Wert nach 30 Wochen. 2) Bewertung des Sicherheits- und Verträglichkeitsprofils von Sitagliptin im Vergleich mit Glimepirid. Die sekundären Studienziele waren die Bewertung der Wirkung einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich mit Glimepirid auf 1. die Inzidenz hypoglykämischer Ereignisse 2. das Körpergewicht 3. die Nüchternplasmaglukose (FPG, fasting plasma glucose) 4. den Anteil der Patienten, die HbA1c-Zielwerte erreichen (<6,5 %; <7,0 %). Die primären Studienhypothesen waren: 1. 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. 2. Sitagliptin wird gut vertragen. Die sekundären Studienhypothesen waren: 1. Die Zusatztherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Zusatztherapie mit Glimepirid eine niedrigere Inzidenz an hypoglykämischen Ereignissen zur Folge haben. 2. Die Zusatztherapie mit Sitagliptin wird gegenüber der Zusatztherapie mit Glimepirid eine geringere Gewichtszunahme gegenüber dem Ausgangswert zur Folge haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungs-verhältnis	Aktiv-kontrollierte, doppelblinde, multizentrische, randomisierte Parallelgruppenstudie. Geeignete Patienten wurden bei Visite 3/Tag 1 im Verhältnis 1:1 in eine von zwei möglichen Behandlungsgruppen randomisiert: Sitagliptin (100 mg pro Tag) oder Glimepirid (1-6 mg pro Tag).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	• Bei der Auswertung des Anteils der Patienten, die in Woche 30 die HbA1c-Zielwerte erreichten, wurden außer der Berechnung der Odds Ratios mithilfe der logistischen Regression zusätzlich die 95 %-Konfidenzintervalle (KIs) für die Unterschiede der Häufigkeiten und die relativen Risiken nach der Methode von Miettinen und Nurminen bzw. mit dem Cochran-Mantel-Haenszel- (CMH-)Test berechnet. • Zusätzlich zur geplanten Auswertung der EQ-5D-Ergebnisse in der PP-Population wurde auch eine Auswertung in der FAS-Population durchgeführt. • Subgruppenauswertungen nach Rasse wurden für die Kategorien weiß, schwarz, asiatisch und andere durchgeführt, d.h. die Kategorie hispanisch entfiel, da diese als ethnische Zugehörigkeit anstelle von Rasse dokumentiert wurde. Der Prüfplan versäumte versehentlich die Berücksichtigung des Interaktionsfaktors Studienland im RM-ANCOVA-Modell. Der Faktor Studienland wurde in die Auswertung aufgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**<u>Einschlusskriterien:</u>** **Bei Visite 1 (Screening-Visite)** 1. Der Patient leidet an T2DM. 2. Der Patient ist ≥18 Jahre alt. 3. Der Patient erhält, bei unzureichender Blutzuckereinstellung (HbA1c ≥6,5 % und ≤9,0 %), eine stabile Dosis Metformin und wird diese voraussichtlich auch beibehalten (mindestens 1500 mg/Tag über mindestens 12 Wochen). 4. Der Patient versteht die Studienmaßnahmen und stimmt mit seiner schriftlichen Einwilligung der Studienteilnahme zu. 5. Das Eintreten einer Schwangerschaft beim Patienten is hochgradig unwahrscheinlich. 6. Der Patient ist männlich oder eine Frau, bei der das Eintreten einer Schwangerschaft hochgradig unwahrscheinlich ist. **Bei Visite 3** 7. Der Patient zeigt eine Compliance ≥85 % mit den

