

**Anhang A – Fragestellung A (Monotherapie): Darstellung der ausgeschlossenen Studien**

Die nachfolgende Tabelle 47 gibt einen Überblick über die vom pU vorgelegten Studien zur Bewertung der Monotherapie mit Sitagliptin.

Tabelle 47: Fragestellungen und vorgelegte Studien: Monotherapie

Fragestellung	Indikation	Vom pU vorgelegte Studien
A1	Monotherapie mit Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	<p><i>Direkter Vergleich:</i> Studie P251: Vergleich von Sitagliptin vs. Glimepirid</p> <p><i>Indirekter Vergleich:</i> Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) via Brückenkomparator Placebo Studien P021, P023, P036, P040, P047: Vergleich von Sitagliptin vs. Placebo Studien Garber 2002, Hoffmann 1994, Johnston 1998, Kovacevic 1997, Schade 1998, Segal 1997: Vergleich von Sulfonylharnstoff vs. Placebo</p>
A2	Monotherapie mit Sitagliptin vs. Glipizid	<p><i>Direkter Vergleich:</i> Studie P010: Vergleich von Sitagliptin vs. Glipizid Studie P063: Vergleich von Sitagliptin vs. Glipizid bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung Studie P073: Vergleich von Sitagliptin vs. Glipizid bei Patienten mit dialysepflichtiger, terminaler Niereninsuffizienz</p>

Von dem vorgelegten Studienpool ist lediglich eine Teilpopulation der Studie P063 (Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung) bewertungsrelevant. Nachfolgend sind die Gründe für den Ausschluss der übrigen Studien dargestellt.

**Fragestellung A1 Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)*****Direkter Vergleich***

Der pU hat die Studie P251 zum Vergleich von Sitagliptin mit Glimepirid in seine Bewertung eingeschlossen. Bei der Studie P251 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie. An der Studie haben ältere Patienten zwischen 65 und 85 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 teilgenommen, die entweder keine antihyperglykämische Therapie erhalten oder nach Absetzen dieser Therapie in der Run-In-Phase einen (unter Diät und Bewegung) unzureichend eingestellten Blutzuckerwert aufweisen. Die Gesamttherapiedauer betrug 30 Wochen.

Gemäß den Einschlusskriterien der Studie ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin – nicht erfüllten (Tabelle 48). Eine Unverträglichkeit gegenüber Metformin war keine Voraussetzung für die Studienteilnahme. Lediglich bei 35 Patienten (7,3 % der 480 randomisierten Patienten) lag eine Kontraindikation gegenüber Metformin vor (mäßige Nierenfunktionsstörung) (Tabelle 49). Der pU stellt in

Modul 4 A die Studienergebnisse dieser 35 Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung dar. Die Teilpopulation zeigt jedoch bereits bei Studienbeginn deutliche Unterschiede in der Blutzuckereinstellung zwischen dem Sitagliptin- und Glimepirid-Arm (Tabelle 50). Dieser Unterschied vergrößert sich am Studienende, so dass eine Interpretation der relevanten Endpunkte nicht mehr möglich ist. Aus diesem Grund werden die Daten der Subgruppe der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung nicht für die Bewertung herangezogen.

Tabelle 48: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – direkter Vergleich: Fragestellung A1, Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Population	
			Metforminunverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin?	Kriterien für eine unzureichende Blutzuckereinstellung
P251	RCT, doppelblind, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch	Placebo-Run-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 30 Wochen	Patienten $\geq 65$ und $\leq 85$ Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, keine Vorbehandlung mit Antidiabetika ( $\geq 12$ Wochen) oder Vorbehandlung mit antihyperglykämischer Monotherapie oder niedrig dosierter Kombinationstherapie (ungefähr $\leq 50$ % der Maximaldosis des jeweiligen Wirkstoffs). Patienten haben keine oder maximal mäßige Nierenfunktionsstörung	HbA1c-Wert $\geq 7$ % und $\leq 9$ % <sup>a</sup>
a: Zum Zeitpunkt von 8 bzw. 2 Wochen vor Randomisierung. HbA1c: Hämoglobin A1c; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 49: Charakterisierung der Interventionen – direkter Vergleich: Fragestellung A1, Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Studie	Intervention Anzahl Patienten	Komparator Anzahl Patienten <sup>a</sup>
P251	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sitagliptin (100 mg/Tag) oder</li> <li>Sitagliptin (50 mg/Tag) bei mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR <math>\geq 35</math> und <math>&lt; 50</math> ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</li> <li>+ Glimepirid-Placebo</li> <li>Teilpopulation der Patienten ohne Nierenfunktionsstörung: n = 222</li> <li>Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung: n = 19</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sitagliptin-Placebo +</li> <li>Glimepirid (1–6 mg/Tag)</li> </ul> <p><i>Titration, Dosissteigerung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Initialdosis 1 mg, Maximaldosis 6 mg</li> <li>Auftitration durch den Studienarzt während der ersten 18 Wochen</li> <li>Teilpopulation der Patienten ohne Nierenfunktionsstörung: n = 220</li> <li>Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung: n = 16</li> </ul>
a: Die Angabe bezieht sich auf Patienten, die mindestens eine Dosis Glimepirid erhalten haben (n = 236). eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; n: Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		