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einfachblinden Plazebotabletten während der Run-in-Phase. **<u>Ausschlusskriterien:</u>** **Bei Visite 1** <u>Glukosemetabolismus und Kriterien für eine Behandlung</u> 1. Typ-1-Diabetes mellitus oder Ketoazidose in der Anamnese. ODER Der Patient leidet nach Einschätzung des Prüfarztes an Typ-1-Diabetes, bestätigt durch ein C-Peptid <0,7 ng/ml (<0,23 nmol/l). 2. **Insulinbedarf** in den vergangenen 12 Wochen Insulin. <u>Patienten, die bestimmte Therapien benötigen</u> 3. Innerhalb der vergangenen 12 Wochen: DPP-4-Inhibitor, einem Sulfonylharnstoff, einem Meglitinid, Biguaniden außer Metformin, α-Glukosidaseinhibitoren, GLP-1-Mimetika (z. B. Exenatid), PPARγ-Agonisten oder Insulin. 4. Überempfindlichkeit oder Kontraindikation gegenüber beliebigen Sulfonylharnstoffen 5. Teilnahme an Programm zur Körpergewichtsreduktion 6. Medikation zur Körpergewichtsreduktion 7. Kortikosteroide 8. Immunosuppressiva/Immunmodulatoren 1. in den vergangenen 30 Tagen chirurgischer Eingriff durchgeführt oder eine größere Operation geplant. 2. in den vergangenen 8 Wochen eine Studienmedikation erhalten <u>Begleiterkrankungen von Organen und Systemen</u> 3. Serum-ALT oder -AST über dem 2-fachen des oberen Normbereichs 4. Serumkreatinin ≥1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Männern und ≥1,3 mg/dl (114,9 µmol/l) bei Frauen **oder** geschätzte Kreatinin-clearance <60 ml/min 5. unzureichend eingestellter Hypertonus (d.h. systolischer Blutdruck >160 mm Hg oder diastolischer Blutdruck >90 mm Hg). 6. Triglyzeridwert (TG) >500 mg/dl (5,65 mmol/l) auf. 7. TSH außerhalb des Normalbereichs des Labors 8. Der Patient hat eine Zirrhose oder eine aktive Lebererkrankung (außer einer Fettleber). 9. Akutes Koronarsyndrom, Eingriff an den Koronararterien, Schlaganfall oder transiente ischämische neurologische Erkrankung in den vergangenen 12 Wochen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		10. Schwere periphere vaskuläre Erkrankung. 11. Behandlungsbedürftigen Herzinsuffizienz oder es liegen lt. offiziellem Labelling im Studienland andere Kontraindikationen für die Anwendung von Metformin vor. 12. Der Patient ist HIV-positiv. 13. Der Patient leidet an einer klinisch bedeutsamen hämatologischen Erkrankung. 14. Positiver Schwangerschaftstest. Der Patient hat eine maligne Erkrankung in der Vorgeschichte. **Bei Visite 2 (2 Wochen vor Randomisierung)** 15. Der Patient zeigt konsistent eine Nüchternplasmaglukose <110 mg/dl (6,11 mmol/l) oder >240 mg/dl (13,33 mmol/l) **Bei Visite 3** 16. Der Patient weist im Zentrum eine Fingerstick-Glukose <110 mg/dl (6,11 mmol/l) oder >240 mg/dl (13,33 mmol/l) auf. 17. Positiver Schwangerschaftstest. **Weitere Kriterien** 18. Der Patient weist einen Body Mass Index (BMI) <20 kg/m^2 oder >40 kg/m^2 auf. 19. Der Patient ist nicht gewillt, sich an Einschränkungen bezüglich des Alkoholkonsums zu halten. 20. 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. 21. Beim Patienten liegen andere Umstände oder Behandlungen vor, die nach Meinung des Prüfarztes oder des medizinischen Monitors des Studiensponsors ein Risiko für den Patienten darstellen könnten oder bei denen eine Studienteilnahme nicht im besten Interesse des Patienten wäre. 22. Eingeschränkte Geisteskraft oder andere Gründe, die ein Befolgen der Studienanforderungen erschweren.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	109 Studienzentren in 22 Länder (Schweiz, Kolumbien, Panama, Costa Rica, Dänemark, Österreich, Deutschland, Peru, Republik Korea, Frankreich, Italien, Spanien, Guatemala, Brasilien, Neuseeland, Chile, Malaysia, Indien, Polen, Ecuador, Mexiko, Großbritannien)
5	Interventionen	Metformin in einer Dosis von mindestens 1500 mg pro Tag

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	(orale Einzeldosis) oder mit Glimepirid (1-6 mg pro Tag) Um das Risiko von Hypoglykämien zu reduzieren, wurde mit Glimepirid 1 mg/Tag begonnen. Dosiserhöhungen erfolgten im Ermessen des Studienarztes entsprechend seinem üblichen Vorgehen vor dem Hintergrund internationaler Empfehlungen zur Blutzuckereinstellung. Die Maximaldosis war 6 mg/Tag. Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträglichkeit reduziert werden. Patienten, bei denen unter Glimepirid 1 mg weiterhin hypoglykämische Episoden auftraten, sollten die Behandlung mit Glimepirid/Glimepirid-Plazebo unterbrechen. Patienten, bei denen Hypoglykämien auftraten, konnten ohne Glimepirid/Glimepirid-Plazebo in der Studie verbleiben, solange keine Abbruchkriterien erfüllt waren. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Glimepirid/Glimepirid-Plazebo sollte die Dosiserhöhung nicht über die Dosis hinaus erfolgen, bei der ursprünglich die Hypoglykämie aufgetreten war.
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 Wirksamkeitszielkriterium** Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30. **Weitere Wirksamkeitszielkriterien** Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Woche 30: - Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D) - FPG - Triglyzeride (mg/dL) - LDL-C (mg/dL) - HDL-C (mg/dL) - Total cholesterol (mg/dL) - Non-HDL-C (mg/dL) - Triglyzerid/HDL-C Verhältnis Erreichen der HbA1c-Zielwerts nach 30 Wochen(<6,5 % bzw. <7,0 %) **Sicherheitszielkriterien** - Symptomatische Hypoglykämien: Ereignisse sowie der zu diesem Zeitpunkt gemessene Blutzuckerwert wurden vom verblindeten Patienten in einem Tagebuch protokolliert und vom verblindeten behandelnden Arzt verifiziert.- unerwünschte Ereignisse **Qualitätssicherung der Daten** Weltweit vom Studiensponsor durchgeführte klinische Studien unterliegen Maßnahmen der Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle, wie sie von Firmen- und Abteilungs-SOPs (Standard Operating Procedures) festgelegt werden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Qualitätskontrollmaßnahmen sind integraler Bestandteil sämtlicher klinischer Studienaktivitäten und werden von den Mitarbeitern ausgeführt, die für die tatsächliche Studiendurchführung verantwortlich sind. Zu diesen Maßnahmen gehören unter anderem On-Site-Monitoring, Berichten unerwünschter Ereignisse, Überprüfung klinischer Studiendaten der Patienten und entsprechender Datenbanken sowie der Review klinischer und regulatorischer Dokumente. Maßnahmen der Qualitätssicherung werden organisatorisch unabhängig von der Qualitätskontrolle durchgeführt. Im Rahmen eines etablierten und umfassenden Programms führt die Abteilung für Qualitätssicherung regelmäßig Audits der angewendeten Qualitätskontrollmaßnahmen durch, um ein Einhalten der entsprechenden Anforderungen der Guten Klinischen Praxis (GCP) sowie von Firmenrichtlinien und -prozeduren sicherzustellen. Solche Audits umfassen unter anderem eine Bewertung der Effizienz von Monitoring, Datenmanagement, Berichten unerwünschter Ereignisse und des Reviews klinischer und regulatorischer Dokumente. Ein Prüfarzttreffen wurde durchgeführt, um alle Studienmaßnahmen und die Verantwortlichkeiten der Prüfer nach GCP vorzustellen. Bei diesem Treffen wurde die Studiendurchführung erklärt und es wurden Anweisungen bereitgestellt, um die Genauigkeit und Konsistenz der Datenerhebung sicherzustellen. Ein Zentrallabor wurde eingesetzt, um die Analysen der Laborwerte in allen Studienzentren zu vereinheitlichen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine Änderungen der Zielkriterien nach Studienstart.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Kalkulierte Fallzahl von 525 Patienten pro Studienarm: - Primäres Zielkriterium: Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert in Woche 30 in der Per-Protocol-Population. - Die Gruppengröße von 425 Patienten führt zu einer Power von mindestens 90 %, um für eine Grenze von δ(HbA1c)=0,4 % und einer Standardabweichung von 0,9 % Nichtunterlegenheit zu erklären, wenn der wahre mittlere HbA1c-Unterschied zwischen Sitagliptin und Glimepirid maximal 0,2 % beträgt. - Berücksichtigung einer Dropout-Rate von 15–20 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für diese Studie waren keine Zwischenauswertungen vorgesehen. Gründe, die zum Studienabbruch führten konnten: a. Widerruf der Einwilligung oder Patient verlangt den Abbruch der Studienteilnahme. b. Hypoglykämie c. Hyperglykämie d. Erhöhung von ALT/AST, wie im Prüfplan definiert

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		e. Serumkreatinin konsistent ≥1,5 mg/dl (132,6 µmol/l) bei Männern und ≥1,4 mg/dl (123,8 µmol/l) bei Frauen bzw. geschätzte Kreatininclearance <60 ml/min • f. Patient benötigt eine Medikation, die im Prüfplan als nicht zulässig klassifiziert ist g. Schwangerschaft h. Jeder medizinische Zustand, bei dem Metformin lt. offiziellem Labelling im Studienland kontraindiziert ist. i. Jeder medizinische Zustand oder persönliche Umstände, die nach Meinung des Prüfarztes den Patienten bei weiterer Studienteilnahme gefährden oder die ein Einhalten der Anforderungen des Prüfplans durch den Patienten nicht erlauben. Wenn ein Patient die Einnahme der Studienmedikation abbrach, wurde eine sogenannte Studienabbruch-Visite (Discontinuation Visit) durchgeführt.
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 nach Studienland stratifiziert.
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, die die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten sequenziell die nächste im Studienzentrum verfügbare Allokationsnummer und begannen die doppelblinde Behandlungsphase, mit Randomisierung im Verhältnis 1:1 zu Sitagliptin 100 mg oder zu Glimepirid 1 mg. Der Allokationsplan wurde per Computer generiert; die Allokationsnummern wurden den Patienten mit Hilfe eines interaktiven Computersystems mit Stimmerkennung (Interactive Voice Response System, IVRS) zugeteilt. Die Patienten wurden nach Studienland stratifiziert. Die Zuteilung der Allokationsnummern erfolgte bei **Visite 3/Tag 1**. Jeder Studienteilnehmer konnte nur eine einzige Allokationsnummer erhalten.
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 Prüfärzte prüften die Studieneignung der Patienten und initiierten mittels IVRS die zentrale Randomisierung. Mittels IVRS wurde den Studienärzten die AN des Patientens mitgeteilt. Die Fläschchen mit der Studienmedikation, die mit der AN des Patienten beschriftet war, wurde vom Studienarzt an den Patienten abgegeben.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	Patienten und Personal am Studienzentrum sowie das Personal des Studiensponsors waren während der Studienphase gegenüber der Gruppenzuordnung der Patienten verblindet.

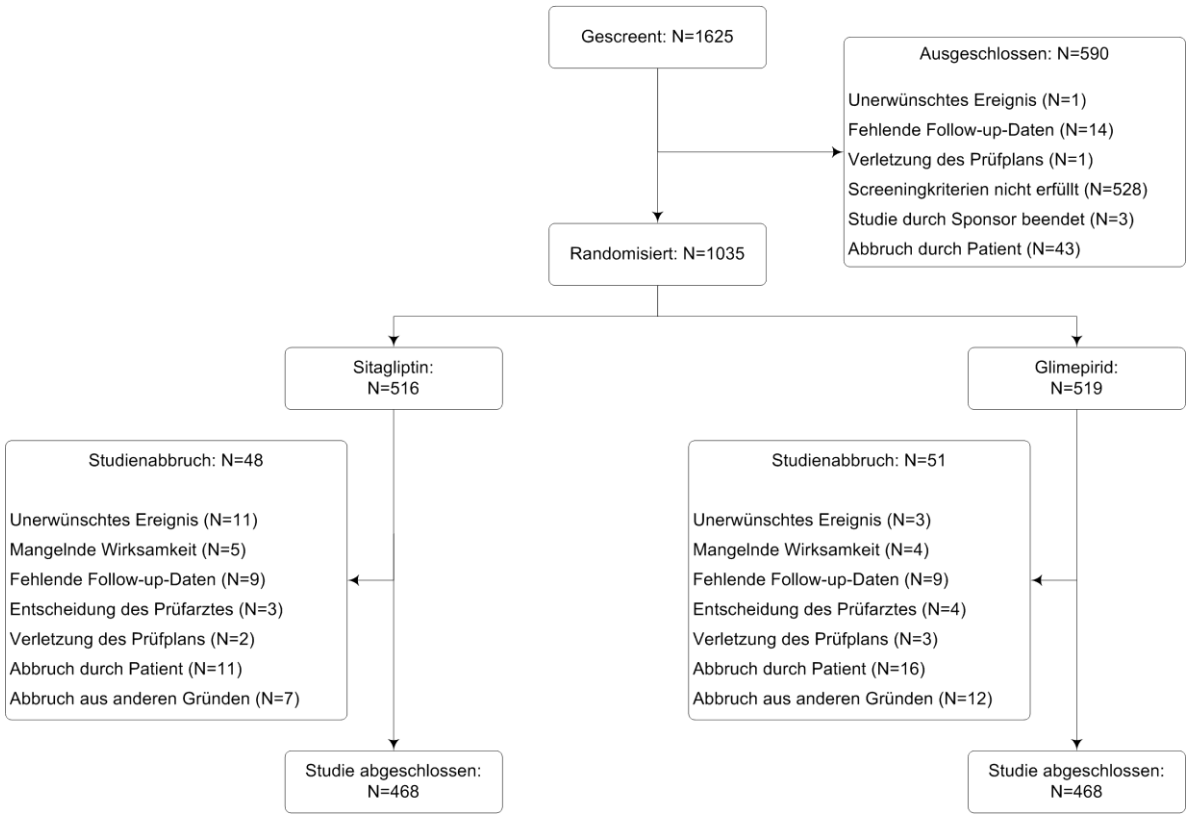
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Verblindung wurde durch die randomisierte maskierte Zuordnung der Allokationsnummern (AN) zu den Patienten sichergestellt sowie dadurch, dass die Medikation, die an die Behandlungsgruppen verteilt wurde, identisch erschien.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäres Wirksamkeitszielkriterium** Veränderung des HbA1c-Wertes gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 30: - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Studienland), und HbA1c-Ausgangswert. - A-priori definierte Nichtunterlegenheitsgrenze für das primäre Zielkriterium Änderung des HbA1c-Werts nach 30 Wochen: δ=0,4 % - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population, es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. **Weitere Wirksamkeitszielkriterien** Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach Woche 30: Visuelle Analogskala des EQ-5D, FPG, Triglyzeride (mg/dL), LDL-C (mg/dL), HDL-C (mg/dL), Total cholesterol (mg/dL), Non-HDL-C (mg/dL), Triglyzerid/HDL-C Verhältnis: - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Studienland) und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums. - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population, es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. Erreichen des HbA1c-Zielwerts nach 30 Wochen (<6,5 % bzw. <7,0 %) - Deskriptive Darstellung des relativen Anteils. - Primäre Analysepopulation: Per-Protocol-Population. - Sekundäre Analysepopulation: Full-Analysis-Set-Population, es wurde die Last-observation-carried-forward Methode angewandt. **Sicherheitszielkriterien** Symptomatische Hypoglykämien: - Deskriptive Darstellung des relativen Anteils

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Hazard Ratios mittels komplementäre Log-Log-Regressionsmodelle mit zufälligen Effekten für den 52-Wochenzeitraum berechnet (wurden vor Entblindung der Daten am 06.11.2009 in Analyseplänen konfirmatorisch festgelegt). - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). <u>Unerwünschte Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen:</u> - Deskriptive Darstellung des relativen Anteils - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population). <u>Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 52 und 104: Körpergewicht, Laborparameter, Vitalzeichen:</u> - Mittelwertdifferenzen der beiden Behandlungsgruppen wurden mittels Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Folgende präspezifizierten Kovariablen wurden in der ANCOVA berücksichtigt: Behandlung, Strata (Studienland) und Ausgangswert des entsprechenden Zielkriteriums; Complete-Case-Analysen, d.h. es müssen Daten zum Zeitpunkt der Randomisierung und zum Studienende vorliegen. - Analysepopulation: All-Patients-as-Treated-Population (APaT-Population).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	A-priori definierte Subgruppenanalysen: Veränderung des HbA1c-Wertes - Land - HbA1c-Ausgangswert (< oder ≥ Median) - Geschlecht - Rasse (weiß, schwarz, asiatisch oder andere) - Ethnische Gruppe (Hispanisch/Latino oder nicht) - Alter: > oder ≤ medianes Alter, ≥ oder < 65 Jahre - Body Mass Index (Ausgangswert): > oder ≤ Median - Zeit seit der Diagnose eines Diabetes: > oder ≤ mediane Zeit seit der Diagnose eines Diabetes bei Studienbeginn Symptomatische Hypoglykämien - Geschlecht - Alter: > oder ≤ medianes Alter, ≥ oder < 65 Jahre

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Resultate**	
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 d) randomisiert wurden, e) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, f) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	**Behandlungsgruppe Sitagliptin 100 mg** - 516 Patienten wurden randomisiert - 516 Patienten erhielten Sitagliptin - Per-Protocol-Population: 443 Patienten - Full-Analysis-Set-Population: 509 Patienten - All-Patients-as-Treated-Population: **Behandlungsgruppe Glimepirid** - 519 Patienten wurden randomisiert - 518 Patienten erhielten Glimepirid - Per-Protocol-Population: 436 Patienten - Full-Analysis-Set-Population: 509 Patienten
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Verlorene oder ausgeschlossene Patienten nach 30 Wochen: **Behandlungsgruppe Sitagliptin 100 mg** - Unerwünschtes Ereignis (N=11) - Mangelnde Wirksamkeit (N=5) - Fehlende Follow-up Daten (N=9) - Entscheidung des Prüfarztes (N=3) - Verletzung des Prüfplans (N=2) - Studienabbruch durch Patient (N=11) - Abbruch aus anderen Gründen (N=7) **Behandlungsgruppe Glimepirid** - Unerwünschtes Ereignis (N=3) - Mangelnde Wirksamkeit (N=4) - Fehlende Follow-up Daten (N=9) - Entscheidung des Prüfarztes (N=4) - Verletzung des Prüfplans (N=3) - Studienabbruch durch Patient (N=16) - Abbruch aus anderen Gründen (N=12)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 3. Juni 2008 in die Studie eingeschlossen. Am 27. Oktober 2009 verließ der letzte Patient die Studie. Eine telefonische Nachkontrolle wurde 14 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation vorgenommen, um eventuelle unerwünschte Ereignisse abzufragen.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Alle vorgesehenen Patienten wurden rekrutiert und hatten die Studie entweder beendet oder abgebrochen. Die Studie wurde plangemäß abgeschlossen und nicht vorzeitig beendet oder abgebrochen.
a: nach CONSORT 2010		

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.

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.

Tabelle 4-58 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P024

A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zu Protokoll P024, 104 wöchiger Studienzeitraum wird im Modul 5 übermittelt	P024
Supplemental Statistical Data Analysis Plan for Study 024	P024 SSAP

Im Abschnitt 4-G werden die Verzerrungspotentiale der Zulassungsstudie P024 und der patientenrelevanten Endpunkte für beide Studienberichten gemeinsam berichtet. Es liegt kein Hinweis auf Unterschiede zwischen beiden Studienphasen vor, die zu unterschiedlichen Aussagen hinsichtlich des Verzerrungspotentials führen könnten.

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder 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:

Doppelblinde Studie, in bei der der Sponsor 52 Wochen und die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende 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.

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

Doppelblinde Studie, in bei der der Sponsor 52 Wochen und die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende 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

Doppelblinde Studie, in bei der der Sponsor 52 Wochen und die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende 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: Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf (Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl, Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤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, in bei der der Sponsor 52 Wochen und die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende 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: 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, in bei der der Sponsor 52 Wochen und die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende 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 44 % der randomisierten Patienten bezogen auf das All Patients as Treated-Set in der Auswertung berücksichtigt. Der Studienreport erlaubt keine eindeutige Schlussfolgerung, ob durch die Nichtberücksichtigug 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*
- *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:

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 44 % der randomisierten Patienten bezogen auf das All Patients as Treated-Set in der Auswertung berücksichtigt. Der Studienreport erlaubt keine eindeutige Schlussfolgerung, ob durch die Nichtberücksichtigug 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

Doppelblinde Studie, in bei der der Sponsor 52 Wochen und die Prüfärzte, das Studienpersonal sowie die Studienteilnehmer bis zum Studienende 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:

Tabelle 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie P803

A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Addition of Sitagliptin Compared With Sulfonylurea Therapy in Patients With Type 2 Diabetes With Inadequate Glycemic Control on Metformin Monotherapy

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report zu Protokoll P803; wird im Modul 5 übermittelt	P803
Supplemental Statistical Analysis Plan for MK-0431-803	P803 SSAP

Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:

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

A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anhaltspunkte vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder 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 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer 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

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

Doppelblinde Studie bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation

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 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation

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 ≤70 mg/dl, Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl, Schwere hypoglykämische Ereignisse, Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt)

8. 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 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation

9. 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:

---

10. 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:

---

11. 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

23. 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 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation

24. 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:

Für die Studie P803 wird die Wahrscheinlichkeit einer Verzerrung des Ergebnisses des Endpunkts „Veränderung des Körpergewichts“ als niedrig eingeschätzt, da 90 % der randomisierten Patienten bezogen auf das Full-Analysis-Set in der Auswertung berücksichtigt wurden. (Sitagliptin Behandlungsarm: 90%; Sulfonylharnstoff Behandlungsarm: 89%).
Die Analyse wird als adäquat angesehen, da mindestens 90 % der ursprünglich eingeschlossenen Patienten bezogen auf das Full-Analysis-Set in der Auswertung berücksichtigt. Auch ist der diesbezügliche Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen kleiner als 5 % [Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2009].

25. 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:

---

26. 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 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation

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:

Nicht zutreffend

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 allgemeinen Gesundheitszustands gemessen mit der Visuellen Analogskala des EQ-5D)

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 bei der der Sponsor, die Prüfärzte, das Studienpersonal und die Studienteilnehmer hinsichtlich der Behandlung verblindet waren. Verblindung wurde erreicht durch eine zufällige und maskierte Zuteilung einer Patientennummer und der Verwendung einheitlich aussehender Studienmedikation

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: