

IQWiG-Berichte – Jahr: 2008 Nr. 40

# **Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**

## **Abschlussbericht**

Auftrag A05-05A  
Version 1.0  
Stand: 26.11.2008

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Nutzenbewertung der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.02.2005

**Interne Auftragsnummer:**

A05-05A

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

**ISSN: 1864-2500**

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang J dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

#### **Externe Sachverständige, an der Berichterstellung unmittelbar beteiligt**

- Priv. Doz. Dr. med. Bernd Richter  
Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group  
Medizinische Einrichtungen der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

#### **Externes Review des Vorberichts**

- Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Sauerland  
IFOM – Institut für Forschung in der Operativen Medizin  
Lehrstuhl für Chirurgische Forschung  
Private Universität Witten/Herdecke gGmbH
- Prof. Dr. med. Ulrich Alfons Müller  
Klinik für Innere Medizin III  
Universitätsklinikum Jena

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht A05-05A. Köln: IQWiG; 2008.

## Kurzfassung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Nutzenbewertung verschiedener in Deutschland zugelassener oraler Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung von Glitazonen.

## Fragestellung

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon vs. Placebo,
- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon vs. eine andere blutzuckersenkende medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung und
- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon und Rosiglitazon untereinander,

jeweils

- als alleinige Behandlung oder in Kombination mit einer sonstigen blutzuckersenkenden Therapie und
- bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen der gültigen Zulassungskriterien hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen.

## Methoden

Die Bewertung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien zu den oben genannten Fragestellungen durchgeführt. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: BIOSIS Previews, CCMed, EMBASE, MEDLINE (zusätzlicher Abgleich mit PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) und die Verlagsdatenbanken von Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer und Thieme. Erfasst wurde der Zeitraum bis September 2008. Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte), Studienregister, „Rote-Hand-Briefe“ der Hersteller von Glitazonen aus der Datenbank der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht sowie die Hersteller von

Rosiglitazon (GlaxoSmithKline) und Pioglitazon (Takeda) bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien mit einer Laufzeit von mindestens 24 Wochen, in denen 1 der 2 genannten Glitazone im Rahmen der gültigen europäischen Zulassung (Stand März 2008) untersucht wurde. Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien, nach Therapieansätzen geordnet, mit den jeweiligen Therapiezielen und Zielgrößen gegenübergestellt und beschrieben. Die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG, der Vorbericht, wurde im Internet veröffentlicht und zur Stellungnahme freigegeben (Anhörung).

Unklare Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen wurden am 19.08.2008 im Rahmen einer wissenschaftlichen Erörterung diskutiert. Im Anschluss wurde unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen der vorliegende Abschlussbericht erstellt.

In einem gesonderten Abschnitt des Berichtes werden Ergebnisse von Studien dargestellt, in denen die Glitazone nicht im Rahmen der europäischen Zulassung eingesetzt wurden und in denen unklar blieb, ob die Ergebnisse anwendbar sind auf Patienten, die im Rahmen der Zulassung behandelt werden.

## Ergebnisse

Insgesamt wurden 7 Studien für die Bewertung von Pioglitazon und 16 Studien für die Bewertung von Rosiglitazon identifiziert. In den eingeschlossenen Studien wurden die folgenden Therapieoptionen für Pioglitazon bzw. Rosiglitazon untersucht:

Pioglitazon	Rosiglitazon
<b>2-fach-Therapie mit Metformin</b> - vs. Metformin u. Sulfonylharnstoff - vs. Metformin u. Vildagliptin <b>3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff</b> - vs. Placebo, Metformin u. Sulfonylharnstoff <b>Kombination mit Humaninsulin</b> - vs. Humaninsulin in der Monotherapie <b>Verabreichung im Rahmen verschiedener Therapieansätze</b> - vs. Placebo mit verschiedenen Therapieansätzen (z. B. Metformin, Sulfonylharnstoff, Insulin, Diät) - vs. Glimperid mit verschiedenen Therapieansätzen (Metformin und / oder Insulin)	<b>2-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff</b> - vs. Placebo u. Sulfonylharnstoff <b>2-fach-Therapie mit Metformin</b> - vs. Placebo u. Metformin - vs. Sulfonylharnstoff u. Metformin <b>3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff</b> - vs. Metformin u. Sulfonylharnstoff (mit / ohne Placebo) - vs. Insulin Glargin, Metformin u. Sulfonylharnstoff - vs. NPH-Insulin, Metformin u. Sulfonylharnstoff

Zu den Endpunkten Dialysenotwendigkeit und hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik standen in den eingeschlossenen Studien keine relevanten Daten zur Verfügung.

### ***Makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität***

In der PROactive-Studie, die eine Therapieoptimierung mit und ohne Pioglitazon miteinander vergleicht (Pioglitazon vs. Placebo bei Optimierung der blutzuckersenkenden Therapie in beiden Gruppen), konnte kein Vorteil einer Behandlung mit Pioglitazon gegenüber Placebo bei Patienten mit makrovaskulärer Vorschädigung in Bezug auf einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (inkl. stiller Myokardinfarkt), Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, kardialer Intervention (inkl. koronarer Bypassoperation oder PCI), größeren Beinamputationen oder einer Bypassoperation bzw. Revaskularisierung im Bein identifiziert werden (*Hazard Ratio* 0,90 [95 %-KI 0,80; 1,02]). Auch für die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zur Therapie ohne Pioglitazon (*Hazard Ratio* 0,84 [95 %-KI 0,72; 0,98]). Die Effekte zugunsten von Pioglitazon zeigten sich auch für 3 von 4 weiteren Endpunkten, die Teilaspekte des kombinierten Endpunktes aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall abbildeten<sup>1</sup>. Für 2 dieser Endpunkte erreichte die Gruppendifferenz statistische Signifikanz. Für einen weiteren Teilaspekt, die kardiovaskuläre Mortalität, war mit einem *Hazard Ratio* von 0,94 (95 %-KI 0,74; 1,20) der Effekt geringer und nicht statistisch signifikant.

Für transiente ischämische Attacken und Todesursachen wie Myokardinfarkt, andere kardiale (z. B. Herzrhythmusstörungen), kardiovaskuläre (z. B. pulmonale Embolie), zerebrovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Todesursachen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Ein statistisch signifikanter Interaktionstest wies auf unterschiedliche Effekte von Pioglitazon in den Subgruppen von Patienten mit und ohne Schlaganfall hin. In einer Subgruppenanalyse fand sich für Patienten, die bereits einen Schlaganfall vor Beginn der Studie erlitten hatten, ein statistisch signifikanter Vorteil von Pioglitazon gegenüber Placebo für den Endpunkt Häufigkeit des Schlaganfalls (*Hazard Ratio* 0,53 [95 %-KI 0,33; 0,85]). Hinsichtlich kombinierter Endpunkte aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall bzw. kardiovaskulärer Mortalität und Schlaganfall wurde dieser Vorteil für

---

<sup>1</sup> A.) Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI) + Schlaganfall; statistisch signifikanter Gruppenunterschied, B.) Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI) und C.) Tödlicher oder nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI); statistisch signifikanter Gruppenunterschied.

Pioglitazon in dieser Subgruppe nicht gesondert nachgewiesen. Für Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten, ergab ein Interaktionstest keinen Hinweis darauf, dass sich die Effekte von Pioglitazon in diesen Subgruppen von denen in der Subgruppe der Patienten ohne Myokardinfarkt unterschieden.

Hinsichtlich einer Behandlung mittels Fotokoagulation zur Vermeidung von mikrovaskulären Folgeschäden (Erblindungen) durch eine diabetische Retinopathie oder eines diabetischen Makulaödems wurde zwischen der Pioglitazon- und der Placebogruppe kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden (*Hazard Ratio* 1,01 [95 %-KI 0,82; 1,25]).

In der PERISCOPE-Studie konnte für den Vergleich einer Behandlung mit Pioglitazon gegenüber einer Behandlung mit Glimepirid unter einer Therapieoptimierung mit / ohne Metformin und / oder Insulin für keinen der kombinierten Endpunkte zu kardiovaskulären Ereignissen bzw. keine der Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden. Allerdings waren die Ereignisraten mit Ausnahme der koronaren Revaskularisierung relativ gering. Für die koronare Revaskularisierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Pioglitazon und einer mit Glimepirid (10,7 % vs. 11,0 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis).

Zum Einfluss einer Behandlung mit Glitazonen auf die Mortalität und auf mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen lassen sich mit Ausnahme der PROactive-Studie und mit Einschränkungen für kardiale Interventionen in der PERISCOPE-Studie keine Aussagen anhand der eingeschlossenen Studien treffen.

### ***Krankenhausaufenthalte***

In keiner der eingeschlossenen Studien mit Pioglitazon und Rosiglitazon wurde für den patientenrelevanten Endpunkt Krankenhausaufenthalte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapieoptionen identifiziert, soweit die entsprechenden Informationen den Studienberichten bzw. Publikationen entnommen werden konnten.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Informationen kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer Glitazonbehandlung im Vergleich zu anderen Therapieoptionen hinsichtlich des Endpunktes Krankenhausaufenthalte.

### ***Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und Hypoglykämien***

#### **Pioglitazon**

Der Vergleich von Pioglitazon und Placebo in der 3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff ergab unter Pioglitazon eine erhöhte Hypoglykämierate (24,1 % vs. 7,1 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) bei stärkerer Blutzuckersenkung (MWD -1,18 [95 %-KI



-1,39; -0,97]). Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien traten nicht auf. Damit ergab sich kein Vorteil für eine der Therapieoptionen.

Im Vergleich zu Sulfonylharnstoff (in der 2-fach-Therapie mit Metformin) traten unter Pioglitazon in 2 Studien weniger Hypoglykämien auf (2,2 % vs. 11,5 % bzw. 0,9 % vs. 33 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Das Ausmaß der Blutzuckersenkung unterschied sich nicht zwischen den beiden Behandlungsoptionen. Diese Daten zeigen einen Vorteil für Pioglitazon. Für schwere / schwerwiegende Hypoglykämien konnte keine Aussage getroffen werden.

Für den Vergleich von Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin zeigte sich kein Unterschied im Ausmaß der Blutzuckersenkung zwischen den beiden Behandlungsoptionen. Hypoglykämien traten in nur einem Einzelfall unter Vildagliptin auf. Ein Vorteil einer der Behandlungsoptionen kann aus diesen Daten nicht abgeleitet werden.

Die PROactive-Studie, die eine Therapieoptimierung mit Pioglitazon mit einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon vergleicht, zeigte in der Behandlungsgruppe mit Pioglitazon ein verstärktes Auftreten von Hypoglykämien (28,3 % vs. 20,2 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) bei einer stärkeren Blutzuckersenkung (MWD -0,53 [95 %-KI -0,61; -0,45]). Die Rate der schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien war zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Damit ergab sich kein Vorteil für eine der untersuchten Behandlungen.

In der PERISCOPE-Studie traten unter einer Behandlung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung mit Glimepirid (unter Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin in beiden Gruppen) schwere Hypoglykämien seltener auf (0,4 % vs. 2,9 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) und die Gesamtrate der Hypoglykämien war geringer (15,2 % vs. 37 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) bei einer gleichzeitig stärkeren Blutzuckersenkung (MWD -0,41 [95 %-KI -0,61; -0,22]). Die Ergebnisse zeigen einen Vorteil für Pioglitazon.

### **Rosiglitazon**

Der Vergleich von Rosiglitazon und Placebo in der 2-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff bzw. Metformin zeigte bei vergleichbar niedrigen Hypoglykämieraten eine stärkere Blutzuckersenkung unter Rosiglitazon (im Vergleich zu Sulfonylharnstoff: MWD -0,74 [95 %-KI -1,15; -0,33]; im Vergleich zu Metformin: Rosiglitazon 4 mg: WMD -1,01 [95 %-KI -1,28; -0,73], Rosiglitazon 8 mg: WMD -1,07 [95 %-KI -1,40; -0,75]). Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien traten nicht auf. Aus diesen Daten kann mit Einschränkungen ein Vorteil von Rosiglitazon abgeleitet werden.

Die Hypoglykämieraten unter einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff waren im Vergleich zu Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff in 2 Studien erhöht, gleichzeitig wurde unter der 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon der Blutzucker stärker gesenkt.

Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien traten nicht auf bzw. waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Ein Vorteil einer der Therapieoptionen ergab sich damit nicht.

Im Vergleich von Rosiglitazon / Metformin mit Sulfonylharnstoff / Metformin war die Rate schwerer Hypoglykämien in 1 Studie statistisch signifikant unterschiedlich (0,3 % vs. 3,3 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) und die Gesamtrate aller Hypoglykämien in 3 Studien unter Rosiglitazon / Metformin bei vergleichbarer Blutzuckersenkung geringer. Die Ergebnisse zeigen einen Vorteil für Rosiglitazon.

Aus den Studien zur 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff ergab sich wegen des offenen Studiendesigns und der damit verbundenen hohen Ergebnisunsicherheit bei der Erfassung von Hypoglykämien kein hinreichend ergebnissicherer Anhaltspunkt für einen Unterschied in der Hypoglykämierate zwischen Rosiglitazon und Insulin Glargin. Im Vergleich zu NPH-Insulin / Metformin / Sulfonylharnstoff wurde ebenfalls kein Unterschied in der Hypoglykämierate beobachtet. Zu schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien konnte aufgrund der geringen Ereignisraten keine Aussage getroffen werden. Für die Gesamtrate der Hypoglykämien und schwerwiegenden Hypoglykämien ergab sich damit kein Vorteil einer der Therapieoptionen.

Für nächtliche Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert von  $< 70$  mg/dL ergab sich für den Vergleich einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff eine geringere Rate dieser Hypoglykämien (10,7 % vs. 27,6 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) bei einer vergleichbaren Blutzuckersenkung. Daraus lässt sich ein Vorteil für Rosiglitazon ableiten.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Unter Pioglitazon wurde für keine der untersuchten Therapieoptionen hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin als unter Vildagliptin / Metformin auf (8,9 % vs. 4,1 % Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis).

Die Auswertung für Rosiglitazon ergab für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse keinen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Therapieoptionen.

In den placebokontrollierten Studien mit Rosiglitazon in der 2-fach- oder 3-fach-Therapie wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse beobachtet.

In den aktivkontrollierten Studien zur 2-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin wurde in 1 Studie eine statistisch signifikant höhere Rate von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse in der Rosiglitazon- / Metformingruppe beobachtet (1,3 % vs. 5,7 % Patienten mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse). In 2 längeren Studien mit höheren Patientenzahlen trat jedoch kein Unterschied bezüglich der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf, sodass insgesamt von vergleichbaren Raten dieser Ereignisse unter Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff – jeweils in Kombination mit Metformin – ausgegangen wird.

In der Meta-Analyse zweier Studien mit dem Vergleich einer 3-fach-Therapie aus Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff mit einer 3-fach-Therapie aus Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff wurde ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko eines Studienabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter Rosiglitazon identifiziert (relatives Risiko 4,7; [95 %-KI 1,23; 17,92]). Auch im Vergleich zu NPH-Insulin war die Abbruchrate innerhalb eines Jahres unter Rosiglitazon höher, der Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz (4 Patienten [7 %] vs. 0 Patienten). Die Aussagekraft dieser Daten ist durch das offene Design der Studien eingeschränkt.

### *Ödeme*

Ödeme traten als unerwünschtes Ereignis unter Pioglitazon in der 2-fach-Kombination mit Metformin im Vergleich zu Metformin / Sulfonylharnstoff (7,6 % vs. 3,5 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) und in der PROactive-Studie unter einer optimierten antidiabetischen Therapie im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon (27,3 % vs. 15,9 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) statistisch signifikant häufiger auf als in den Kontrollgruppen. In der PERISCOPE-Studie traten periphere Ödeme statistisch signifikant häufiger unter Pioglitazon als unter der Vergleichsbehandlung mit Glimepirid auf (17,8 % vs. 11,0 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Die Gesamtrate der Ödeme zwischen den Therapiegruppen in der PERISCOPE-Studie war hingegen nicht statistisch signifikant unterschiedlich bei einer numerisch höheren Ereignisrate bei Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden (18,9 % vs. 13,6 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Periphere Ödeme traten auch in der Kombination von Pioglitazon und Humaninsulin 70/30 im Vergleich zu einer Monotherapie mit Humaninsulin 70/30 (19 [63,3 %] vs. 0 [0 %] Patienten mit mindestens 1 Ereignis) statistisch signifikant häufiger auf. Im Vergleich zwischen einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff und einer Behandlung mit Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff wurden in beiden Gruppen gleich viele periphere Ödeme registriert, wobei die Anzahl insgesamt nur sehr klein war. Auch für den Vergleich zwischen einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin vs. eine Behandlung mit Vildagliptin / Metformin wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Rate peripherer Ödeme festgestellt.

In der PROactive-Studie wurden außerdem Studienabbrüche aufgrund von Ödemen unter einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon statistisch signifikant häufiger beobachtet als unter einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon (2,7 % vs. 0,8 % Patienten). In den anderen Studien wurden nur vereinzelt Studienabbrüche aufgrund von Ödemen registriert. Weiterhin war in den eingeschlossenen Studien die Rate schwerwiegender Ödeme relativ niedrig bzw. es traten keine schwerwiegenden Ödeme auf und in keiner der Studien wurden in den Behandlungsarmen statistisch signifikante Unterschiede beobachtet.

In den Studien mit Rosiglitazon war in allen placebokontrollierten Studien die Rate der Ödeme in der 2-fach-Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff und in der 3-fach-Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff unter Rosiglitazon höher als unter Placebo. Die Anzahl der Ödeme stieg dabei mit der Rosiglitazondosis an. Der Unterschied zwischen den Gruppen erreichte in 1 von 4 Studien zur 2-fach-Therapie sowie in einer Meta-Analyse der Studien zu Rosiglitazon / Metformin (8 mg) im Vergleich zu Placebo / Metformin (relatives Risiko 2,97 [95 %-KI 1,13; 7,83]) und in beiden Studien zur 3-fach-Therapie statistische Signifikanz. Auch in den aktivkontrollierten Studien war die Rate der Ödeme unter Rosiglitazon in der 2-fach-Kombination mit Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff und Metformin und in der 3-fach-Kombination mit Sulfonylharnstoff und Metformin gegenüber Insulin Glargin bzw. NPH-Insulin (in Kombination mit Sulfonylharnstoff und Metformin) höher. Der Gruppenunterschied war für die 2-fach-Therapie (5,9 % vs. 2,2 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) und für die 3-fach-Therapie (12,5 % vs. 0 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) jeweils in 1 von 2 Studien, für die Daten zu Ödemen zur Verfügung standen, statistisch signifikant. Mit Ausnahme der Studie 49653/137, mit einem schwerwiegenden Ödem unter Rosiglitazonbehandlung, traten unter Rosiglitazon keine schwerwiegenden Ödeme auf bzw. es wurden keine Daten zu Ödemen berichtet. Studienabbrüche aufgrund von Ödemen wurden in der 2-fach-Therapie mit Metformin und in der 3-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin berichtet, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied zu den jeweiligen Vergleichsgruppen bestand.

### ***Körpergewicht und BMI***

#### **Pioglitazon**

Eine Behandlung mit Pioglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff war im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff mit einer statistisch signifikant höheren Gewichts- bzw. BMI-Zunahme verbunden. Der Gruppenunterschied betrug im Mittel 4,1 kg ( $1,5 \text{ kg/m}^2$ ). Für die Kombination von Pioglitazon und Humaninsulin 70/30 wurde im Vergleich mit der Insulinmonotherapie kein Unterschied in der Gewichts- bzw. BMI-Zunahme ermittelt. In einer aktivkontrollierten Studie wurde über 2 Jahre unter Pioglitazon / Metformin im Vergleich zu Gliclazid / Metformin eine statistisch signifikant größere Gewichtszunahme mit einem mittleren Gruppenunterschied von 1,3 kg gemessen. Für den Vergleich von Pioglitazon / Metformin vs. Glimepirid / Metformin über 6 Monate bei

einem offenen Studiendesign wurde hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gewichtszunahme ermittelt. Unter einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin wurde eine statistisch signifikant größere Gewichtszunahme unter Pioglitazon gemessen. Der mittlere Gruppenunterschied betrug 2,4 kg innerhalb 1 Jahres. Unter einer optimierten antidiabetischen Therapie mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon wurde über 34,5 Monate ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied beobachtet, unter Pioglitazon war die Gewichtszunahme bzw. der BMI-Anstieg um 4,4 kg bzw.  $1,5 \text{ kg/m}^2$  höher. Für den Vergleich einer Behandlung mit Pioglitazon mit einer Behandlung mit Glimepirid unter einer begleitenden Therapieoptimierung wurde über 18 Monate eine um 1,3 kg höhere Gewichtszunahme unter Pioglitazon gemessen. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant.

### **Rosiglitazon**

Unter der 2-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin bzw. Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff und in der 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff stieg das Körpergewicht innerhalb von 6 Monaten im Vergleich zu den Placebogruppen statistisch signifikant an. In der Meta-Analyse wurde für den Vergleich Rosiglitazon / Metformin ein dosisabhängiger mittlerer Gruppenunterschied von 1,7 kg (4 mg Rosiglitazon) bzw. 3,3 kg (8 mg Rosiglitazon) ermittelt. Für Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff (Dosierung 4 bis 8 mg Rosiglitazon) betrug der Gruppenunterschied 2,6 kg und in der 3-fach-Therapie 3 kg (4 mg Rosiglitazon) bzw. 5 kg (8 mg Rosiglitazon).

Die Ergebnisse einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin wurden auch in 2 Studien mit einem offenen Design bestätigt. Im Vergleich zu einer 2-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff / Metformin wurde ein mittlerer Gruppenunterschied im BMI von  $0,7 \text{ kg/m}^2$  über 24 bzw. 35 Wochen festgestellt. Wurden ergänzend in der 2-fach Therapie mit Sulfonylharnstoff / Metformin auch sportliche Übungen durchgeführt, betrug der mittlere Gruppenunterschied  $1,1 \text{ kg/m}^2$ .

In den aktivkontrollierten Studien zum Vergleich Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin waren die Ergebnisse inkonsistent. Über 24 Wochen (Garber 2006) nahmen die Patienten unter Glibenclamid im Vergleich zu Rosiglitazon statistisch signifikant stärker an Gewicht zu (Gruppenunterschied 1,5 kg), während in einer 32-Wochen-Studie (Bakris 2006) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gemessen wurde. In Vergleich Rosiglitazon vs. Gliclazid zeigte sich in 24 Wochen für den BMI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Gegensatz dazu war die Gewichtszunahme nach 52 Wochen (AVM 100264) statistisch signifikant höher unter Rosiglitazon im Vergleich zu einer Behandlung mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid / Gliclazid (im Mittel 1,1 kg bzw.  $0,5 \text{ kg/m}^2$ ).

Für die 3-fach-Kombination aus Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff wurde im Vergleich zu einer Kombination aus Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff in einer

Studie über 6 Monate ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied von 1,3 kg ermittelt. Dabei zeigte sich eine größere Gewichtszunahme unter Rosiglitazon. Für eine weitere Studie wurde keine adäquate Auswertung durchgeführt, die eine Beurteilung erlaubt. Für den Vergleich mit NPH-Insulin wurde in der 3-fach-Kombination über 52 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied im BMI zwischen den Gruppen ermittelt.

### ***Kardiale Ereignisse***

Unter einer 2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin (AD-4833/EC410) traten über eine Studiendauer von 2 Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Gliclazid und Metformin statistisch signifikant häufiger kardiale unerwünschte Ereignisse auf (bei 7,9 % vs. 3,8 % der Patienten). Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war die Rate der Patienten mit kardialen Ereignissen in der Pioglitazongruppe mit 3,8 % ebenfalls höher als in der Gliclazidgruppe (1,3 %) und statistisch signifikant unterschiedlich. Eine Herzinsuffizienz trat bei 1,6 % der Patienten unter Pioglitazon- und 0,6 % der Patienten unter Gliclazidbehandlung auf; der Unterschied zwischen den Gruppen war bei geringen Ereignisraten aber nicht statistisch signifikant. In einer offenen Studie über 6 Monate (Umpierrez 2006) wurden dagegen bei geringen Ereignisraten keine Unterschiede in der Rate kardialer (schwerwiegender) Ereignisse im Vergleich zwischen Pioglitazon und Glimepirid festgestellt. Für eine Bewertung sind hier die Ergebnisse der doppelblinden Studie mit einer längeren Laufzeit und höheren Ereignisraten relevant.

Kein Gruppenunterschied in der Rate kardialer unerwünschter Ereignisse zeigte sich für den Vergleich Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin. Die Rate schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse konnte nicht aufgeschlüsselt werden, da die Darstellung in der Studie nicht auf der Ebene der System-Organ-Klasse (nach dem MedDRA-System) erfolgte. Herzinsuffizienzen als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

In der PROactive-Studie (Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon) und der PERISCOPE-Studie (Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung mit Glimepirid) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Rate kardialer (schwerwiegender) Ereignisse identifiziert. Für das Auftreten einer Herzinsuffizienz als unerwünschtes Ereignis ergab sich für die Patienten unter Pioglitazontherapie in der PROactive-Studie eine statistisch signifikant höhere Rate schwerwiegender (5,7 % vs. 4,1 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) und nicht schwerwiegender Herzinsuffizienzen (6,4 % vs. 4,3 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Die Rate der tödlichen Herzinsuffizienzen war zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (1,0 % vs. 0,8 % Patienten). In der PERISCOPE-Studie traten mit jeweils 5 schwerwiegenden Herzinsuffizienzen gleich viele Ereignisse unter Pioglitazon bzw. Glimepirid auf.

Für die weiteren eingeschlossenen Pioglitazonstudien war eine Bewertung aufgrund fehlender Daten bzw. sehr kleiner Ereignisraten nicht möglich.

Unter der Kombinationstherapie aus Rosiglitazon / Metformin vs. eine Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff / Metformin (Bakris 2006 und AVM 100264) wurde hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Die numerisch höhere Anzahl kardialer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoff / Metformin in der Studie von Bakris 2006 wurde in der Studie AVM 100264 nicht bestätigt. Die Rate der Herzinsuffizienzen war in beiden Studien zu gering, um eine Bewertung durchzuführen.

Da für alle weiteren eingeschlossenen Rosiglitazonstudien keine Daten zu kardialen (schwerwiegenden) Ereignissen, basierend auf einer MedDRA-Kodierung („*cardiac disorders*“), vorlagen, konnte für diese Studien keine Bewertung vorgenommen werden.

### **Frakturen**

In der PROactive-Studie traten bei Frauen unter einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon statistisch signifikant häufiger Frakturen auf als unter einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon (5,1 % vs. 2,5 % Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis). Eine Auswertung zur Häufigkeit von Frakturen bei Männern lag nicht vor. In der PERISCOPE-Studie traten Frakturen nur unter Pioglitazon auf und nicht unter Glimepirid (3,0 % vs. 0 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Über 6 Monate traten in der Behandlung mit Pioglitazon und Metformin im Vergleich zur Behandlung mit Glimepirid und Metformin keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Gruppen bereits zu Beginn der Studie als relativ gut eingestuft.

Im Vergleich zwischen einer Therapie mit Rosiglitazon und einer mit Insulin Glargin, jeweils in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff, wiesen die Patienten der Insulin Glargin-Gruppe zu Studienbeginn eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität auf. Im Verlauf der 6-Monats-Studie wurde unter Insulin Glargin eine höhere Zunahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei schlechteren Ausgangswerten erzielt als unter Rosiglitazon.

Aufgrund des offenen Studiendesigns und des damit hohen Verzerrungspotenzials für subjektive Endpunkte wie gesundheitsbezogene Lebensqualität und aufgrund der mangelhaften Darstellung der Ergebnisse in den Publikationen lässt sich zusammenfassend aus den Ergebnissen keine Aussage über den Vor- oder Nachteil einer der Therapieoptionen ableiten.

### ***Therapiezufriedenheit***

Für die Behandlung mit einem Kombinationspräparat aus Rosiglitazon und Metformin über 52 Wochen im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff / Metformin wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Therapiezufriedenheit festgestellt (MWD 0,04 [95 %-KI -1,01; 1,09]). Aus diesem Ergebnis ergibt sich somit kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin als Kombinationspräparat gegenüber einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff / Metformin hinsichtlich der Therapiezufriedenheit.

### ***Ergebnisse aus Studien mit unklarer Anwendbarkeit***

Die Ergebnisse aus Studien, deren Anwendbarkeit auf Patienten, die im Rahmen der Zulassung behandelt wurden, unklar ist, führen nicht zu einer Änderung des Fazits. In diesen Studien wurden keine relevanten Ergebnisse zu Folgekomplikationen und zur Mortalität, zu hyperosmolaren bzw. ketoazidotischen Komata und zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik gezeigt. Die gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und Hypoglykämien zeigte in Übereinstimmung mit der Nutzenbewertung einen Vorteil der Behandlung mit Glitazonen gegenüber einer Sulfonylharnstoffbehandlung. Für das unerwünschte Ereignis Ödeme wurden ebenfalls Nachteile bei einer Behandlung mit Glitazonen gezeigt und es wurde eine größere Körpergewichtszunahme gemessen.

Mit der ADOPT-Studie wurde außerhalb der Zulassung die längste (Median 4 Jahre) und mit den meisten eingeschlossenen Patienten (4360 Patienten in 3 Studienarmen) größte Studie durchgeführt. In dieser Studie traten Frakturen bei Frauen unter einer Behandlung mit Rosiglitazon im Vergleich zu einer Metformin- oder Sulfonylharnstoffmonotherapie statistisch signifikant häufiger auf (9,3 % vs. 5,1 % [Metformin] bzw. 3,5 % [Glibenclamid] Patienten mit mindestens 1 Ereignis). In der ADOPT-Studie wurde kein Vorteil einer Behandlung mit Rosiglitazon gegenüber einer Behandlung mit Metformin hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen gezeigt. Für den Vergleich mit Glibenclamid wurde sogar eine höhere Rate der schwerwiegenden kardioavaskulären Erkrankungen (inkl. Herzinsuffizienzen) unter Rosiglitazon gezeigt (3,4 % vs. 1,8 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Die Aussagekraft ist aber eingeschränkt, da die Beobachtungs- und die Behandlungszeit der Patienten unter Glibenclamid kürzer waren. In einer Meta-Analyse (inkl. ADOPT) zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zeigte sich allerdings auch eine höhere Ereignisrate unter einer Rosiglitazon- als unter einer Sulfonylharnstoffmonotherapie (RD 0,03 [0,01; 0,05]).

Bei einer Kombinationsbehandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoffmonotherapie (RESULT-Studie) bei älteren Patienten ( $\geq 60$  Jahre) über 2 Jahre war unter Rosiglitazon die Rate von Krankenhausaufenthalten (0,37 vs. 0,76 MW der Ereignisrate pro 1000 Patiententage) und Notfallaufnahmen (0,59 vs. 1,47 MW der Ereignisrate pro 1000 Patiententage) reduziert und die Patienten zeigten eine größere



Therapiezufriedenheit (MWD 2,76 [95 %-KI: 1,28; 4,24]). Ödeme traten unter der Rosiglitazonbehandlung häufiger auf (23 % vs. 9 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). In dieser Studie war es erlaubt, die Sulfonylharnstoffdosierung in beiden Gruppen auf eine maximale Dosis zu erhöhen.

Wurde die Sulfonylharnstoffdosierung nur in der Monotherapie erhöht und blieb in der Rosiglitazon-Sulfonylharnstoff-Kombination konstant, war die Gesamtrate der unerwünschten Ereignissen in 3 Studien über jeweils 6 Monate unter Rosiglitazon statistisch signifikant höher (RR 1,18 [1,08; 1,29]). Studienabbruchraten wegen eines UEs (RR 1,74 [95 %-KI: 1,09; 2,79]) waren unter Rosiglitazon ebenfalls erhöht. Studienabbrüche aufgrund von Ödemen traten unter Rosiglitazon in 2 Studien (Peto OR 4,70 [95 %-KI: 1,17; 18,89]) statistisch signifikant häufiger auf.

## Fazit

Für die patientenrelevanten Endpunkte **makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität** zeigte sich kein Beleg für einen Zusatznutzen einer Therapie mit Glitazonen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen. Im Vergleich zwischen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon und eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für Patienten mit einer Metforminkontraindikation gab es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pioglitazon durch ein geringeres Risiko für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall. Darüber hinaus gab es für Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, einen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon hinsichtlich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls. Dem steht gegenüber, dass für die Therapieoptimierung mit Pioglitazon ein Hinweis auf einen größeren Schaden im Vergleich zur Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für **schwerwiegende und nicht schwerwiegende Herzinsuffizienzen** vorliegt.

Für **Erblindungen, die Dialysenotwendigkeit, Amputationen, Krankenhausaufenthalte, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik** wurde kein Hinweis auf einen Nutzen, Zusatznutzen oder Schaden einer Glitazonbehandlung identifiziert.

Bezüglich der **gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung** ergab sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Pioglitazon im Vergleich zu Sulfonylharnstoff, jeweils in der 2-fach-Kombination mit Metformin. Dieser Zusatznutzen wurde nicht für schwere / schwerwiegende Hypoglykämien gezeigt.

Ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pioglitazon hinsichtlich der (schweren) Hypoglykämien bei Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich für den Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon mit einer Therapieoptimierung mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid.

Für Rosiglitazon gab es einen Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin vs. eine Behandlung mit Placebo / Metformin bzw. Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. eine Behandlung Placebo/Sulfonylharnstoff (bei Patienten mit chronischem Nierenversagen). Dieser Hinweis ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass sich der Vorteil lediglich bezogen auf den HbA1c-Wert und nicht bezogen auf das Auftreten von Hypoglykämien (d. h. bessere Blutzuckersenkung unter Rosiglitazon bei vergleichbarer Hypoglykämierate) zeigte.

Aus dem Vergleich von Rosiglitazon / Metformin mit Sulfonylharnstoff / Metformin ergab sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Rosiglitazon bezüglich des Auftretens von (schweren) Hypoglykämien bei gleichzeitiger Betrachtung der Blutzuckersenkung.

Ein weiterer Hinweis auf einen Zusatznutzen von Rosiglitazon ergab sich hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert von  $< 70$  mg/dL unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung für den Vergleich einer Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin vs. eine Behandlung mit Insulin Glargin / Sulfonylharnstoff / Metformin.

Für die **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** zeigte sich kein Nutzen, Zusatznutzen oder Schaden einer Behandlung mit einem Glitazon. Ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch eine Behandlung mit Pioglitazon / Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Vildagliptin / Metformin ergab sich für **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**. Ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Rosiglitazon im Vergleich zu Insulin Glargin (jeweils mit Sulfonylharnstoff und Metformin) ergab sich für **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**.

Ein Beleg für einen Schaden unter Rosiglitazon liegt für den Vergleich Rosiglitazon vs. Placebo (jeweils mit Metformin bzw. jeweils mit Metformin / Sulfonylharnstoff) hinsichtlich der **Gesamtrate von Ödemen** vor. Für die 2-fach-Therapie ist dieser Schaden in der Gesamtrate von Ödemen nur für eine Dosierung von 8 mg Rosiglitazon belegt.

Ein Hinweis auf einen größeren Schaden unter Glitazontherapie hinsichtlich der Gesamtrate von Ödemen liegt für die folgenden Behandlungsoptionen vor: a.) Pioglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin, b.) Pioglitazon / Humaninsulin vs. Humaninsulin (nur für periphere Ödeme, bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung), c.) Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Therapieoptimierung ohne Pioglitazon, d.) Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Therapieoptimierung mit Glimepirid (nur für periphere Ödeme), e.) Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin und f.) Rosiglitazon vs. Insulin Glargin (jeweils mit Sulfonylharnstoff und Metformin). Zusätzlich lag für den Vergleich zwischen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon und einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon ein Hinweis auf eine erhöhte Rate von **Studienabbrüchen aufgrund von Ödemen** unter Pioglitazon vor.

Für eine größere **Zunahme des Körpergewichts bzw. Body-Mass-Index** unter Pioglitazon bzw. Rosiglitazon lagen Hinweise aus den Vergleichen a.) Pioglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin vs. Placebo / Sulfonylharnstoff / Metformin, b.) Pioglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin, c.) Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin, d.) Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Therapieoptimierung ohne Pioglitazon, e.) Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Therapieoptimierung mit Glimepirid, f.) Rosiglitazon / Metformin vs. Placebo / Metformin, g.) Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Sulfonylharnstoff (bei Patienten mit chronischem Nierenversagen), h.) Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Metformin / Sulfonylharnstoff (mit / ohne Placebo) und i.) Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff vor.

Hinsichtlich **kardialer (schwerwiegender) Ereignisse** fand sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden unter einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff / Metformin.

Ein Hinweis auf einen größeren Schaden ergab sich für **Frakturen** bei Frauen unter Pioglitazon im Rahmen einer Therapieoptimierung im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon. Zusätzlich wurde ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Frakturen für Pioglitazon im Vergleich zu Glimepirid bei einer begleitenden Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin identifiziert.

### ***Abschließender Kommentar***

Der Langzeitnutzen und -schaden der Glitazone im Vergleich zu anderen blutzuckersenkenden Therapien im Rahmen der Zulassung ist generell nicht ausreichend untersucht. Aus einer einzigen größeren Langzeitstudie, der PROactive-Studie, liegen Ergebnisse einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon vor. Auch für dieses untersuchte Therapieschema sind allerdings weitere Studien notwendig.

**Schlüsselwörter:** Metformin, Pioglitazon, Rosiglitazon, Sulfonylharnstoff, Typ-2-Diabetes systematisches Review

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Kurzfassung .....</b>	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>xxiv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>xxviii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>xxx</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung .....</b>	<b>3</b>
<b>3 Projektablauf .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>4</b>
<b>3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht.....</b>	<b>5</b>
<b>4 Methoden.....</b>	<b>8</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....</b>	<b>8</b>
4.1.1 Population.....	8
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	8
4.1.3 Zielgrößen .....	13
4.1.4 Studientypen.....	13
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	14
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien .....	15
<b>4.2 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>15</b>
4.2.1 Literaturrecherche .....	15
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	16
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	17
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien .....	18
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht .....	18
4.2.6 Informationsbewertung .....	18
<b>4.3 Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>21</b>
4.3.1 Charakterisierung der Studien.....	21
4.3.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	21
4.3.3 Meta-Analyse .....	23
4.3.4 Sensitivitätsanalyse .....	24
4.3.5 Subgruppenanalyse.....	24

<b>4.4</b>	<b>Umgang mit Studien mit einer Teilerfüllung einzelner Einschlusskriterien der Nutzenbewertung.....</b>	<b>25</b>
<b>4.5</b>	<b>Umgang mit Studien, die nicht innerhalb des Zulassungsstatus durchgeführt wurden.....</b>	<b>25</b>
<b>4.6</b>	<b>Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....</b>	<b>27</b>
4.6.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	27
4.6.2	Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts.....	27
<b>5</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>28</b>
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche .....	28
5.1.2	Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen .....	31
5.1.3	Studienregister.....	31
5.1.4	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen .....	34
5.1.5	Anfrage an Hersteller von Pioglitazon und Rosiglitazon.....	35
5.1.6	Anfragen an weitere Pharmaunternehmen, die Studien mit einem Glitazon durchgeführt haben.....	41
5.1.7	Anfrage an Autoren.....	41
5.1.8	Weitere Informationsquellen.....	42
5.1.9	Nach Erstellung des Vorberichtes abgeschlossene Studien .....	42
5.1.10	Informationen aus der Anhörung .....	43
5.1.11	Resultierender Studienpool .....	44
<b>5.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien .....</b>	<b>49</b>
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	49
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität .....	97
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse zu Therapiezielen.....</b>	<b>107</b>
5.3.1	Folgekomplikationen und Mortalität.....	109
5.3.2	Krankenhausaufenthalte .....	124
5.3.3	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik.....	126
5.3.4	Blutzuckereinstellung (HbA1c) und Hypoglykämien.....	126
5.3.4.1	Ausmaß der Blutzuckereinstellung .....	127
5.3.4.2	Hypoglykämien .....	141
5.3.4.3	Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und Hypoglykämien .....	159
5.3.5	Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	164

5.3.5.1	Generelle unerwünschte Ereignisse .....	165
5.3.5.2	Ödeme .....	173
5.3.5.3	Körpergewicht und BMI .....	181
5.3.5.4	Kardiale unerwünschte Ereignisse .....	198
5.3.5.5	Frakturen .....	204
5.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	204
5.3.7	Therapiezufriedenheit.....	213
<b>5.4</b>	<b>Sensitivitätsanalysen .....</b>	<b>218</b>
<b>5.5</b>	<b>Subgruppenanalysen.....</b>	<b>218</b>
<b>5.6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>218</b>
5.6.1	Interpretation der Landkarte der Beleglage für Glitazone .....	237
<b>6</b>	<b>Diskussion und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht .....</b>	<b>244</b>
<b>6.1</b>	<b>Relevante Studien und deren (Publikations-)Qualität.....</b>	<b>244</b>
<b>6.2</b>	<b>Ergebnisse der PROactive-Studie.....</b>	<b>245</b>
<b>6.3</b>	<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....</b>	<b>248</b>
<b>6.4</b>	<b>Herzinsuffizienzen unter Glitazontherapie.....</b>	<b>249</b>
<b>6.5</b>	<b>Glitazone und Niereninsuffizienz.....</b>	<b>250</b>
<b>6.6</b>	<b>Bewertung der Ergebnisse aus Interaktionstests im Rahmen der Nutzenbewertung .....</b>	<b>252</b>
<b>6.7</b>	<b>Ödeme, Gewichtszunahme und Frakturen.....</b>	<b>253</b>
<b>6.8</b>	<b>Schlaganfallrisiko unter Rosiglitazon.....</b>	<b>255</b>
<b>6.9</b>	<b>Hypoglykämien und langfristige Blutzuckersenkung.....</b>	<b>255</b>
<b>6.10</b>	<b>Verzerrungsanfälligkeit von Hypoglykämien in offenen Studien.....</b>	<b>256</b>
<b>6.11</b>	<b>Hypoglykämieempfinden als Therapiezufriedenheit.....</b>	<b>258</b>
<b>6.12</b>	<b>Nachhaltige Wirksamkeit von Glitazonen im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen.....</b>	<b>258</b>
<b>6.13</b>	<b>Inkonsistenzen bei der Anwendung der Indikation NYHA I – IV bei der Studienauswahl.....</b>	<b>259</b>
<b>6.14</b>	<b>Unerwünschte Ereignisse der Vergleichsmedikationen.....</b>	<b>259</b>
<b>6.15</b>	<b>Komedikation unter Glitazonen .....</b>	<b>260</b>
<b>6.16</b>	<b>Studien die zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch nicht abgeschlossen sind .....</b>	<b>260</b>
<b>6.17</b>	<b>Ergebnisse von Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Einfluss auf die Nutzenbewertung .....</b>	<b>262</b>
<b>6.18</b>	<b>Unzureichende Untersuchung der Glitazone im Rahmen der Zulassung .....</b>	<b>263</b>

6.19	Studien, die nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.....	264
7	Fazit .....	268
8	Liste der eingeschlossenen Studien.....	271
8.1	Pioglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin.....	271
8.2	Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin .....	271
8.3	Pioglitazon / Metformin/ Sulfonylharnstoff vs. Placebo/Sulfonylharnstoff / Metformin.....	272
8.4	Pioglitazon/Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30 .....	272
8.5	Pioglitazon mit Therapieoptimierung vs. Placebo mit Therapieoptimierung .....	272
8.6	Pioglitazon mit Therapieoptimierung vs. Glimepirid mit Therapieoptimierung .....	273
8.7	Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo/Sulfonylharnstoff.....	274
8.8	Rosiglitazon / Metformin vs. Placebo / Metformin .....	274
8.9	Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin.....	276
8.10	Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin vs. Placebo/Sulfonylharnstoff/ Metformin.....	277
8.11	Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin .....	277
8.12	Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin vs. Insulin Glargin/Sulfonylharnstoff/ Metformin.....	278
8.13	Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin vs. NPH- Insulin/Sulfonylharnstoff/ Metformin .....	278
9	Literatur .....	279
	Anhang A: Suchstrategien.....	299
	a) The Cochrane Library (Wiley).....	299
	b) MEDLINE, EMBASE, BIOSIS (OVID).....	300
	c) MEDLINE (PubMed) .....	302
	d) CCMed (DIMDI) .....	302
	e) Verlagsdatenbanken .....	303
	Anhang B: Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen .....	304
	Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten.....	340
	Anhang D: Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen.....	343

<b>Anhang E: Liste der Studien, bei denen die Patienten außerhalb des Zulassungsstatus behandelt wurden bzw. bei denen unklar ist, ob die Patienten entsprechend der Zulassung behandelt wurden .....</b>	<b>350</b>
<b>Anhang F: Informationen zu laufenden Studien.....</b>	<b>356</b>
<b>Anhang G: Informationen zu abgebrochenen Studien.....</b>	<b>357</b>
<b>Anhang H: Weitere Daten zur Mortalität (Gesamt, kardial und zerebral) .....</b>	<b>359</b>
<b>Anhang I: Charakteristika und Ergebnisse von Studien, deren Anwendbarkeit auf eindeutig gemäß der Zulassung behandelte Patienten unklar ist.....</b>	<b>362</b>
<b>Anhang I (1): Identifizierung und Charakterisierung von Studien mit unklarer Anwendbarkeit .....</b>	<b>362</b>
<b>Anhang I (2): Ergebnisse zu Therapiezielen in Studien mit unklarer Anwendbarkeit</b>	<b>411</b>
<b>Anhang I (3): Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit unklarer Anwendbarkeit .....</b>	<b>490</b>
<b>Anhang I (4): Publikationen zu den bewerteten Studien mit unklarer Anwendbarkeit .....</b>	<b>508</b>
<b>Anhang J: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und Reviewer .....</b>	<b>514</b>



**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Angaben aus der Fachinformation zum Zulassungsstatus von Pioglitazon .....	9
Tabelle 2: Angaben aus der Fachinformation zum Zulassungsstatus von Rosiglitazon .....	10
Tabelle 3: Kriterien für die Behandlung mit Glitazonen.....	11
Tabelle 4: Ein- / Ausschlusskriterien .....	15
Tabelle 5: Zielgrößen und deren Operationalisierung.....	22
Tabelle 6: Studienpool zu Pioglitazon .....	47
Tabelle 7: Studienpool zu Rosiglitazon .....	48
Tabelle 8: Antidiabetische Medikation vor Studienbeginn und am Ende der PROactive-Studie .....	52
Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht.....	57
Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten.....	66
Tabelle 11: Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien.....	78
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation.....	89
Tabelle 13: Studien- und Publikationsqualität .....	101
Tabelle 14: Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien.....	108
Tabelle 15: Ergebnisse der PROactive-Studie: Primärer Endpunkt.....	110
Tabelle 16: Ergebnisse der PROactive-Studie: Primärer Endpunkt nach Subgruppen.....	112
Tabelle 17: Ergebnisse der PROactive-Studie: Einzelkomponenten des primären Endpunktes .....	116
Tabelle 18: Ergebnisse der PROactive-Studie: Kardiovaskuläre Mortalität und weitere kombinierte Endpunkte .....	118
Tabelle 19: Ergebnisse der PROactive-Studie: Todesursachen .....	119
Tabelle 20: Ergebnisse der PROactive-Studie: Transiente ischämische Attacken .....	119
Tabelle 21: Ergebnisse der PROactive-Studie: Patienten mit / ohne Schlaganfall in der Anamnese .....	120
Tabelle 22: Ergebnisse der PROactive-Studie: Patienten mit / ohne Myokardinfarkt in der Anamnese .....	121
Tabelle 23: Ergebnisse der PROactive-Studie: Retinale Fotokoagulation.....	122
Tabelle 24: Kardiovaskuläre Ereignisse (PERISCOPE-Studie) .....	123

Tabelle 25: Ergebnisse der PROactive-Studie: Krankenhausaufenthalte .....	124
Tabelle 26: Krankenhausaufenthalte .....	125
Tabelle 27: HbA1c % Endpunktwerte, Veränderungen und Gruppenunterschiede.....	133
Tabelle 28: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“ .....	141
Tabelle 29: Rate schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien .....	148
Tabelle 30: Hypoglykämien .....	151
Tabelle 31: Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und Hypoglykämien (nur Studien mit Daten) .....	160
Tabelle 32: Unerwünschte Ereignisse .....	165
Tabelle 33: Ödeme (unerwünschte Ereignisse).....	174
Tabelle 34: Körpergewicht (kg) .....	182
Tabelle 35: BMI (kg/m <sup>2</sup> ) .....	189
Tabelle 36: Kardiale unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Kodierung .....	199
Tabelle 37: Herzinsuffizienz .....	203
Tabelle 38: Frakturen bei Frauen in der PROactive-Studie .....	204
Tabelle 39: Allgemeine Beschreibung des Instrumentes HUI 3 zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	205
Tabelle 40: Allgemeine Beschreibung des Instrumentes HRQOL 40-Items zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	206
Tabelle 41: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.....	207
Tabelle 42: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HUI 3).....	209
Tabelle 43: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL 40-Items).....	210
Tabelle 44: Allgemeine Beschreibung der in der Studie verwendeten Instrumente zur Behandlungszufriedenheit .....	214
Tabelle 45: Übersicht über die für die Bewertung der Studie wichtigen Kriterien zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit mittels DTSQ <sub>s+c</sub> .....	215
Tabelle 46: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit .....	216
Tabelle 47: Landkarte der Beleglage für Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen .....	232
Tabelle 48: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktivkontrolliert) .....	364

Tabelle 49: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktivkontrollierte Studien) .....	380
Tabelle 50: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien .....	392
Tabelle 51: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien .....	401
Tabelle 52: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Klinische Endpunkte – Mazzone (2006) .....	412
Tabelle 53: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Krankenhausaufenthalte – ADOPT-Studie .....	413
Tabelle 54: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Ereignisraten pro 1000 Patiententage Rosenstock (2006) .....	414
Tabelle 55: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Krankenhausaufenthalte – Rosenstock (2006) .....	414
Tabelle 56: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c % .....	417
Tabelle 57: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesamthypoglykämierate .....	430
Tabelle 58: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gemeinsame Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien (nur Studien mit Daten zu mindestens HbA1c oder Hypoglykämien) .....	437
Tabelle 59: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Unerwünschte Ereignisse .....	444
Tabelle 60: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz) .....	455
Tabelle 61: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Kardiovaskuläre Ereignisse – ADOPT- Studie (Kahn 2006) .....	467
Tabelle 62: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Frakturen in der ADOPT-Studie .....	468
Tabelle 63: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg) .....	469
Tabelle 64: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – BMI (kg/m <sup>2</sup> ) .....	481
Tabelle 65: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Therapiezufriedenheit .....	485
Tabelle 66: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesundheitsbezogene Lebensqualität ...	487
Tabelle 67: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Pioglitazon .....	490
Tabelle 68: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Rosiglitazon .....	493

Tabelle 69: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für den Vergleich Pioglitazon vs. Rosiglitazon .....	498
--	-----

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche einschließlich des Selektionsprozesses im Detail .....	30
Abbildung 2: Zusammenfassung des Selektionsprozesses der bibliografischen Literaturrecherche.....	31
Abbildung 3: Studienpool zur Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus .....	46
Abbildung 4: Meta-Analyse des HbA1c, Rosiglitazon 4 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin.....	129
Abbildung 5: Meta-Analyse des HbA1c, Rosiglitazon 8 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin.....	130
Abbildung 6: Meta-Analyse von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, Rosiglitazon 4 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin.....	157
Abbildung 7: Meta-Analyse von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, Rosiglitazon 8 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin.....	157
Abbildung 8: Meta-Analyse von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Rosiglitazon 4 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin.....	169
Abbildung 9: Meta-Analyse von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Rosiglitazon 8 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin.....	170
Abbildung 10: Meta-Analyse von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Rosiglitazon 4 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin.....	170
Abbildung 11: Meta-Analyse von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Rosiglitazon 8 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin.....	170
Abbildung 12: Meta-Analyse von Patienten mit Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses, Rosiglitazon 4 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin .....	171
Abbildung 13: Meta-Analyse von Patienten mit Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses, Rosiglitazon 8 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin .....	171
Abbildung 14: Meta-Analyse von Patienten mit Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses in der 3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff – Rosiglitazon vs. Insulin Glargin .....	172
Abbildung 15: Meta-Analyse von Patienten mit Ödem, Rosiglitazon 4 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin.....	179
Abbildung 16: Meta-Analyse von Patienten mit Ödem, Rosiglitazon 8 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin.....	180

Abbildung 17: Meta-Analyse Gewicht (kg), Differenz zum Ausgangswert, Rosiglitazon 4 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin.....	196
Abbildung 18: Meta-Analyse Gewicht (kg), Differenz zum Ausgangswert, Rosiglitazon 8 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin.....	197
Abbildung 19: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Identifizierung der Studien .....	362
Abbildung 20: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Monotherapie mit Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff.....	440
Abbildung 21: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Monotherapie mit Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff (relatives Risiko) .....	441
Abbildung 22: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Monotherapie mit Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff (Risikodifferenz).....	441
Abbildung 23: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff (Titration) .....	442
Abbildung 24: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff (Titration) .....	442
Abbildung 25: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für die Gesamtrate peripherer Ödeme in der Monotherapie mit Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff.....	452
Abbildung 26: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für Studienabbrüche wegen Ödemen unter Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff (Titration) .....	452
Abbildung 27: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse unter Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoffmonotherapie .....	453
Abbildung 28: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für kardiale Ischämien unter Rosiglitazon / Metformin vs. Metformin (Titration).....	454
Abbildung 29: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für Herzinsuffizienzen unter Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff (Titration) .....	454

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACEI	Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitor
ADA	American Diabetes Association
ADOPT	A Diabetes Outcome Progression Trial
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Analyse der Kovarianz
ARB	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
ARHQ	Agency for Health Research and Quality
AST	Aspartat-Aminotransferase
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BARI 2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
Bid	zweimal täglich
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bristol-Myers Squibb
BZ	Blutzucker
CHF	Chronische Herzinsuffizienz
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DSC-R	Diabetes Symptom Checklist revised
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
DTSQs	Statusversion des DTSQ
DTSQc	Veränderungsversion des DTSQ
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FPG	Fasting Plasma Glucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
Glib	Glibenclamid
Glic	Gliclazid

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Glip.	Glipizid
Glim.	Glimepirid
GSK	Glaxo Smith Kline
Hb.	Hämoglobin
HbA1c	Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins (im Folgenden als „% HbA1c“ angegeben)
HDL	High-Density Lipoprotein
HRQOL	Health Related Quality of Life
HTA	Health Technology Assessment
HUI 3	Health Utility Index Mark 3
I <sup>2</sup>	Heterogenitätsmaß im Rahmen einer Meta-Analyse
ICH E2	International Conference on Harmonisation Topic E2
IFPMA	International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations
Ins.	Insulin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Units
i. v.	intravenös
K	Kontrolle
k. A.	keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low-Density Lipoprotein
LOCF	Last Observation Carried Forward
m	männlich
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Met	Metformin
MI	Myokardinfarkt
MID	Minimal Important Difference
MW	Mittelwert
MWD	Mittelwert der Differenz
NDDG	National Diabetes Data Group



<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
n. s.	nicht signifikant
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orale Antidiabetika
o. d.	einmal täglich
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane Koronarintervention
PTCA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
Pio	Pioglitazon
Plac	Placebo
PPAR- $\gamma$	Peroxisomal proliferator activated receptor gamma
PROactive	PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events
RCT	Randomised Controlled Trial
Rosi	Rosiglitazon
RR	relatives Risiko
SD	Standard deviation, Standardabweichung
SE	Standard error, Standardfehler
SF36	Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey
SH	Sulfonylharnstoff
STEMI	ST-Elevations-Myokardinfarkt
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIA	Transiente ischämische Attacken
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
TZD	Thiazolidindione
UE	Unerwünschtes Ereignis
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
Vilda	Vildagliptin
VO <sub>2max</sub>	maximale Sauerstoffaufnahme
W	Wochen
w	weiblich

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
WHO	World Health Organization
WMD	gewichtete Mittelwertdifferenz

## 1 Hintergrund

Glitazone (PPAR- $\gamma$ -Liganden) sind selektive Agonisten des PPAR- $\gamma$ -Rezeptors (*peroxisomal proliferator activated receptor gamma*) und gehören zur Klasse der Thiazolidindione. Sie wirken blutzuckersenkend durch eine Erhöhung der Insulinsensitivität im Fettgewebe, in der Skelettmuskulatur und in der Leber. Zurzeit sind in Deutschland folgende Wirkstoffe aus der Wirkstoffgruppe der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen und damit Gegenstand der Untersuchung:

- Pioglitazon
- Rosiglitazon

Allerdings unterliegt diese Zulassung einigen Einschränkungen, da die Glitazone nicht als Medikament erster Wahl eingestuft wurden. In der Monotherapie ist die Anwendung der Glitazone nur indiziert bei Patienten, die eine Metforminkontraindikation bzw. -unverträglichkeit aufweisen. In der Kombinationstherapie sollten Glitazone nur eingesetzt werden, wenn der Blutzucker in der Monotherapie mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff unzureichend eingestellt ist. Die 3-fach-Therapie mit einem Glitazon ist nur indiziert, wenn die Patienten mit einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff ihre Blutzuckerziele nicht erreichen.

Neben der Blutzuckersenkung haben Glitazone andere Effekte, z. B. auf die Blutfettwerte und die Endothelfunktion sowie auf Entzündungsparameter und Parameter der Blutgerinnung [1-6]. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben im Vergleich zu Menschen ohne Diabetes ein deutlich erhöhtes Risiko, eine schwerwiegende Gefäßkomplikation wie z. B. einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu erleiden [7,8]. Die oben beschriebenen zusätzlichen Effekte der Glitazone sind daher gerade bei dieser Patientengruppe möglicherweise von besonderem Nutzen [9]. Ob und inwieweit dies bezogen auf die Prävention schwerwiegender kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse, aber auch anderer Diabetes-Folgekomplikationen der Fall ist, ist jedoch zunächst unklar. Dies gilt insbesondere deshalb, weil aus epidemiologischen Untersuchungen zwar bekannt ist, dass das Risiko, eine der zuvor beschriebenen Komplikationen zu erleiden, von der Höhe der Blutzuckerkonzentrationen abhängig ist: Je höher der mittlere Blutzuckerwert über einen längeren Zeitraum liegt, umso höher ist das Risiko [10]. Dies bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass die Senkung erhöhter Blutzuckerwerte auch zu einer Senkung des Risikos für Diabetes-Folgekomplikationen führt. Unterschiedliche medikamentöse Strategien zur Blutzuckersenkung haben in der Vergangenheit diesbezüglich zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt: von einer Risikosenkung hinsichtlich mikrovaskulärer Komplikationen bei deutlicher Blutzuckersenkung [11] über eine deutliche Risikominderung bzgl. makrovaskulärer Ereignisse trotz fehlender Blutzuckerunterschiede zwischen den Therapiearmen [12] bis hin zu einer numerischen [13] oder sogar statistisch signifikanten [12] Risikosteigerung in Bezug auf makrovaskuläre Komplikationen bei stärkerer Blutzuckersenkung. Im Februar 2008 wurde ein

Studienarm der ACCORD-Studie mit intensiver Therapie und dem Ziel einer HbA1c-Senkung auf  $< 6\%$  abgebrochen, da vermehrt Todesfälle auftraten [14]. Derart unterschiedliche Ergebnisse bezogen auf patientenrelevante Endpunkte lassen auf substanzspezifische nützliche und schädliche Effekte schließen. Der Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte lässt sich aus dem Ausmaß der Blutzuckersenkung allein daher nicht direkt ableiten, sondern muss für die einzelnen Substanzen in entsprechenden Studien individuell geprüft werden.

Darüber hinaus ist ein wesentliches Therapieziel, generell eine möglichst hohe Qualität der blutzuckersenkenden Therapie zu erreichen, z. B. durch die Verringerung der Häufigkeit, des Ausmaßes und der Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen einschließlich Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme, durch eine Besserung hyperglykämiebezogener Symptome oder eine generelle Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität.

Zur Nutzenbewertung ist neben der Darstellung der erwünschten Effekte der einzelnen Wirkstoffe auch die Darstellung der unerwünschten Effekte erforderlich. Dies gilt sowohl für das durch die Blutzuckersenkung erhöhte Risiko für Hypoglykämien als auch für unerwünschte Ereignisse, die nicht zwangsläufig mit dem erwünschten Effekt der Blutzuckersenkung verknüpft sind.

Bei den Glitazonen sind hierbei besonders Ödeme und damit ein möglicherweise erhöhtes Risiko einer Herzinsuffizienz [15] zu berücksichtigen. Weiterhin wird für Rosiglitazon ein erhöhtes Risiko einer Myokardischämie im Vergleich zu Placebo, Metformin oder Sulfonylharnstoff diskutiert [16,17]. Zusätzlich zeigten Studien [18-20] ein erhöhtes Frakturrisiko unter Glitazontherapie. Zugrundeliegende Studien und Meta-Analysen [15,21] schließen allerdings Typ-2-Diabetiker ein, die nicht entsprechend der in Deutschland gültigen Zulassung behandelt wurden (z. B. Kombination von Rosiglitazon mit Insulin), oder Patienten mit einer bestehenden Kontraindikation (Herzinsuffizienz). Der potenzielle Schaden und Nutzen einer Glitazontherapie wird in diesen Analysen möglicherweise falsch eingeschätzt. Es ist in diesem Kontext besonders wichtig, eine Nutzenbewertung im Rahmen der in Deutschland gültigen Zulassung vorzunehmen, um eine relevante Nutzen-Schaden-Abwägung durchführen zu können.

## **2 Ziele der Untersuchung**

Ziele der vorliegenden Untersuchung waren

- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon vs. Placebo,
- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon vs. eine andere blutzuckersenkende medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung und
- die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon und Rosiglitazon untereinander,

jeweils

- als alleinige Behandlung oder in Kombination mit einer sonstigen blutzuckersenkenden Therapie und
- bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Rahmen der gültigen Zulassungskriterien hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele.

Die Nutzenbewertung beruht auf der Gegenüberstellung von erwünschten und unerwünschten Effekten der jeweiligen Substanzen.

### 3 Projektablauf

#### 3.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der Nutzenbewertung verschiedener in Deutschland zugelassener oraler Antidiabetika zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 beauftragt. Darunter fällt auch die Nutzenbewertung von Glitazonen. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA vorab auf Grundlage eines Auftragsentwurfs am 02.02.2005.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Ein erster Berichtsplan (Version 1.0) wurde am 20.05.2005 publiziert und am 04.08.2005, am 04.10.2006 und am 10.03.2007 durch Amendments ergänzt. Zum Berichtsplan (inkl. der 3 Amendments) konnten bis zum 12.04.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Ergänzend fand am 18.07.2007 eine Erörterung zum Berichtsplan statt. Die Stellungnahmen und das Protokoll der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht [22]. Im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren wurde ein überarbeiteter Berichtsplan (Version 2.0 vom 24.10.2007) publiziert [23].

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht, wurde am 16.06.2008 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 14.07.2008 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen, abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 19.08.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wurde zusätzlich einem externen Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA im Internet veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „*Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht*“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht im Internet bereitgestellt.

### 3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht

- In Abschnitt 4.3.5 (Subgruppenanalysen) wurde eine ergänzende Erklärung zur Anwendung des Interaktionstests im Rahmen von Subgruppenanalysen eingefügt.
- In Anhang I wurde bei den durchgeführten Meta-Analysen für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff in der Monotherapie (Abbildung 20) und für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse unter Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoffmonotherapie (Abbildung 27) ein Effektschätzer angegeben. Aufgrund einer mittleren bis hohen Heterogenität ( $I^2 = 55\%$  bzw.  $65\%$ ) wurde auf die Angabe eines Effektschätzers im Abschlussbericht verzichtet.
- Am 23.09.2008 wurde eine Nachrecherche in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE (Ovid) für den Zeitraum Oktober 2007 bis September 2008 durchgeführt. Weiterhin wurde am 14.10.2008 ein Abgleich der im Vorbericht noch als laufend identifizierten Studien vorgenommen (siehe Abschnitt 5.1.9). Bei der Aktualisierung wurden nur publizierte Studien berücksichtigt. Die Ergebnisse der durchgeführten Recherchen wurden in den Abschlussbericht eingearbeitet. Insgesamt wurden 3 neue Studien identifiziert und in die Nutzenbewertung aufgenommen (Bolli 2008, Kadoglou 2008 und Khanolkar 2008; siehe Abschnitt 5.1.11). Bei dieser Aktualisierung wurden nur publizierte Studien berücksichtigt.
- Anhang F mit den aufgeführten laufenden Studien wurde aktualisiert und mit den in der Literaturrecherche identifizierten laufenden Studien aus Anhang B zusammengefasst, um eine bessere Übersicht zu gewährleisten. Ebenfalls aktualisiert wurde Anhang G mit der Auflistung abgebrochener Studien.
- Bereits im Vorbericht wurde dargestellt, dass die PERISCOPE-Studie (01-01-TL-OPI-516) nach Vorlage des Studienberichtes in die Nutzenbewertung einfließen würde. Der Bericht wurde am 01.07.2008 von der Firma Takeda zugesendet und die Studie in den Abschlussbericht eingefügt.
- Der Studienbericht zur Studie AD4833/CCT-100 wurde dem IQWiG am 01.07.2008 von der Firma Takeda zugesendet. Im Vorbericht wurde diese Studie als laufende Studie identifiziert. Anhand der Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung wurde auf Basis des Studienberichtes überprüft, ob diese Studie relevant ist. Da es sich um eine Studie mit japanischen Patienten mit Typ-2-Diabetes handelt, die mit Pioglitazon und Metformin vs. Metformin behandelte wurden und dabei nur eine submaximale Dosierung von Metformin bis 750 mg erlaubt war (dies entsprach der Zulassung von Metformin in Japan), wurde diese Studie als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft. Die Basischarakteristika dieser Studie werden in Anhang I unter den Studien mit „unklarer Anwendbarkeit“ dargestellt.

- Die Kurzusammenfassung der Studie AVM100264 wurde aus Anhang D entfernt, da diese Studie mittlerweile publiziert wurde (Hamann et al. 2008).
- In Abschnitt 5.3.4 wurde das Zitat von Colquitt durch 2 Zitate zur UKPDS- bzw. ADVANCE-Studie ersetzt, da es inhaltlich nicht korrekt war.
- Die Bewertung der Hypoglykämien in Studien mit einem offenen Design wurde überarbeitet (siehe Abschnitt 4.6.2 und Abschnitt 5.3.4).
- Bezüglich der Studie Vinik 2007 wurde bei der Untersuchung zur Lebensqualität im Vorbericht darauf hingewiesen, dass für den Parameter „*Fatigue distress*“ zu Beginn der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen vorlag. Dieser Hinweis wurde entfernt, da statistische Tests auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bei Studienbeginn in randomisierten kontrollierten Studien keine Aussagekraft besitzen (siehe Abschnitt 5.3.6).
- Die Beschreibung der Studie von Kadoglou 2007 wurde ergänzt um den Hinweis, welche sportlichen Übungen durchgeführt wurden (siehe Abschnitt 5.2.1).

Durch die Stellungnahmen und die wissenschaftliche Erörterung ergaben sich im Abschlussbericht folgende Änderungen im Vergleich zum Vorbericht:

- In Kapitel 1 („Hintergrund“) wurde ein Zitat zu den vorläufigen Ergebnissen der ACCORD-Studie aus der Ärzte Zeitung vom 08.02.2008, in dem über eine erhöhte Rate an Todesfällen unter einer intensiven Diabetes-Therapie berichtet wurde, ausgetauscht gegen das Zitat der ACCORD-Studie aus dem *New England Journal of Medicine*. Damit wird es dem Leser ermöglicht, auf die Primärquelle der dargestellten Information zurückzugreifen.
- Auf Seite 136 des Vorberichtes wurde die Angabe gemacht, dass unter einer 2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin (AD-4833/EC410 und Umpierrez 2006) die Rate von Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien statistisch signifikant höher als unter Sulfonylharnstoff und Metformin war. Tatsächlich war sie jedoch in beiden Studien statistisch signifikant niedriger. Diese falsche Angabe wurde korrigiert.
- In Abschnitt 5.3.4 wird durch den Zusatz „gemeinsame Betrachtung der Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung, die als fazitrelevanter Aspekt in die Nutzenbewertung einfließen“ hervorgehoben, dass die gemeinsame Betrachtung der Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung relevant für die Nutzenbewertung ist, nicht aber der Einfluss einer Behandlung auf die einzelnen Komponenten dieser Bewertung allein. Entsprechend dienen die Ergebnisse der HbA1c-Änderungen (Tabelle 27) nur als Hilfsmaß und stellen für sich selber keinen patientenrelevanten Endpunkt dar. Aus diesem Grunde wurde auch in Abschnitt 5.6 bei der Zusammenfassung der Ergebnisse ein Abschnitt zur „gemeinsamen Betrachtung von



langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien“ eingefügt, hingegen die Einzelbewertungen zum „Ausmaß der Blutzuckersenkung“ und „schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien“ hingegen wurden entfernt.

- In der Zusammenfassung der Ergebnisse für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen (Abschnitt 5.6) wurde die Darstellung der Ergebnisse für Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt in der Krankengeschichte zeigten, geändert, da es hier zu Missverständnissen bei der Ergebnisinterpretation kam.
- Die Ergebnisse zu den Änderungen im Körpergewicht bzw. BMI unter einer Behandlung mit Glitazonen wurden im Vorbericht als Schaden bzw. größerer Schaden dargestellt. Im Abschlussbericht werden die Änderungen im Körpergewicht unter Glitazonbehandlung weiterhin als unerwünschtes Ereignis eingestuft, jedoch als größere Gewichtszunahme und nicht als Schaden beschrieben (siehe dazu Abschnitt 6.7), da unklar ist, inwieweit die beobachteten Körpergewichtsänderungen relevant sind.
- Im Fazit (siehe Kapitel 7) wurde vermerkt, welche Ergebnisse besonders relevant für Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung bzw. chronischem Nierenversagen sind.
- In Anhang I wurde für die ADOPT-Studie ein Hinweis eingefügt, dass die Beobachtungs- und die Behandlungszeit der Patienten unter Glibenclamid kürzer waren als unter Rosiglitazon, was die Aussagekraft der Ergebnisse zu schwerwiegenden kardiovaskulären Erkrankungen (inkl. Herzinsuffizienzen) zumindest teilweise einschränkt.

## **4 Methoden**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

#### **4.1.1 Population**

Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe, z. B. nach Definition der WHO [24].

#### **4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

Die zu prüfende Intervention stellte jeweils das Glitazon (Pioglitazon oder Rosiglitazon) dar. Als Vergleichsbehandlung galt jegliche andere blutzuckersenkende Behandlung, medikamentös oder nichtmedikamentös, sowie eine Placebogabe. Im Falle der vergleichenden Nutzenbewertung der beiden Glitazone untereinander stellte Pioglitazon die zu prüfende Intervention und Rosiglitazon die Vergleichsbehandlung dar.

Im Falle einer Kombinationsbehandlung aus der Prüfintervention und einer anderen blutzuckersenkenden Behandlung (z. B. Pioglitazon kombiniert mit Insulin) musste diese zusätzliche blutzuckersenkende Behandlung (Insulin) auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung (z. B. Metformin kombiniert mit Insulin) und in Deutschland zugelassen und verfügbar sein.

Die Nutzenbewertung von Pioglitazon und Rosiglitazon erfolgte gemäß Auftrag des G-BA im Rahmen ihres Zulassungsstatus. Im Folgenden werden relevante Angaben aus den entsprechenden Fachinformationen (Pioglitazon: Stand August 2007 [25]; Rosiglitazon: Stand März 2008 [26]) aufgeführt, die bei der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden.

Tabelle 1: Angaben aus der Fachinformation zum Zulassungsstatus von Pioglitazon

**Anwendungsgebiete**

**Pioglitazon** ist angezeigt zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus:

als **Monotherapie**

- bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist;

als **orale 2-fach-Kombinationstherapie** zusammen mit

- Metformin bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist;
- einem Sulfonylharnstoff nur bei Patienten mit Metforminunverträglichkeit oder Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist, und deren Blutzucker trotz einer Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist;

als **orale 3-fach-Kombinationstherapie** zusammen mit

- Metformin und einem Sulfonylharnstoff bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die trotz einer oralen 2-fach-Kombinationstherapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen.

Pioglitazon ist auch angezeigt für die **Kombination mit Insulin** bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus, deren Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und bei denen Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

**Dosierung, Art und Dauer der Behandlung**

Pioglitazon-Tabletten werden einmal täglich mit oder ohne Mahlzeit (15 – 45 mg) eingenommen.

Pioglitazon darf bei Dialysepatienten nicht angewendet werden.

**Gegenanzeigen**

Pioglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I – IV)
- Eingeschränkter Leberfunktion
- Diabetischer Ketoazidose

[NYHA]: New York Heart Association

Tabelle 2: Angaben aus der Fachinformation zum Zulassungsstatus von Rosiglitazon

**Anwendungsgebiete**

**Rosiglitazon** ist angezeigt zur Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus:

als **Monotherapie**

- bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), die durch Diät und Bewegung unzureichend eingestellt sind und für die Metformin wegen Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist;

als **orale 2-fach-Kombinationstherapie** zusammen mit

- Metformin bei Patienten (insbesondere bei übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist;
- Sulfonylharnstoffen nur bei Patienten mit Metforminunverträglichkeit oder Patienten, bei denen Metformin kontraindiziert ist und deren Blutzucker trotz einer oralen Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen unzureichend eingestellt ist;

als **orale 3-fach-Kombinationstherapie** zusammen mit

- Metformin und Sulfonylharnstoffen bei Patienten (insbesondere übergewichtigen Patienten), deren Blutzucker trotz einer oralen 2-fach-Kombinationstherapie unzureichend eingestellt ist.

**Dosierung, Art und Dauer der Behandlung**

Rosiglitazon kann in 1 oder 2 Dosen mit oder ohne Nahrung (4 – 8 mg) eingenommen werden.

**Gegenanzeigen**

Rosiglitazon ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Herzinsuffizienz oder Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I – IV)
- Leberfunktionsstörungen
- diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma
- akutem Koronarsyndrom (instabiler Angina oder NSTEMI und STEMI)

[NSTEMI]: Nicht-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt [NYHA]: New York Heart Association [STEMI]: ST-Elevations-Myokardinfarkt

Tabelle 3: Kriterien für die Behandlung mit Glitazonen

Behandlung in der Interventionsgruppe	Aufnahme in die Nutzenbewertung möglich	Voraussetzung für Aufnahme in die Nutzenbewertung
Pioglitazon / Rosiglitazon (Monotherapie)	ja	- Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation und - Blutzucker mit Diät und Bewegung unzureichend eingestellt
Pioglitazon / Rosiglitazon + Metformin	ja	- Blutzucker in der Monotherapie mit maximal verträglicher Metformindosis unzureichend eingestellt
Pioglitazon / Rosiglitazon + Sulfonylharnstoff	ja	- Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation und - Blutzucker in der Monotherapie mit Sulfonylharnstoff unzureichend eingestellt
Pioglitazon / Rosiglitazon + Metformin + Sulfonylharnstoff	ja	- Blutzucker trotz einer oralen 2-fach-Kombinationstherapie unzureichend eingestellt
Pioglitazon + Insulin	ja	- Blutzucker mit Insulin unzureichend eingestellt und Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder unverträglichkeit nicht geeignet
Rosiglitazon + Insulin	nein, nicht zugelassen	—
Pioglitazon / Rosiglitazon + $\geq 2$ andere orale Antidiabetika außer Metformin + Sulfonylharnstoff	nein, nicht zugelassen	—

Das Vorliegen einer Metforminunverträglichkeit bzw. -kontraindikation ist gemäß der Zulassung eine notwendige Voraussetzung für den Einsatz von Glitazonen in der Monotherapie sowie bei einer Kombinationsbehandlung mit Sulfonylharnstoffen (2-fach-Kombinationstherapie). Hieraus lassen sich 3 Komplexe ableiten, die bei Studien mit Glitazonen vor dem Einschluss in die Nutzenbewertung überprüft wurden:

1. Einschluss von Patienten nur bei Metforminunverträglichkeit bzw. -kontraindikation (im Falle einer Monotherapie und bei Kombination mit Sulfonylharnstoffen)

2. Einschluss von Patienten mit unzureichender Blutzuckereinstellung (bei allen Studien, jeweils unterschiedliche Vorbehandlung [siehe Tabelle 3])
3. Einschluss von Patienten, die mit einer maximal verträglichen Dosierung von Metformin bzw. Sulfonylharnstoff behandelt wurden (im Falle einer oralen 2-fach-Kombinationstherapie)

Der Komplex „Metforminunverträglichkeit bzw. -kontraindikation“ wurde dabei wie folgt geprüft:

- Von einer Metforminunverträglichkeit wurde ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war.
- Von einer Metforminkontraindikation wurde ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war oder wenn Patienten mit renaler, hepatischer, kardialer und / oder respiratorischer Insuffizienz explizit in die jeweilige Studie eingeschlossen wurden. Dies leitet sich aus den in der Fachinformation für Metformin<sup>2</sup> beschriebenen „chronischen“ Kontraindikationen ab.

Der Komplex „unzureichende Blutzuckereinstellung“ wurde wie folgt geprüft:

Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wurde ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war oder wenn für den HbA<sub>1c</sub>-Wert (als Maß der langfristigen Blutzuckereinstellung) eine außerhalb des Normbereichs liegende untere Grenze für den Einschluss vorgegeben war (z. B. > 7,5 %).

Der Komplex „maximal verträgliche Dosierung“ wurde wie folgt geprüft:

Von einer maximal verträglichen Dosierung wurde ausgegangen, es sei denn, in die Studien wurden explizit nur Patienten mit geringen Dosierungen eingeschlossen, Patienten mit maximal tolerierbaren oder hohen Dosierungen waren ausgeschlossen oder im Rahmen der Studie erfolgte eine Titrierung auf eine höhere Dosierung.

Zusätzlich wurde überprüft, ob die in den Studien eingesetzten Dosierungen zugelassen sind und ob die Gegenanzeigen berücksichtigt wurden (kein expliziter Einschluss von Patienten mit Kontraindikationen).

---

<sup>2</sup> Überempfindlichkeit gegenüber Metforminhydrochlorid oder einem der sonstigen Bestandteile; diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma; Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (z. B. Serumkreatinin > 135 µmol/l bei Männern bzw. > 110 µmol/l bei Frauen); akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z. B.: Dehydrierung, schwere Infektionen, Schock, intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln, akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie: kardiale oder respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock, Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus, Stillzeit (beispielhaft aus Fachinformation [180]).

#### **4.1.3 Zielgrößen**

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Gesamtmortalität
- Kardiale Morbidität und Mortalität
- Zerebrale Morbidität und Mortalität
- Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- Erblindungen
- Dialysenotwendigkeiten
- Amputationen (Minor- und Majoramputationen)
- Krankenhausaufenthalte, generell
- Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata
- Hyperglykämiebedingte Symptome
- Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien
- Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und Therapiezufriedenheit

Darüber hinaus wurden Angaben zum HbA1c-Wert als Maß für die langfristige Blutzuckersenkung zur Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Therapieziele, insbesondere auch bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien, extrahiert.

#### **4.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und Zielgrößen und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

In den vorliegenden Bericht gingen daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung ein.

#### **4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika**

Der vorliegende Bericht soll dem Versorgungsalltag folgend explizit den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit Glitazonen darlegen. Bezüglich vaskulärer Morbidität und Mortalität sind hierfür insbesondere mehrjährige Studien relevant. Hinsichtlich einer Beurteilung der Therapiequalität sind evtl. auch kürzere Studien aussagekräftig, sofern die blutzuckersenkende Wirkung über mehrere Monate nach erfolgter Ein- bzw. Umstellung auf das Prüfpräparat hinreichend sicher beurteilt und einem möglichen Effekt auf patientenrelevante Therapieziele (z. B. Vermeidung von Hypoglykämien) gegenübergestellt werden kann. Unter Berücksichtigung einer unter Umständen mehrmonatigen Einstellungsphase bei Anwendung eines neuen oralen Antidiabetikums gewährleistet der Einschluss von Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen darüber hinaus einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum einer *stabilen* Einstellung. In den vorliegenden Bericht gingen daher ausschließlich Studien mit einer minimalen Behandlungsdauer von 24 Wochen ein. Die Mindeststudiendauer von 24 Wochen für den Studieneinschluss geht auch mit den Anforderungen der *European Medicines Agency* (EMA) konform, die bei aktivkontrollierten Studien eine Studiendauer von mindestens 6 bis 12 Monaten einschließlich einer Erhaltungsphase von mindestens vier Monaten für konfirmatorische Studien mit oralen Antidiabetika fordert [27].



#### 4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Tabelle 4: Ein- / Ausschlusskriterien

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2
E2	Prüfintervention: Pioglitazon oder Rosiglitazon, wie in Abschnitt 4.1.2 definiert (im Rahmen des gültigen Zulassungsstatus)
E3	Vergleichsbehandlung: jegliche andere in Deutschland zugelassene und verfügbare blutzuckersenkende medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung oder Placebo, wie in Abschnitt 4.1.2 definiert
E4	Erhebung von relevanten Zielgrößen, wie in 4.1.3 definiert
E5	Randomisierte kontrollierte Studie
E6	Behandlungsdauer $\geq$ 24 Wochen
E7	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch
<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Vollpublikation verfügbar <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Als Vollpublikation galt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [178] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglichte.

## 4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte und nicht publizierte Studien zu identifizieren, die wesentliche Informationen über den Nutzen einer Langzeitbehandlung mit Glitazonen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus liefern.

### 4.2.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliografische Datenbanken [BIOSIS Previews, CCMed, EMBASE, MEDLINE (zusätzlicher Abgleich mit PubMed), Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Suche in Verlagsdatenbanken (Hogrefe, Karger, Kluwer, Krause & Pacherneegg, Springer, Thieme)]
- Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte; Identifizierung solcher Artikel mittels Suche in EMBASE-, MEDLINE- und Cochrane-Datenbanken (CDMR, CDSR, DARE, HTA Database, NHS EED)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in 3 Schritten:

Erstrecherche am 20.09.2006 und Nachrecherche am 25.10.2007 (Zeitraum 01/2006 bis 10/2007) in den angeführten bibliografischen Datenbanken. Eine weitere Recherche wurde am 23.09.2008 in den Datenbanken EMBASE und MEDLINE (Ovid) durchgeführt (Zeitraum 10/2007 bis 09/2008 ).

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) erfolgte in den EMBASE-, MEDLINE- und Cochrane-Datenbanken (CDMR, CDSR, DARE, HTA Database, NHS EED) parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang A).

#### **4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien**

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien sowie weiteren Informationen zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden folgende weitere Schritte unternommen:

- Schriftliche Anfrage an die Firmen Takeda, Aachen (Pioglitazon) und GlaxoSmithKline, München (Rosiglitazon)
- Suche nach Studienberichten in via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern des US-amerikanischen Verbandes der pharmazeutischen Industrie (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* [PhRMA], <http://www.clinicalstudyresults.org>), der *U. S. National Library of Medicine* des *National Institutes of Health* (<http://www.clinicaltrials.gov>) und des Internationalen Verbandes der pharmazeutischen Industrie (*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations* [IFPMA], <http://www.ifpma.org/clinicaltrials.html>)
- Suche im Studienregister der Firmen GlaxoSmithKline (GSK) (<http://ctr.gsk.co.uk/Summary/rosiglitazone/studylist.asp>) und Takeda (<http://www.takeda.com/c-t>)

- Suche auf den Internetseiten <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm> und <http://www.fda.gov> nach öffentlich zugänglichen Dokumenten der europäischen (EMA) und US-amerikanischen (FDA) Zulassungsbehörde
- Anfrage bei der *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group* und Suche in ausgewählten Fachzeitschriften

#### 4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

##### *Titel- und Abstractscreening der Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken*

Die Suchergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken wurden zunächst in einer Datenbank zusammengeführt. Nach Duplikatbereinigung erfolgte die Selektion relevanter Publikationen. Die Selektion wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Diskrepanzen im Selektionsprozess zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

Im Selektionsprozess wurden die Suchergebnisse zunächst 3 Kategorien zugeordnet:

##### 1. Dokumente zum Thema

Dokumente, die folgende minimale Einschlusskriterien erfüllen:

- a) Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
- b) Studie mit Glitazon
- c) Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Vollpublikation)

##### 2. systematische Übersichten zur Fragestellung der Bewertung

##### 3. Dokumente, die nicht themenrelevant sind, da sie nicht die minimalen Einschlusskriterien erfüllen bzw. keine systematischen Reviews zur vorliegenden Fragestellung sind

Innerhalb der Dokumente zum Thema wurden dann die Studien selektiert, die die Ein- / Ausschlusskriterien für die Bewertung erfüllten (siehe Abschnitt 4.1.6).

Im ersten Selektionsschritt wurden auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts alle sicher nicht themenrelevanten Zitate aussortiert. Im zweiten Selektionsschritt wurden ebenfalls auf Basis des Titels und ggf. Abstracts alle Zitate aussortiert, die sicher als nicht für die Bewertung relevante Dokumente zum Thema klassifiziert werden konnten. Alle verbleibenden Dokumente wurden im dritten Selektionsschritt im Volltext gesichtet und abschließend einer der oben genannten 3 Kategorien sowie innerhalb der Dokumente zum Thema dem für die Bewertung relevanten Studienpool oder dem Pool der begründet auszuschließenden Studien zugeordnet (siehe Abbildung 1).

*Suche in Literaturverzeichnissen von Sekundärpublikationen*

Die Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen wurden nach weiteren Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte der aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern, wie oben beschrieben, bezüglich ihrer Relevanz bewertet.

**4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien**

Die in der Literaturrecherche identifizierten Studien wurden ggf. um weitere relevante Studien, die sich aus der schriftlichen Anfrage bei den Herstellern, durch die Suche in via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern sowie die Suche auf den Internetseiten der FDA und EMEA (siehe 4.2.2) ergaben, ergänzt. In den nach 4.2.2 gefundenen Dokumenten wurde außerdem nach ergänzender Information zu bereits in der Literaturrecherche identifizierten Studien gesucht.

Wenn im Verlauf der Bewertung relevante Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die anhand der Publikationen nicht beantwortet werden konnten, wurde zu Studien, für die in den jeweiligen Publikationen auf ein Firmensponsoring hingewiesen wurde oder die in Studienergebnisdatenbanken der Hersteller aufgeführt waren, die jeweilige Firma kontaktiert und um den Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Daten gebeten. Auf Basis dieser Vereinbarung sollten dann Studienberichte zur Klärung der offenen Punkte übermittelt werden (siehe 5.1.5 und 5.1.6). Waren die Unternehmen zum Abschluss der Vereinbarung zur Übermittlung von Daten nicht bereit, wurden keine weiteren Anfragen an die Unternehmen oder Autoren der Publikationen gestellt. Für nicht industrie-gesponserte Studien wurden die Autoren der jeweiligen Publikation kontaktiert.

In Ergänzung des Berichtsplans wurden zusätzlich sogenannte „Rote-Hand-Briefe“ der Hersteller von Glitazonen aus der Datenbank der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (<http://www.akdae.de/20/40/index.html>) berücksichtigt, sofern sie auswertbare Daten zu eingeschlossenen Studien beinhalteten.

**4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus dieser Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen.

**4.2.6 Informationsbewertung**

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z. B. Publikation und Angaben in Zulassungsdokumenten)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

#### *Datenextraktion*

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde mithilfe von Evidenztabelle vorgenommen. Ein Reviewer extrahierte die Informationen und Daten in die Tabellen, ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Angaben zu folgenden Aspekten der Studienqualität wurden systematisch extrahiert:

- Erstellung der Randomisierungslisten und Verdeckung der Gruppenzuweisung (*allocation concealment*)
- Verblindung
- Fallzahlplanung
- Beschreibung der Studienabbrecher
- Definition und Umsetzung der *Intention-to-Treat* (ITT)-Analyse

Wenn mehr als 10 % der ursprünglich eingeschlossenen Patienten (in der Regel bezogen auf das *Full-Analysis*-Set bei verblindeten Studien, alle randomisierten Patienten bei offenen Studien) nicht in die Auswertung des interessierenden Endpunktes aufgenommen wurden oder der diesbezügliche Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen größer als 5 % war, wurde die Analyse als nicht adäquat bewertet und damit die Studienqualität als grob mangelhaft eingestuft.

Eine höhere Abbrecherquote in der Kontrollgruppe trat nur in placebokontrollierten Studien auf. Da die höhere Abbrecherquote in diesen Studien aufgrund von *Lack of Efficacy* zu stande kam, ist davon auszugehen, dass die Abbrecher in den Placebogruppen im weiteren Verlauf keine Verbesserung des HbA1c-Wertes gezeigt hätten. Daher wird eine LOCF-Analyse in diesen Fällen als konservativ angesehen.

Bei der Bewertung unerwünschter Ereignisse wird generell bei einer höheren Abbrecherquote in der Kontrollgruppe eine konservative Schätzung angenommen, da die Patienten in der

Interventionsgruppe länger in der Studie verbleiben und damit eine höhere Ereignisrate zu erwarten ist.

Falls erheblich höhere Abbrecherquoten in der Glitazongruppe gegenüber den Kontrollgruppen vorlagen – dieser Fall trat nur in aktivkontrollierten Studien auf - wurde hingegen ein hohes Verzerrungspotenzial zugunsten Glitazone vermutet, sowohl für die HbA1c- als auch für die Auswertungen unerwünschter Ereignisse.

#### *Überprüfung der Datenkonsistenz*

An die Datenextraktion schloss sich ggf. ein Abgleich mit Informationen, die durch die in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.4 beschriebene weiterführende Suche nach publizierten Studien gewonnen wurden, an. Sofern sich hieraus (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb der Publikation selbst) Diskrepanzen ergaben, die auf die Ergebnisse bzw. die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil dargestellt.

#### *Bewertung der Studien- und Publikationsqualität*

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „Leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikation bedingt.

### **4.3 Informationssynthese und -analyse**

#### **4.3.1 Charakterisierung der Studien**

Im Bericht wurden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Zusätzlich wurden die Diagnosestellung des Typ-2-Diabetes, eine kurze Charakterisierung der Studienpopulation und weitere zusätzliche Ein- und Ausschlusskriterien der Studie dargestellt. Darüber hinaus wurde die antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien – d. h. die Test- und die Vergleichsintervention, die Vorbehandlung vor der Studie, die Behandlung in der Run-in-Phase und ggf. weitere blutzuckersenkende Behandlungen während der Studie, z. B. mit Insulin oder oralen Antidiabetika – dargestellt. Die Studienpopulationen wurden durch demografische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika der diabetischen Erkrankung (HbA1c, Dauer der Erkrankung) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben. Die Studienpopulationen in den einzelnen Studien sowie die Behandlungsgruppen innerhalb der einzelnen Studien wurden deskriptiv verglichen. Unterschiede bezüglich der Studienpopulationen oder Behandlungsgruppen werden im Bericht beschrieben.

#### **4.3.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Zielgrößen und deren Operationalisierungen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wurden die in Tabelle 5 dargestellten Zielgrößen berücksichtigt.

Tabelle 5: Zielgrößen und deren Operationalisierung

<b>Zielgrößen der Nutzenbewertung</b>	<b>Operationalisierungen von Zielgrößen in den Studien</b>
Gesamtmortalität	- Todesfälle
Kardiale Morbidität und Mortalität	- nicht tödlicher MI, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention, kardiovaskuläre Mortalität - Todesursachen: MI, andere kardiale, andere kardiovaskuläre
Zerebrale Morbidität und Mortalität	- Schlaganfall - transiente ischämische Attacken - Todesursache: zerebrovaskulär
Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität	- Bypassoperation oder Revaskularisierung im Bein
Erblindung	- zur Erblindung keine relevanten Daten verfügbar - Behandlung mit retinaler Fotokoagulation
Dialysenotwendigkeiten	- keine relevanten Daten verfügbar
Amputationen (Minor- und Majoramputationen)	- größere Beinamputationen
Krankenhausaufenthalte, generell	- Patienten mit Hospitalisierungen und Hospitalisierungstage (bzw. Behandlung auf Intensivstationen)
Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata	- keine relevanten Daten verfügbar
Durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik	- keine relevanten Daten verfügbar
Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien	- schwere bzw. schwerwiegende Hypoglykämien <sup>a</sup> - Hypoglykämien insgesamt
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse <sup>a</sup> - Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse - Körpergewicht / BMI - Ödeme: Gesamtrate, schwerwiegende Ödeme <sup>a</sup> und Studienabbruch wegen Ödemen - kardiale Ereignisse - Herzinsuffizienz - Frakturen

(Fortsetzung)



Tabelle 5 (Fortsetzung): Zielgrößen und deren Operationalisierung

Zielgrößen der Nutzenbewertung	Operationalisierungen von Zielgrößen in den Studien
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	- HRQOL-40-Items - HUI 3
Therapiezufriedenheit	- DTSQ <sub>(s+c)</sub> <i>Treatment Satisfaction Score</i>
[BMI]: Body-Mass-Index [DTSQ]: <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i> [DTSQs]: Statusversion des DTSQ [DTSQc]: Veränderungsversion des DTSQ [HRQOL]: <i>Health related quality of life</i> [HUI 3]: <i>Health Utility Index Mark 3</i> [MI]: Myokardinfarkt	

<sup>a</sup> Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das unabhängig von der Dosis

- zum Tode führt,
- lebensbedrohlich ist,
- eine stationäre Behandlung des Prüfungsteilnehmers oder eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes erforderlich macht,
- zu bleibenden oder signifikanten Schäden/Behinderungen führt
- oder eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt [179]).

Neben den hier dargestellten Endpunkten wurden zusätzlich auch kombinierte Endpunkte, die sich aus den verschiedenen Zielgrößen der Nutzenbewertung ergeben (z. B. Zusammenfassung von Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall), in die Nutzenbewertung aufgenommen.

Ergänzend zu den patientenrelevanten Endpunkten wurde, wie im Berichtsplan beschrieben, der HbA1c-Wert als Parameter der Blutzuckereinstellung dargestellt.

#### 4.3.3 Meta-Analyse

Daten zu einer Zielgröße sollten in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ. Die Meta-Analysen wurden auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchgeführt.

Für die statistische Auswertung wurden die Ergebnisse aus *Intention-to-Treat*-Analysen (HbA1c), der *Safety*-Population (für unerwünschte Ereignisse, Ödeme, Hypoglykämien, Hyperglykämien) und von Patienten, die einen Messwert am Anfang und Ende der Studie aufweisen (Körpergewicht), so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, verwendet. Die Auswertung der Veränderung im Körpergewicht auf der Basis einer *Complete-Case*-Analyse mit einer hohen Anzahl fehlender Werte wurde aufgrund der größeren Ergebnisunsicherheit nicht als adäquat eingestuft. Die Ergebnisse einer Meta-Analyse können entsprechend nur einen Hinweis aber keinen Beleg für einen Nutzen oder Schaden liefern.

Für kontinuierliche Variablen wurde die gewichtete Mittelwertdifferenz als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen mit dem relativen Risiko

durchgeführt. Die im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse gerechneten Meta-Analysen anhand des *Odds Ratios* ergaben in keinem Fall eine nennenswerte Abweichung.

Wurde für binäre Variablen in keiner der beiden Behandlungsgruppen ein Ereignis beobachtet, so wurde die Studie im Rahmen der Meta-Analyse nicht ausgewertet. Trat in nur einer der Behandlungsgruppen das Ereignis bei keinem Patienten ein, so wurde in der zugrunde liegenden Vierfeldertafel zu jeder Zellenhäufigkeit ein Korrekturfaktor von 0,5 addiert.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software der SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.1.3 durchgeführt.

#### 4.3.4 Sensitivitätsanalyse

Innerhalb der Meta-Analysen wurden Sensitivitätsanalysen bezüglich folgender Faktoren im Berichtsplan festgelegt:

- biometrische Qualitätsbewertung (siehe Abschnitt 4.2.6)
- in den Publikationen beschriebene *Intention-to-Treat*-Auswertungen vs. Per-Protokoll-Auswertungen

Da jeweils nur wenige Studien in die Meta-Analysen eingingen, wurden Sensitivitätsanalysen auf Basis der biometrischen Qualitätsbewertung nicht vorgenommen. Eine Sensitivitätsanalyse der *Intention-to-Treat*-Auswertungen vs. Per-Protokoll-Auswertungen wurde nicht vorgenommen, da für 1 der 3 in die Meta-Analysen eingeschlossenen Studien keine Per-Protokoll-Auswertung vorlag.

#### 4.3.5 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren laut Berichtsplan – soweit durchführbar – für folgende Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Vergleichsbehandlung
- Zusätzliche blutzuckersenkende Therapie
- Begleiterkrankungen
- Ggf. unterschiedliche Diabetesdefinitionen

Entsprechend werden in der vorliegenden Nutzenbewertung prospektiv geplante Subgruppenanalysen aus eingeschlossenen Studien dargestellt. Bei Subgruppenanalysen wurde generell zunächst der Test auf Interaktion zwischen Subgruppe und Behandlungseffekt betrachtet. Falls dieser statistisch signifikant (zum 5 %-Niveau) war, wurden die p-Werte innerhalb der einzelnen Subgruppen berücksichtigt. Anderenfalls wurde davon ausgegangen, dass der Effekt in den Subgruppen dem in der Gesamtpopulation der Studie entspricht, da es keinen entsprechenden Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen gibt.

Für den Fall einer auffälligen Heterogenität ( $I^2$ -Wert  $\geq 50$  %) in einer Meta-Analyse sollte gegebenenfalls eine Subgruppenanalyse für Merkmale, die möglicherweise die Heterogenität erzeugen, durchgeführt werden. Dies war in keiner der durchgeführten Analysen der Fall.

#### **4.4 Umgang mit Studien mit einer Teilerfüllung einzelner Einschlusskriterien der Nutzenbewertung**

Für Studien, deren populationsbezogene Ein- / Ausschlusskriterien bzw. Vorgaben für die Behandlung der Patienten die Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nicht explizit abbilden (z. B. keine Angaben zu der verwendeten antidiabetischen Komedikation), wurden die innerhalb der Studie beschriebenen Angaben zur antidiabetischen Komedikation betrachtet (z. B. Anteil an Patienten, die zusätzlich zu Rosiglitazon mit Insulin behandelt wurden). Studien, bei denen diese Einschlusskriterien der Nutzenbewertung nur zum Teil erfüllt sind, wurden in den Bericht eingeschlossen, wenn nicht davon auszugehen war, dass durch die unvollständige Erfüllung der entsprechenden Kriterien die Ergebnisse der Studie relevant beeinflusst wurden. Dies kann bspw. in Studien vorliegen, in denen ein geringer Anteil an Patienten eingeschlossen ist, die nicht die geforderte Vorbehandlung erhalten haben. Der Ein- bzw. Ausschluss solcher Studien wurde jeweils begründet.

#### **4.5 Umgang mit Studien, die nicht innerhalb des Zulassungsstatus durchgeführt wurden**

Um den G-BA als Auftraggeber und weitere Leser des Berichtes zur Nutzenbewertung über Studien zu informieren, die aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden, weil sie das Einschlusskriterium 2 für die Nutzenbewertung nicht erfüllen (Einsatz der Prüfintervention im Rahmen der Zulassung), wurden Studien, deren Anwendbarkeit auf eindeutig gemäß der Zulassung behandelte Patienten unklar ist, zusätzlich dargestellt. Hierzu wurde untersucht, welche Ergebnisse aus Studien, in denen die Prüfintervention nicht im Rahmen der Zulassung eingesetzt wurde, als „unklar anwendbar“, „anwendbar“ oder „nicht anwendbar“ eingestuft werden können.

Als „unklar anwendbar“ wurden die Ergebnisse aus Studien angesehen, wenn der Nachweis der Anwendbarkeit fehlte und keine plausiblen Gründe vorlagen, die gegen die Anwendbarkeit der Studienergebnisse sprachen. Die Anwendbarkeit der Studienergebnisse wurde in der Regel als unklar angesehen, wenn das Medikament als „*First-Line*“-Therapie eingesetzt

wurde und die Zulassung sich auf eine „*Second-Line*“-Therapie bezog (z. B. Patienten mit einer Metforminunverträglichkeit). Dies betraf z. B. die Behandlung von Patienten in der Monotherapie mit einem Glitazon, auch wenn keine Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation vorlag, wie in der ADOPT-Studie [18]. Bei der Würdigung der Studien, deren Anwendbarkeit auf Patienten, die im Rahmen des Zulassungsstatus behandelt wurden, unklar war, wurden nur vollständig publizierte Studien berücksichtigt, die durch Informationen aus öffentlich zugänglichen Studienregistern ergänzt wurden. Für nicht publizierte Studien, für die Studienberichte bzw. Studienregisterberichte vorlagen, wurden nur die wichtigsten Studiencharakteristika tabellarisch gelistet. Berücksichtigt wurden in beiden Fällen aber nur Studien, für die wesentliche Informationen über patientenrelevante Endpunkte vorlagen. Allgemein wurden nur Studien dargestellt, die ein Glitazon mit einer aktiven Kontrollmedikation verglichen. Eine Ausnahme waren Placebostudien, die über zusätzliche patientenrelevante Endpunkte berichteten, die in den aktiven Vergleichsstudien nicht bewertet wurden.

Als „anwendbar“ wurden die Ergebnisse von Studien außerhalb des Zulassungsstatus dann angesehen, wenn nachgewiesen wurde, dass die Effektschätzer patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch das betreffende Merkmal des bestimmungsgemäßen Gebrauchs (z. B. geforderte Vorbehandlung) beeinflusst wurden. Die Gleichwertigkeit der Effekte war mit adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen zu belegen. Diese Untersuchungen müssen auf den Nachweis der Gleichwertigkeit des Effekts zwischen der Gruppe mit und derjenigen ohne Merkmal ausgerichtet sein, ggf. unter Hinzuziehung eines Interaktionstests [28]. Im Rahmen der Nutzenbewertung der Glitazone wurden keine der Studien, die außerhalb des Zulassungsstatus durchgeführt wurden, als im obigen Sinne „anwendbar“ eingestuft.

Als „nicht anwendbar“ wurden die Ergebnisse aus Studien angesehen, wenn der Nachweis der Anwendbarkeit fehlte und wenn plausible Gründe gegen die Anwendbarkeit der Ergebnisse sprachen. Als in der Regel nicht anwendbar wurden Studienergebnisse beispielsweise dann angesehen, wenn die behandelte Altersgruppe außerhalb der Zulassung lag, nicht zugelassene Kombinationen mit einem anderen Wirkstoff (z. B. Repaglinid) angewendet wurden oder Studien bei Patienten mit einer Kontraindikation gegen die untersuchte Intervention durchgeführt wurden (z. B. Herzinsuffizienz). Die Ergebnisse dieser Studien wurden im Bericht nicht dargestellt, da sie zur Bewertung des Arzneimittels nicht herangezogen werden konnten.

Die Identifizierung der Studien, deren Anwendbarkeit auf eindeutig gemäß der Zulassung behandelte Patienten unklar ist, und die Ergebnisse aus diesen Studien sind in Anhang I dargestellt.

## 4.6 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

### 4.6.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik. Diese Änderungen betrafen im Wesentlichen folgende Punkte:

#### *Änderungen ohne inhaltliche Konsequenz*

Keine.

#### *Inhaltliche Änderungen im Vergleich zum vorab geplanten Vorgehen*

Im Rahmen der Erstellung dieses Vorberichtes wurden am 24. Januar 2008 von der EMEA Änderungen des Zulassungsstatus von Rosiglitazon angekündigt [29]. Diese betreffen einen zusätzlichen Warnhinweis, dass die Anwendung von Rosiglitazon bei Patienten mit ischämischer Herzerkrankung und / oder peripherer arterieller Erkrankung nicht empfohlen ist, und die Hinzufügung einer neuen Kontraindikation: Rosiglitazon ist nicht indiziert für eine Behandlung von Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina, NSTEMI und STEMI), da keine Ergebnisse aus kontrollierten Studien zu dieser Patientengruppe vorliegen. Diese Änderungen der Zulassung wurden bei der Erstellung des Vorberichtes berücksichtigt.

Während der Erstellung des Vorberichts wurden von den Herstellern der Glitazone „Rote-Hand-Briefe“ herausgegeben, in denen das Auftreten von Frakturen unter Glitazonen beschrieben wurde. Die in den „Rote-Hand-Briefen“ dargestellten Studiendaten stammten aus der PROactive- und der ADOPT-Studie. Diese Daten wurden innerhalb der vorliegenden Nutzenbewertung verwendet.

### 4.6.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Im Vergleich zum Vorbericht wurde im Abschlussbericht die Bewertung von Hypoglykämien in Studien mit einem offenen Design überarbeitet. Dabei wurde, basierend auf einer Arbeit von Wood [30], berücksichtigt, dass es bei Studien mit einem offenen Design zu einer Verzerrung zugunsten der zu untersuchenden Intervention bei subjektiven Endpunkten kommt. In der Publikation von Wood, in die 309 Studien aus 32 Meta-Analysen eingegangen waren, führte der Vergleich der *Odds Ratios* aus verblindeten und offenen Studien zu einem Verhältnis der *Odds Ratios* von 0,75 (95 %-KI 0,61; 0,82), was als mittleres Verzerrungspotenzial durch fehlende Verblindung angesehen wurde. Diese mittlere Verzerrung wurde in Abschnitt 5.3.4.2 für die Studien von Umpierrez (2006) und Rosenstock (2006) bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für Hypoglykämien und nächtliche Hypoglykämien im Sinne einer adjustierten Entscheidungsgrenze berücksichtigt, um eine mögliche systematische Verzerrung in den Studien zu kontrollieren. Sich dadurch ergebende Änderungen wurden bei

der gemeinsamen Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien (Abschnitt 5.3.4.3) berücksichtigt und entsprechend im Fazit (Kapitel 7) dargestellt.

## **5 Ergebnisse**

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten und nicht publizierten Studien, sowie zusätzlicher Informationen aus verschiedenen Quellen zu solchen Studien dargestellt. Daran schließt sich die aggregierte Darstellung der relevanten Studien einschließlich Meta-Analysen an. Es folgen Angaben dazu, ob und inwieweit vorab geplante Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, und eine Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse.

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche**

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und das Literaturscreening gemäß Ein- / Ausschlusskriterien.

Wie in Abschnitt 4.2.1 erwähnt, erfolgten Recherchen zu verschiedenen Zeitpunkten. Im Folgenden werden die zusammengefassten Ergebnisse aller Recherchen dargestellt.

Nach Ausschluss von 934 Duplikaten ergaben sich insgesamt 2054 Treffer. Von diesen wurden 1564 im ersten Selektionsschritt auf Basis des Titels und ggf. Abstracts als sicher nicht themenrelevant aussortiert. Von den verbleibenden 490 Zitaten wurden 238 ebenfalls auf Basis des Titels und ggf. Abstracts sicher als Dokumente zum Thema, die für die Bewertung nicht relevant waren, aussortiert. Zu den verbleibenden 252 Zitaten wurde der Volltext besorgt. Auf Basis des Volltextes wurden diese Zitate den in Abschnitt 4.2.3 genannten Kategorien zugeordnet. Dabei wurden 27 Vollpublikationen zu 16 relevanten Studien und 35 systematische Übersichten / HTA-Berichte identifiziert. Von den übrigen 190 Zitaten waren 42 nicht themenrelevant, 148 Publikationen waren Dokumente zum Thema, die für die Bewertung nicht relevant waren.

Abbildung 2 zeigt die Zusammenfassung des Selektionsprozesses und die Zuordnung der 2054 Treffer zu den in Abschnitt 4.2.3 genannten Kategorien. Von den 2054 Treffern handelte es sich bei 413 (20 %) um Dokumente zum Thema (Publikationen von Originalstudien mit einem Glitazon und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2), 1606 der 2054 Treffer waren nicht themenrelevant (78 %), 35 Treffer (2 %) waren systematische Reviews zum Thema. Von den 413 Dokumenten zum Thema waren 386 Zitate (19 % der Gesamttreffer) nicht für die Bewertung relevant, weil sie nicht vollständig die Ein- / Ausschlusskriterien der Bewertung erfüllten.

In Anhang C findet sich die Liste der identifizierten systematischen Übersichten / HTA-Berichte. In Anhang B sind die Dokumente zum Thema, die nicht für die Bewertung relevant

sind, aufgeführt, unterteilt nach dem jeweiligen Grund für den Ausschluss aus der vorliegenden Bewertung.

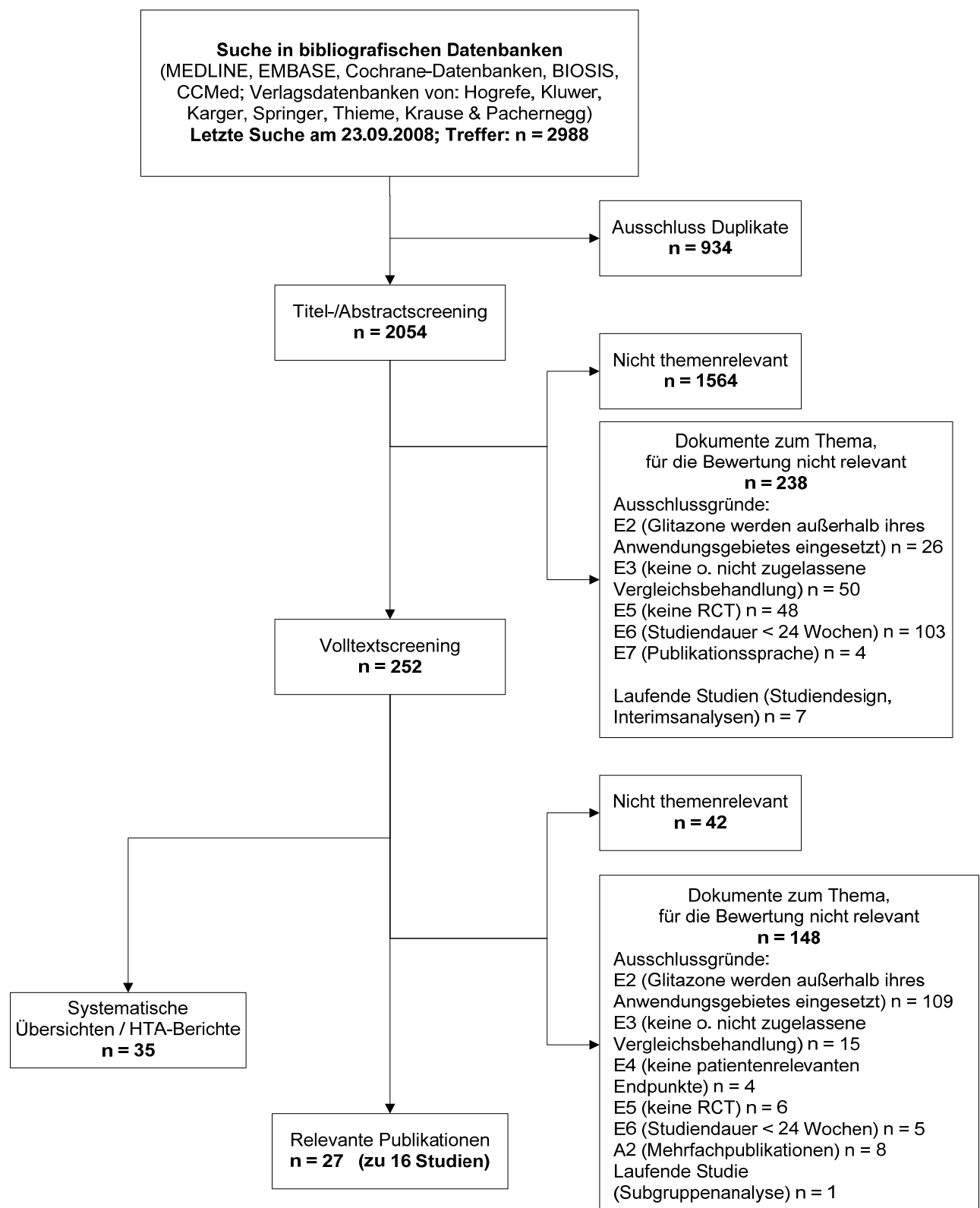


Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche einschließlich des Selektionsprozesses im Detail



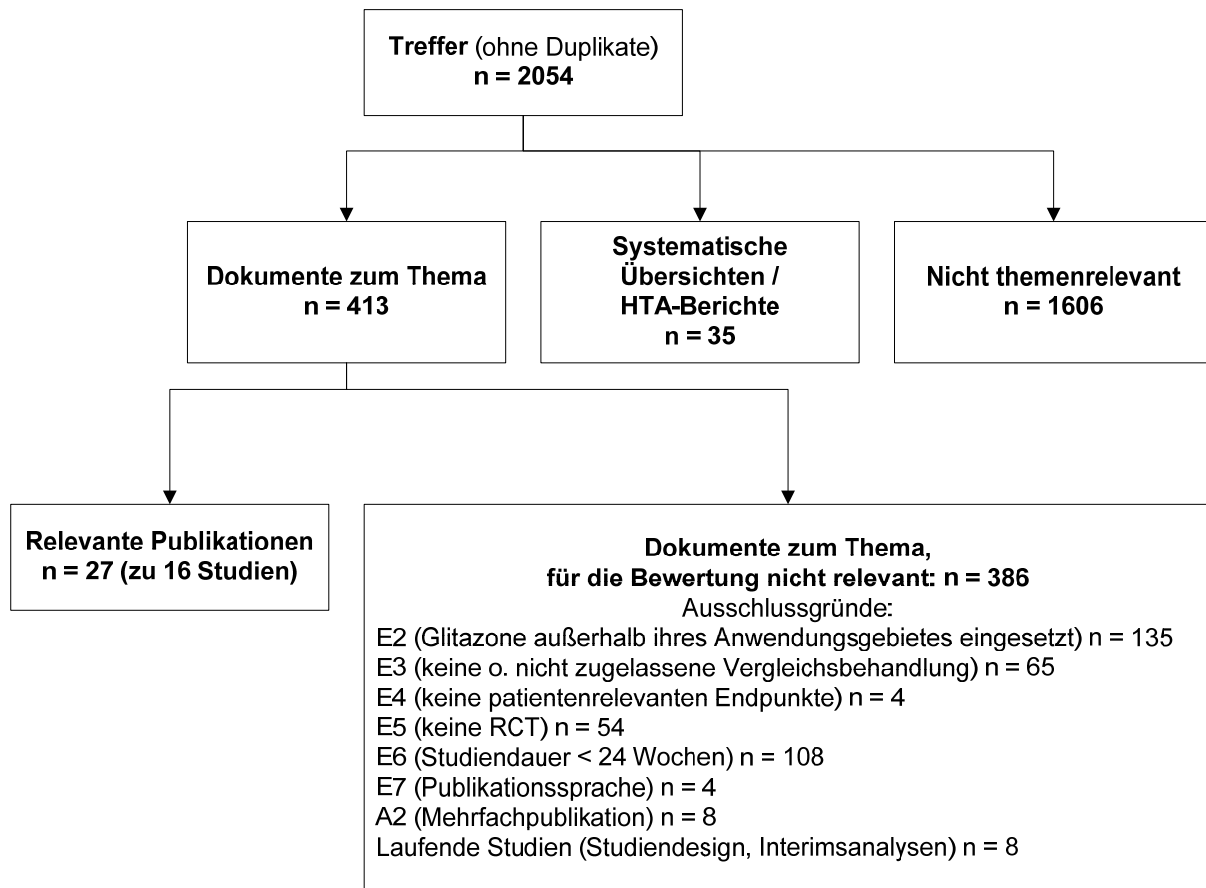


Abbildung 2: Zusammenfassung des Selektionsprozesses der bibliografischen Literaturrecherche

### 5.1.2 Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen

Durch die bibliografische Literaturrecherche wurden 35 systematische Übersichten / HTA-Berichte zum Thema identifiziert. In der systematischen Übersichtsarbeit von Bolen (2007) [31] wurde zusätzlich auf einen ausführlicheren Bericht der AHRQ verwiesen [32]. Zusätzlich wurde ein HTA-Bericht ausgewertet, der dem IQWiG von der Firma Takeda am 10.11.2006 zur Verfügung gestellt wurde [33]. Eine aktualisierte Version dieses Berichtes wurde ergänzend zur Literaturrecherche am 08.10.2008 identifiziert [34]. In diesen Publikationen fanden sich keine Hinweise auf zusätzliche, durch die Suche nach Primärpublikationen nicht identifizierte Studien.

### 5.1.3 Studienregister

Über die Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken hinaus wurde in über das Internet verfügbaren Studienregistern der Hersteller von Glitazonen und anderen verfügbaren allgemeinen Studienregistern nach für die Nutzenbewertung relevanten veröffentlichten und unveröffentlichten Studien gesucht. Im Folgenden werden die in den Registern identifizierten Studien, die für die Bewertung relevant waren, beschrieben.

Hinweise auf Studien aus den Studienregistern, in denen die eingeschlossenen Patienten nicht im Rahmen des aktuellen Zulassungsstatus für Glitazone behandelt wurden bzw. bei denen unklar war, ob die Behandlung im Rahmen der Zulassung erfolgte, sowie Angaben zu laufenden und abgebrochenen Studien finden sich in den Anhängen E bis G.

#### *Studienregister der Firma GlaxoSmithKline*

Im Studienregister der Firma GlaxoSmithKline (letzter Zugriff am 27.11.2007 unter <http://ctr.gsk.co.uk/Summary/rosiglitazone/studylist.asp>) fanden sich folgende Hinweise auf für die Nutzenbewertung relevante Studien:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
49653/044 [35]	Gomez-Perez (2002) [36]
49653/094 [37]	Fonseca (2000) [38]
49653/137 [39]	Im Register nur Hinweis auf Abstractpublikation. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Bakris (2006) [40].
AVM100264 [41]	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die von Hamann (2008) publizierte Studie [42].
49653/093 [43]	Nur Abstractpublikation
49653/134 [44]	Nur Abstractpublikation
49653/136 [45]	Keine Publikation genannt

Über den Einschluss weiterer potenziell relevanter Studien aus dem Studienregister konnte erst nach Sichtung der vollständigen Studienberichte entschieden werden (siehe 5.1.5).

#### *Studienregister der Firma Takeda*

Im Studienregister der Firma Takeda (letzter Zugriff am 30.11.2007 unter <http://www.takeda.com/c-t>) fand sich ein Hinweis auf die für die Nutzenbewertung relevante Studie AD4833/EC444 (PROactive) [46]. Eine Publikation wurde nicht genannt. Es handelte sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Dormandy (2005) [47].

Das weitere Vorgehen bezüglich der im Studienregister der Hersteller identifizierten Studien wird in Abschnitt 5.1.5 (Anfrage an Hersteller) beschrieben.

#### *Studienregister „ClinicalStudyResults.org“*

Die Recherche im Register ClinicalStudyResults.org (<http://www.clinicalstudyresults.org>, Zugriff am 02.08.2006 und 16.11.2007) ergab ausschließlich Hinweise auf von GSK

gesponserte Studien. Das Screening nach potenziell relevanten Studien wurde auf Basis des Studienregisters von GSK vorgenommen (siehe oben). Studien zu Pioglitazon waren in der ClinicalStudyResults.org-Datenbank nicht enthalten.

*Studienregister „ClinicalTrials.gov“*

Im Register ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>, letzter Zugriff am 27.11.2007) wurden weitere für die Nutzenbewertung relevante Studien identifiziert. Studien zu Rosiglitazon oder Pioglitazon, die von den Firmen GSK bzw. Takeda gesponsert und bereits in den Studienregistern der Hersteller identifiziert wurden (siehe oben), sind nicht noch einmal zusätzlich gelistet:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<b><i>Rosiglitazon</i></b>	
NCT00306176	Kadoglou (2007) [48]
NCT00358124 (HOE901/4014)	Rosenstock (2006) [49] und Vinik (2007) [50]
<b><i>Pioglitazon</i></b>	
NCT00364988 (PLAN)	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Jin (2007) [51].

*Studienregister „IFPMA.org“*

Im Studienregister IFPMA.org (<http://www.ifpma.org/clinicaltrials.html>, letzter Zugriff am 27.11.2007) fanden sich weitere für die Nutzenbewertung relevante Studien. Studien zu Rosiglitazon oder Pioglitazon, die von den Firmen GSK bzw. Takeda gesponsert und bereits in den Studienregistern der Hersteller identifiziert wurden (siehe oben), sind nicht noch einmal zusätzlich gelistet:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<b><i>Rosiglitazon</i></b>	
BMS-207150 (CV138-061)	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Garber (2006) [52]. Synopse von BMS [53]
HOE901-4014	Rosenstock (2006) [49] und Vinik (2007) [50]
CV138-055 ST	Dailey (2004) [54]
HOE901-4020	Nur Abstractpublikation und Synopse [55]

Alle in den Registern genannten Vollpublikationen wurden bereits über die Literaturrecherche in bibliografischen Datenbanken (Abschnitt 5.1.1) identifiziert.

#### 5.1.4 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Auf der Suche nach für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurden ergänzend auch die Zulassungsunterlagen der EMEA (*Scientific Discussion*) und FDA (*Medical Reviews* und *Statistical Reviews*), soweit zugänglich überprüft. Hinweise auf Studien in denen Patienten eingeschlossen wurden, die nicht im Rahmen der Zulassung für Glitazone behandelt wurden, bzw. bei denen unklar war, ob sie den Zulassungsstatus erfüllen, sowie Angaben zu laufenden und abgebrochenen Studien finden sich in den Anhängen E bis G.

##### *European Medicines Agency (EMA)*

Unter <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm> (letzter Zugriff am 27.11.2007) fanden sich Hinweise auf für die Nutzenbewertung relevante Studien:

<i>Zulassungsdokument</i>	<i>Identifizierte Studie</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<b><i>Pioglitazon</i></b>		
Scientific Discussion Actos 2006 und 2007 [56,57]	PROactive Studie (AD-4833/EC444)	Dormandy (2005) [47]
Scientific Discussion Competact 2006 [58]	H6E-MC-GLAQ (EC410)	Matthews (2005) [59] 1-Jahres-Analyse und Charbonnel (2005) [60] 2-Jahres-Analyse
<b><i>Rosiglitazon</i></b>		
Scientific Discussion Avandia 2003 [61]	49653/093 49653/094	Keine Publikation Fonseca (2000) [38]
Scientific Discussion Avandia 2005 [62]	49653/134 CV138-055 ST	Keine Publikation Dailey (2004) [54]
Scientific Discussion Avandamet 2005 [63]	49653/044	Nur Ergebnisse der mexikanischen Studienzentren bei Gomez-Perrez (2002) [36]

*Food and Drug Administration (FDA)*

In den Unterlagen der FDA (<http://www.fda.gov>, letzter Zugriff am 29.11.2007) wurden die folgenden relevanten Studien identifiziert:

<i>Zulassungsdokument</i>	<i>Identifizierte Studie</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<b><i>Rosiglitazon</i></b>		
Medical Reviews und Statistical Reviews zum Zulassungsantrag 021071 vom 25. Mai 1999 für Avandia [64,65]	49653/093 49653/094	Keine Publikation Fonseca (2000) [38]
Ergänzungsantrag NDA 21-071/S-004 vom 27. Februar 2003 für Avandia [66]	49653/136	Keine Publikation

Zu Pioglitazon (Actos) wurden in den *Medical Reviews* und *Statistical Reviews* zum Zulassungsantrag 021073 vom 15. Juli 1999 [67,68] und NDA 21-073/S-020 vom 26. November 2003 [69] keine Hinweise auf für die Nutzenbewertung relevante Studien identifiziert.

### 5.1.5 Anfrage an Hersteller von Pioglitazon und Rosiglitazon

Im Verlauf des Projekts wurden die Hersteller der in Deutschland zugelassenen Glitazone angeschrieben und um Informationen zu Studien mit ihren Präparaten gebeten. Für die Übermittlung von Informationen durch die Hersteller ist ein zweistufiger Prozess vorgesehen. In einer ersten Stufe stellt das Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifiziert das IQWiG die für die Nutzenbewertung relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragt das IQWiG dann dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den relevanten Studien an. Basis für die Verwendung von Informationen der Hersteller in der Nutzenbewertung ist der Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen.

#### *GlaxoSmithKline GmbH und Co KG, München, Deutschland*

Nach der ersten Anfrage nach Studienübersichten zu Rosiglitazon im April 2005 stellte GSK im Juni 2005 Auflistungen veröffentlichter und unveröffentlichter Studien zur Verfügung.

Im Oktober 2005 wurde zwischen dem IQWiG und GSK eine generelle, für alle Nutzenbewertungen gültige Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen abgeschlossen, die damit auch die Nutzenbewertung A05-05A

abdeckte. Auf Basis dieser Vereinbarung stellte GSK Studienübersichten und Studienberichte wie unten beschrieben zur Verfügung.

Im Februar und Mai 2006 aktualisierte GSK die Studienliste. Diese Auflistung entspricht dem Studienregister der Firma GlaxoSmithKline (<http://ctr.gsk.co.uk/Summary/rosiglitazone/studylist.asp>). Bei der Durchsicht dieses Studienregisters wurden, wie bereits in Abschnitt 5.1.3 beschrieben, 7 für die Nutzenbewertung relevante Studien identifiziert.

Für 4 dieser Studien (AVM 1000264, 49653/093, 49653/134 und 49653/136), für die keine Vollpublikation vorlag, wurde auf der Grundlage einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen zwischen dem IQWiG und GSK vom Oktober 2005 ein Studienbericht bei GSK angefordert. Eine kurze Beschreibung dieser Studien findet sich in Anhang D (mit Ausnahme der Studie AVM 1000264, die nach Erstellung des Vorberichtes publiziert wurde).

Bei 3 weiteren publizierten Studien, die auf Basis des Studienregisters als relevant eingeschlossen wurden, waren die Angaben in den Publikationen nicht ausreichend (insbesondere die Angaben zu unerwünschten Ereignissen) und die vollständigen Studienberichte wurden ebenfalls bei GSK angefragt. Es handelte sich dabei um folgende Studien:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikation</i>
49653/094	Fonseca (2000) [38]
49653/044	Gomez-Perrez (2002) [36]
49653/137	Bakris (2006) [40]

Erst bei der Durchsicht des Studienberichtes 49653/044 [70] wurde ersichtlich, dass in der Publikation von Gomez-Perrez 2002 [36] nur eine Auswertung der mexikanischen Studienzentren beschrieben wurde. Für die Nutzenbewertung war deshalb der Studienbericht relevant, der Ergebnisse aus allen Studienzentren beschrieb.

Anhand der Angaben im Studienregister war nicht für alle Studien ersichtlich, ob die Patientenpopulationen entsprechend dem gültigen Zulassungsstatus von Rosiglitazon behandelt wurden. Aus diesem Grunde wurden die Studienberichte zu den nachfolgend aufgelisteten Studien bei GSK angefordert, um anhand der Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen, ob die Behandlung entsprechend der Zulassung erfolgte. Für die in der Liste als Volltextpublikation angegebenen Studien lag zum Zeitpunkt der Überprüfung keine Publikation vor. Für die Publikation von Leiter 2005 [71] war kein Hinweis auf eine Publikation im Register eingetragen und die Zuordnung zur Studie war erst nach einem Abgleich von Studienbericht und Publikation möglich. Die Liste zeigt auch die Ergebnisse der Überprüfung, ob die Behandlung gemäß Zulassung durchgeführt wurde.

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>	<i>Behandlung entsprechend der Zulassung</i>
49653/143 [72]	Davidson (2007) [73]	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
49653/211 [74]	Dargie (2007) [75]	Nein – Rosiglitazonkontraindikation
49653C/185 [76]	Leiter (2005) [71]	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit bzw. Patienten unter max. Metformindosierung ausgeschlossen
49653/079 [77]	Unpubliziert	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
49653/096 [78]	Unpubliziert	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
49653/097 [79]	Unpubliziert	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
49653/127 [80]	Abstractpublikation	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
49653/234 [81]	Rosenstock (2008) [82]	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
49653/325 [83]	Rosenstock (2008) [82]	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
49653/282 [84]	Ryan (2006) [85]	Nein – es wurden explizit nur Patienten mit einem HbA1c -Wert < 8 % unter Metformintherapie eingeschlossen
49653/231	Interimsanalysen der RECORD-Studie – Home (2007) [86,87]	Nein – laufende Studie. Für die Nutzenbewertung potenziell relevant ist der Studienarm, der Patienten einschließt, die unter Metforminmonotherapie einen nicht ausreichend eingestellten BZ aufweisen.

Über die in der vorangegangenen Liste genannten Studien hinaus wurden folgende potenziell relevanten Studien geprüft: Für die Studie ROSF 4002 (OPTIMA-Studie) [88] lag in der

Studienregister-Datenbank nur ein Interimsreport vor, ein Studienbericht dieser abgebrochenen Studie konnte nicht zugesendet werden. Als Begründung für den Studienabbruch wurde von GSK eine zu langsame Rekrutierung der Patienten angegeben. Für vier weitere Studien aus Taiwan (49653/128) [89], Südkorea (49653/454) [90], Nigeria (49653/390) und Großbritannien (49653/351) [91] lagen ausschließlich Studienregisterberichte vor. Vollständige Studienberichte konnten zum Zeitpunkt der Anfrage nicht zur Verfügung gestellt werden. Nach Erstellung des Vorberichtes wurden die Studien 49653/390 [92] und 49653/454 [93] publiziert. Anhand der Angaben aus dem Studienregisterbericht bzw. der Publikationen wurden die Studien 49653/128, 49653/454 und 49653/390 den Studien mit unklarer Anwendbarkeit zugeordnet und die Studiencharakteristika in Anhang I in Tabelle 50 dargestellt.

Für die Studie 49653/351 blieb auf der Basis des Studienregisterberichtes unklar, ob die Ergebnisse möglicherweise relevant für die Nutzenbewertung sein könnten oder ob es sich um Patienten mit einer Kontraindikation für Rosiglitazon handelt. In dieser Studie wurden Patienten mit Rosiglitazon bzw. Placebo (jeweils mit Diät, Metformin oder Sulfonylharnstoff) behandelt, wenn sie eine vaskuläre Vorerkrankung (vorheriger Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere Gefäßerkrankung) aufwiesen.

Im April 2006 wurden die noch ausstehenden Unterlagen der ersten Stufe der Informationsübermittlung gemäß der Vereinbarung bei GSK angefragt. GSK stellte daraufhin im Mai 2006 *Clinical Expert Reports* und *Clinical Overviews* der aktuellen Zulassungsdossiers zur Verfügung. In diesen Unterlagen fanden sich keine zusätzlichen Hinweise auf für die Nutzenbewertung relevante Studien. Alle in diesen Dokumenten angeführten Studien waren auch im Studienregister von GSK enthalten.

*Takeda Pharma GmbH, Aachen, Deutschland*

Nach der ersten Anfrage nach Studienübersichten zu Pioglitazon im Mai 2005 stellte Takeda im August 2005 Auflistungen veröffentlichter und unveröffentlichter Studien zur Verfügung.

Im Mai 2006 wurde zwischen dem IQWiG und Takeda eine Vertraulichkeitsvereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen abgeschlossen. Im Mai 2006 und Juni 2006 wurden daraufhin die noch ausstehenden Unterlagen der ersten Stufe der Informationsübermittlung gemäß der Vereinbarung übermittelt. Es handelt sich dabei um die *Clinical Expert Reports* und *Clinical Overviews* der aktuellen Zulassungsdossiers und um eine Aktualisierung der im August 2005 übermittelten Studienlisten. Diese Liste wurde von Takeda zuletzt im November 2006 aktualisiert. Auf Basis der Vereinbarung wurden ebenfalls die angeforderten Studienberichte zur Verfügung gestellt.

Nach Review der Zulassungsdokumente und Studienlisten wurden im September 2006 die Studienberichte zu den folgenden Studien bei Takeda angefordert, um anhand der Ein- und Ausschlusskriterien zu überprüfen, ob die Patientenpopulationen entsprechend dem gültigen



Zulassungsstatus von Pioglitazon behandelt wurden. Für die in der Liste als Volltextpublikation angegebenen Studien lagen zum Zeitpunkt der Überprüfung keine Publikationen vor:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>	<i>Behandlung entsprechend der Zulassung</i>
01-00-TL-OPI-520 [94]	Abstractpublikation	Nein – Pioglitazonkontraindikation
01-00-TL-OPI-504 [95]	Unpubliziert	Nein – Pioglitazonkontraindikation
EC 204 [96]	Unpubliziert	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
PIOc/SU04/TIF [97]	Perriello (2006) [98]	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
PNFP-031 [99]	Abstractpublikation	Nein – keine kontrollierte Studie ( <i>open label extension</i> mit unterschiedlichen Pioglitazondosierungen)
01-00-TL-OPI-501 [100]	Jain (2006) [101]	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
01-00-TL-OPI-506 [102]	Unpubliziert	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit
Pioc/COM06/TIF [103]	Comaschi (2006, 2007) [104,105]	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit für die mit SH behandelten Patienten. Keine gesonderte Auswertung der unter Metforminmonotherapie nicht ausreichend eingestellten Patienten. Außerdem lag eine Strukturungleichheit zwischen den Behandlungsgruppen vor, womit das Einschlusskriterium 3 verletzt wurde.

2 weitere Studien der Firma Takeda (AD-4833/CCT-100 und 01-01-TL-OPI-516 = PERISCOPE) wurden im Vorbericht als laufende Studien identifiziert. Nach Abschluss des Vorberichtes wurden dem IQWiG am 01.07.2008 die Studienberichte von der Firma Takeda zur Verfügung gestellt. Anhand der Einschlusskriterien der vorliegenden Nutzenbewertung wurde überprüft, ob diese Studien relevant sind. In der Studie AD-4833/CCT-100 wurden japanische Patienten mit Typ-2-Diabetes mit Pioglitazon / Metformin

vs. Metformin behandelt. Da dabei nur eine submaximale Dosierung von Metformin bis 750 mg erlaubt war (dies entsprach der Zulassung von Metformin in Japan), wurde die Studie AD-4833/CCT-100 als nicht relevant für die Nutzenbewertung eingestuft. Die Basischarakteristika dieser Studie werden in Anhang I unter den Studien mit „unklarer Anwendbarkeit“ dargestellt. Die PERISCOPE-Studie entsprach den Einschlusskriterien und wurde in die Nutzenbewertung aufgenommen.

Aufgrund einer Zulassungserweiterung für Pioglitazon (Kombination mit Insulin und 3-fach-Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff) im Januar 2007 wurden 2 weitere Studienberichte angefordert, um zu überprüfen, ob die Behandlung der Patienten im Rahmen der Zulassung durchgeführt wurde:

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>	<i>Behandlung entsprechend der Zulassung</i>
F-PIO-100 [106]	Unpubliziert	Ja – keine ausreichende BZ-Einstellung in der 2-fach-Therapie
H6E-MC-GLAT [107]	Mattoo (2005) [108]	Nein – keine Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit

Da die Behandlung der Patienten in der Studie F-PIO-100 im Rahmen der Zulassung für Pioglitazon erfolgte, wurde die Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Eine kurze Beschreibung der Studie F-PIO-100 findet sich in Anhang D.

Für die folgenden für die Nutzenbewertung relevanten Studien wurden die Studienberichte angefordert, da in den Publikationen die Angaben zu unerwünschten Ereignissen (H6E-MC-GLAQ und PROactive) bzw. Angaben zu durchgeführten Subgruppenanalysen (PROactive) nicht ausreichend dargestellt waren.

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
AD-4833/EC444 (PROactive) [109]	Dormandy (2005) [47]; Erdmann (2007) [110]; Wilcox (2007) [111]
H6E-MC-GLAQ (EC410) [112,113]	1-Jahres-Daten: Matthews (2005) [59]; 2-Jahres-Daten: Charbonnel (2005) [60]

In den vom Hersteller zur Verfügung gestellten Zulassungsunterlagen und Studienlisten wurden weitere Studien identifiziert, in denen die eingeschlossenen Patienten nicht im Rahmen des Zulassungsstatus von Pioglitazon behandelt wurden bzw. bei denen unklar ist, ob die Behandlung entsprechend dem Zulassungsstatus durchgeführt wurde. Diese Studien und Hinweise auf laufende sowie abgebrochene Studien finden sich in den Anhängen E bis G.

### **5.1.6 Anfragen an weitere Pharmaunternehmen, die Studien mit einem Glitazon durchgeführt haben**

Im März 2007 wurde die Firma Sanofi Aventis darum gebeten, die Studienberichte zu 2 publizierten Studien (Rosenstock 2006 [49] und Umpierrez 2006 [114]) und der im Studienregister IFPMA.org identifizierten, nicht publizierten Studie HOE901/4020 [55] nach dem Abschluss einer entsprechenden Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen zu übersenden. In den beiden publizierten Arbeiten waren Angaben zur Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen nur unzureichend dargestellt. Der Registerbericht der Studie HOE901/4020 war nicht ausreichend, um die Studie in die Bewertung einzuschließen. Die Übermittlung dieser Studienberichte wurde mit der Begründung abgelehnt, dass es sich bei der vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertung der Glitazone um eine Bewertung von Arzneimitteln handele, die nicht von Sanofi Aventis vertrieben würden.

In einer weiteren Anfrage wurde die Firma Bristol-Myers Squibb im September 2006 um die Übermittlung des Berichtes zur seinerzeit nicht publizierten Studie BMS CV138-061ST [53] gebeten. Da die Studie zwischenzeitlich publiziert wurde und keine offenen Fragen bestanden, wurde vonseiten des IQWiG auf die Zusendung des Studienberichtes verzichtet.

### **5.1.7 Anfrage an Autoren**

Am 21. November 2007 wurde eine Anfrage an den Autor Giuseppe Derosa gestellt, da in vier Publikationen [115-118], die zu einer Studie veröffentlicht wurden, in der eine Kombinationstherapie aus Rosiglitazon / Metformin mit einer Kombinationstherapie aus Pioglitazon / Metformin verglichen wurde, Unstimmigkeiten bei den Einschlusskriterien festgestellt wurden. In 2 der Publikationen [115,116] wird beschrieben, dass die eingeschlossenen Patienten eine unzureichende Blutzuckereinstellung [ $HbA1c > 7,5\%$ ] oder unerwünschte Ereignisse unter Diät und Metformin (bis zu einer maximal tolerierbaren Dosierung) zeigten. Diese Einschlusskriterien entsprechen der Patientenpopulation, die entsprechend der Zulassung mit Rosiglitazon oder Pioglitazon behandelt werden kann. Aus diesem Grund wurden die beiden Publikationen als relevant für die Nutzenbewertung eingestuft. Allerdings wurden die Einschlusskriterien in 2 weiteren Publikationen [117,118] modifiziert. Statt einer unzureichenden Blutzuckereinstellung unter Diät und Metformin wurde nun eine Einstellung unter oralen Antidiabetika wie Sulfonylharnstoffen oder Metformin als Einschlusskriterium genannt. Da die Studienpopulation vor Beginn der Behandlung in allen 4 Publikationen durch die gleichen Angaben charakterisiert wurde, ist davon auszugehen, dass es sich auch tatsächlich um die Ergebnisse aus ein und derselben Studie handelt. Der Autor wurde entsprechend gebeten, Stellung zu nehmen, bei welchem der formulierten Einschlusskriterien es sich um die korrekte Version handelt. Da der Autor auf diese Anfrage nicht geantwortet hat, wurde die Studie nicht in die Nutzenbewertung einbezogen.

Eine zusätzliche Anfrage bezüglich ergänzender Informationen zur Randomisierung und Zuteilungsverdeckung bei insgesamt vier offenen Studien wurde im Dezember 2007 an die Autoren Kadoglou 2007 [48], Reynolds 2007 [119], Jin 2007 [51] und Ko 2006 [120] gestellt. Der Autor Kadoglou wurde zusätzlich danach gefragt, ob eine vor Studienbeginn durchgeführte Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff im Rahmen der Studie weitergeführt wurde. Der Autor Jin wurde nach ergänzenden Angaben zu Studienabbruchern gefragt.

Zu den gestellten Fragen erhielten wir von den Autoren Kadoglou 2007, Ko 2006 und Reynolds 2007 die folgenden Antworten:

Kadoglou 2007	“Rosiglitazone and exercise were provided as add on therapy. The previous regimen of combined metformin plus gliclazide was maintained. Participants were randomized using a computer software. We generated two separate lists for each gender and then we asked the computer program for patients’ selection. This is a very common and valid software. Afterwards we allocated a unique code to each patient. The biochemist, the ergophysiolgologist and the statistician were blinded to the patient’s characteristics. Moreover the groups were labelled as A,B,C,D. So the statistical process was referred to these groups without knowing the exact intervention. The identity of groups was revealed after results extraction“.
Ko 2006	“The randomization was made by simple coin tossing in the clinic before prescribing for patients who were indicated for further add-on therapy with SU-Metf failure”.
Reynolds 2007	“Randomization was performed using a computer generated number list to which patients were assigned after screening. This was a rosiglitazone vs glargine intervention (injection vs pill) without placebo arm, so allocation concealment did not apply”.

Diese Angaben wurden bei der Bewertung der Studienqualität (siehe Abschnitt 5.2.2) entsprechend berücksichtigt. Die Anfrage an den Autor Jin wurde nicht beantwortet.

### 5.1.8 Weitere Informationsquellen

Eine Anfrage bei der *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Review Group* und die Suche in ausgewählten Fachzeitschriften lieferten keine zusätzlichen Informationen.

Im Verlauf der Erstellung dieses Berichtes wurden auch sogenannte „Rote-Hand-Briefe“ der Hersteller im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt, sofern sie auswertbare Daten zu eingeschlossenen Studien beinhalteten. Im März 2007 wurde ein „Rote-Hand-Brief“ der Hersteller GSK [19] und Takeda [20] zum Frakturrisiko unter Rosiglitazon- bzw. Pioglitazonbehandlung veröffentlicht.

### 5.1.9 Nach Erstellung des Vorberichtes abgeschlossene Studien

Im Rahmen der Erstellung des Abschlussberichtes wurde am 14.10.2008 überprüft, ob im Vorbericht als noch laufend identifizierte Studien (Anhang B und Anhang F) mittlerweile abgeschlossen und publiziert worden waren. Hiervon ausgenommen waren Studien, die bereits nach Erstellung des Vorberichtes beendet und dem IQWiG vom Hersteller zur

Verfügung gestellt wurden (siehe Abschnitt 5.1.5). Von den aufgeführten Studien war nur die Studie CLAF237A2354 mit dem Vergleich einer Kombinationstherapie mit Pioglitazon / Metformin vs. eine Kombinationstherapie mit Vildagliptin / Metformin von Bolli et al. publiziert worden [121]. Zusätzlich lag ein Studienregisterbericht der Firma Novartis vor [122]. Diese Studie wurde in die Nutzenbewertung aufgenommen.

Alle weiteren ursprünglich laufenden, zum Zeitpunkt der Erstellung des Abschlussberichtes aber abgeschlossene Studien wurden nicht in die Bewertung aufgenommen. Die Studien, deren fehlende Relevanz durch eine unklare Anwendbarkeit auf den Zulassungsstatus begründet war, werden in Anhang I charakterisiert. Die Studie 712753/008 wurde im Vorbericht fälschlicherweise als laufende Studie angeführt und aus Anhang F entfernt. Wesentliche Charakteristika dieser Studie sind in Anhang I aufgeführt. Die Studie AVM103436 (AVALANCHE-Studie) wurde im Januar 2008 beendet und in Anhang I aufgenommen. Aufgrund von Sicherheitsbedenken gegenüber Rosiglitazon wurde die Studie A9001289 der Firma Pfizer am 17.07.2007 abgebrochen. Ebenfalls abgebrochen wurde die GATE-Studie. Die Studie NN4440-1794 der Firma Novo Nordisk mit dem Vergleich Repaglinid / Metformin vs. Rosiglitazon / Metformin wurde abgeschlossen, bislang aber nicht publiziert. Eine Bewertung dieser Studie erfolgt im Projekt A05-05C „Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2“, sofern sie dem Einschlusskriterium einer Behandlung im Rahmen der Zulassung erfüllt. Es handelt sich laut Studienregistereintrag um eine offene Studie über 26 Wochen mit dem primären Endpunkt einer Veränderung im HbA1c. Eingeschlossen wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren Blutzucker unter einer Monotherapie oder 2-fach-Therapie nicht ausreichend eingestellt war. Weiterhin wurde im Juli 2007 die Victory-Studie (49653/416), die an der Laval University durchgeführt wurde, beendet. In dieser Studie wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes, einer ischämischen Herzerkrankung und einer koronaren Bypassoperation untersucht, die mit Rosiglitazon bzw. Placebo über 12 Monate behandelt wurden. Die Ergebnisse dieser Studie wurden 2008 auf dem Kongress des American College of Cardiology präsentiert und liegen noch nicht als Publikation vor. Anhand der Angaben aus dem Studienregister ist nicht ersichtlich, ob diese Studie für die Nutzenbewertung relevant ist. Die Ergebnisse der ACCORD-Studie [14] und der VADT-Studie [123] liegen nun vor und wurden für die Nutzenbewertung als letztendlich nicht relevant eingestuft (siehe dazu auch Abschnitt 6.19).

Im Rahmen der Anhörung des Vorberichtes wurden von den Stellungnehmenden zu diesen Studien keine weiteren Informationen vorgelegt.

#### **5.1.10 Informationen aus der Anhörung**

Von den Stellungnehmenden wurden keine zusätzlichen relevanten Studien im Rahmen der Anhörung eingereicht. Zur PROactive-Studie wurden ergänzende Publikationen vorgelegt, die nach Erstellung des Vorberichtes erschienen waren. Bei diesen Publikationen handelt es sich um weitergehende Analysen der Ergebnisse der PROactive-Studie, die detailliert in der

Diskussion (Kapitel 6) zu diesem Bericht erörtert werden. Die Gründe für die Nichtberücksichtigung dieser Publikationen in der Nutzenbewertung sind im Folgenden angeführt:

<i>Publikation</i>	<i>Begründung der Nichtberücksichtigung in der Nutzenbewertung</i>
Erdmann (2007) [124]	In dieser Publikation wurden Ergebnisse berichtet, die auf der Subgruppe der Patienten beruhen, die im Verlauf der PROactive-Studie schwerwiegende Herzinsuffizienzen erlitten hatten. Diese Analysen sind nicht interpretierbar, da das subgruppenbildende Merkmal nach Therapiebeginn erhoben wurde.
Schneider (2008) [125]	Es handelt sich hierbei um eine Analyse von Patienten der PROactive-Studie mit einer Niereninsuffizienz. Die Aufteilung der Patienten nach dem Schweregrad der Nierenerkrankung erfolgte anhand eines Surrogatparameters der Nierenfunktion (Schätzung der GFR auf Basis der Serumkreatininwerte), diese Einteilung wird nicht als adäquat eingestuft.
Wilcox (2008) [126]	In dieser Analyse wird der Effekt von Pioglitazon in der PROactive-Studie auf verschiedene <i>major cardiovascular events</i> (MACE) aus anderen kardiovaskulären Endpunktstudien bewertet. Für die Nutzenbewertung ergaben sich aus dieser Analyse keine relevanten zusätzlichen Informationen.

### 5.1.11 Resultierender Studienpool

Die Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern sowie Anfragen an Hersteller ergeben folgenden Pool aus Studien von sicherer Relevanz, wie er in

Tabelle 6 und Tabelle 7 dargestellt ist. Abbildung 3 zeigt zuvor die Aufteilung der Studien auf die beiden untersuchten Glitazone und die verschiedenen im Rahmen der Zulassung möglichen Therapieansätze. Der Studienpool wurde dabei wie folgt strukturiert:

- 1) Zu untersuchender Wirkstoff (Pioglitazon oder Rosiglitazon)
- 2) Innerhalb eines Wirkstoff nach: a.) Monotherapie b.) 2-fach-Therapie c.) 3-fach-Therapie d.) Kombination mit Insulin e.) Verabreichung innerhalb von unterschiedlichen Therapieansätzen (wie unter a bis d angeführt)
- 3a) Innerhalb der Monotherapie nach den jeweiligen Vergleichspräparaten
- 3b) Innerhalb der 2-fach-Therapie nach: a.) *Add-on*-Therapie b.) Vergleichspräparat

3c) Innerhalb der 3-fach-Therapie nach den Vergleichspräparaten

3d) Innerhalb der Insulinkombination nach: a.) *Add-on*-Therapie b.) Vergleichspräparat

Zur Durchführung einer Monotherapie mit einem Glitazon ist es im Rahmen der Zulassung notwendig, vor Behandlungsbeginn u. a. zu überprüfen, ob eine Metforminkontraindikation (z. B. Nierenversagen) oder Metforminunverträglichkeit (z. B. gastrointestinale Störungen) für die zu behandelnde Patientenpopulation vorliegt. Für keine anhand der Einschlusskriterien überprüften Publikationen oder Studienberichte zu Monotherapien mit einem Glitazon wurde dieses Kriterium erfüllt. Aus diesem Grunde konnte im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung zu Monotherapien keine Aussage getroffen werden. Dies gilt auch für eine Vielzahl von 2-fach-Kombinationsstudien, in denen ein Glitazon mit Sulfonylharnstoff kombiniert wurde, und bei Pioglitazon für eine Kombination mit Insulin. Diese Studien wurden aber wie in Abschnitt 4.5 beschrieben ergänzend dargestellt und diskutiert (siehe Anhang I).

Für die einzelnen Informationsquellen werden im Weiteren folgende Begriffe verwendet: „Publikation“ für öffentlich zugängliche Dokumente in Fachzeitschriften; „Studienberichte“ für von den Herstellern übermittelte Studienberichte.

Als primäre Informationsquelle wurde in der Regel, sofern vorhanden, die Publikation als öffentlich zugängliche Quelle betrachtet. Studienberichte wurden nur dann berücksichtigt, wenn die Angaben in den jeweiligen Publikationen nicht hinreichend, unklar oder diskrepant waren. Diskrepante Angaben zwischen Publikation und Studienbericht wurden ggf. dargestellt, sofern sie für die Bewertung erhebliche Bedeutung hatten.

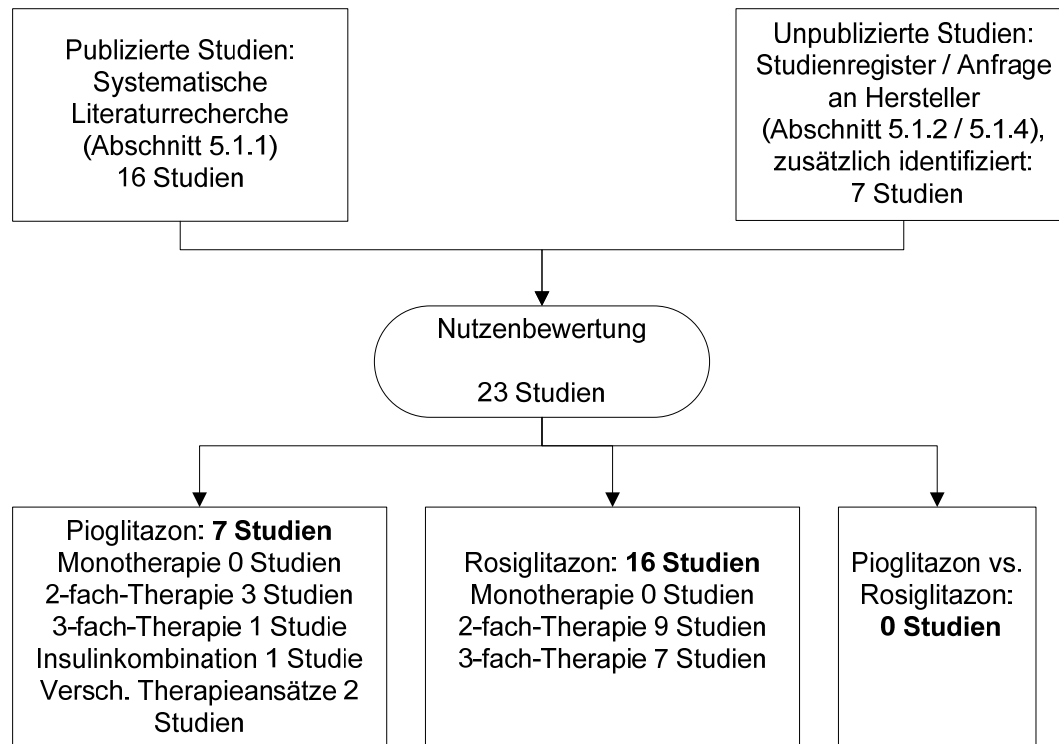


Abbildung 3: Studienpool zur Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus



Tabelle 6: Studienpool zu Pioglitazon

Studie	Identifiziert durch
<b>2-fach-Therapie</b>	
Pio + Met vs. SH + Met	
Matthews & Charbonnel (2005) [59,60] <i>AD-4833/EC410</i> [112,113]	Bibliografische Literaturrecherche
Umpierrez (2006) [114]	Bibliografische Literaturrecherche
Pio + Met vs. Vilda + Met	
Bolli (2008) [121] <i>CLAF237A2354</i> [122]	Bibliografische Literaturrecherche
<b>3-fach-Therapie</b>	
Pio + SH + Met vs. Plac + SH + Met	
<i>F-PIO-100</i> [106]	Unterlagen des Herstellers
<b>Kombitherapie mit Insulin</b>	
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30	
Jin (2007) [51]	Bibliografische Literaturrecherche
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>	
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung	
Dormandy (2005) <sup>a</sup> [47] PROactive <i>AD-4833/EC444</i> [109]	Bibliografische Literaturrecherche
Pio mit Therapieoptimierung vs. SH mit Therapieoptimierung	
Nissen (2008) PERISCOPE <i>01-01-TL-OPI-516</i>	Studienregister Takeda
[Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [SH]: Sulfonylharnstoff [Vilda]: Vildagliptin <i>Kursiv</i> : Studiennummer	

<sup>a</sup> Im Rahmen dieser Studie wurden die Patienten mit Pioglitazon oder Placebo behandelt: als Monotherapie, in einer 2-fach-Therapie, in einer 3-fach-Therapie oder mit einer der beschriebenen Therapieoptionen in Kombination mit Insulin.

Tabelle 7: Studienpool zu Rosiglitazon

Studie	Identifiziert durch
<b>2-fach-Therapie</b>	
Rosi + Met vs. Plac + Met	
Fonseca (2000) [38] 49653/094 [127]	Bibliografische Literaturrecherche
49653/093 [128]	Studienregister GSK
49653/044 [70]	Studienregister GSK
Negro (2005) [129]	Bibliografische Literaturrecherche
Rosi + Met vs. SH + Met	
Garber (2006) [52] BMS CV138-061 [53]	Studienregister IFPMA
Hamann (2008) AVM 100264 [130]	Studienregister GSK
Bakris (2006) [40] 49653/137 [131]	Bibliografische Literaturrecherche
Khanolkar (2008) [132]	Bibliografische Literaturrecherche
Rosi + SH vs. Plac + SH	
49653/136 [133]	Studienregister GSK <sup>a</sup>
<b>3-fach-Therapie</b>	
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met	
Dailey (2004) [54] BMS CV138-055 ST	Bibliografische Literaturrecherche
49653/134 [134]	Studienregister GSK
Rosi + SH + Met vs. SH + Met	
Kadoglou (2007) [48]	Bibliografische Literaturrecherche
Kadoglou (2008) [135]	Bibliografische Literaturrecherche

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Studienpool zu Rosiglitazon

Studie	Identifiziert durch
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met	
Rosenstock (2006) & Vinik (2007) [49,50] <i>HOE901-4014</i>	Bibliografische Literaturrecherche
Reynolds (2007) [119]	Bibliografische Literaturrecherche
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met	
Ko (2006) [120]	Bibliografische Literaturrecherche
[GSK]: Glaxo Smith Kline [IFPMA]: <i>International Federation of Pharmaceutical Manufacturers &amp; Associations</i> [Met]: Metformin [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff <i>Kursiv: Studiennummer</i>	

<sup>a</sup> Für die Nutzenbewertung wurde nur die Subgruppe der Patienten berücksichtigt, die nicht mit Insulin behandelt wurde.

## 5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

### 5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Die Darstellung der eingeschlossenen Studien folgt der oben dargestellten Gliederung. In Tabelle 9 bis Tabelle 12 sind Angaben zum Design der 23 eingeschlossenen Studien sowie zum jeweils eingeschlossenen Patientenkollektiv aufgeführt. Insgesamt wurden 7 Studien zu Pioglitazon und 16 Studien zu Rosiglitazon berücksichtigt. Alle Studien waren RCTs und haben einen Parallelgruppenvergleich durchgeführt. Bei 16 der Studien waren mehrere Zentren (multizentrisch) an der Durchführung beteiligt. Die betrachteten Studien haben ausschließlich Erwachsene mit einem mittleren Alter von 51 bis 67 Jahren eingeschlossen. Studien mit Kindern oder Jugendlichen lagen nicht vor. In den Studien wurden übergewichtige und adipöse Patienten (mittlerer BMI 26 bis 35 kg/m<sup>2</sup>) untersucht. Abweichend davon wurden in einer chinesischen Studie Patienten mit einem mittleren BMI von 24 bis 25 kg/m<sup>2</sup> eingeschlossen (Ko 2006) und in der Studie 49653/136 lagen für die bewertete Subgruppe keine Angaben zum BMI vor.

Zu den folgenden Therapieansätzen mit Pioglitazon bzw. Rosiglitazon werden das Studiendesign und die Studienpopulation beschrieben:

Pioglitazon	Rosiglitazon
<b>2-fach-Therapie mit Metformin</b> - vs. Metformin u. Sulfonylharnstoff - vs. Metformin u. Vildagliptin <b>3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff</b> - vs. Placebo, Metformin u. Sulfonylharnstoff <b>Kombination mit Humaninsulin</b> - vs. Humaninsulin in der Monotherapie <b>Verabreichung im Rahmen verschiedener Therapieansätze</b> - vs. Placebo mit verschiedenen Therapieansätzen (z. B. Metformin, Sulfonylharnstoff, Insulin, Diät) - vs. Glimepirid mit verschiedenen Therapieansätzen (Metformin und / oder Insulin)	<b>2-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff</b> - vs. Placebo u. Sulfonylharnstoff <b>2-fach-Therapie mit Metformin</b> - vs. Placebo u. Metformin - vs. Sulfonylharnstoff u. Metformin <b>3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff</b> - vs. Metformin u. Sulfonylharnstoff (mit / ohne Placebo) - vs. Insulin Glargin, Metformin u. Sulfonylharnstoff - vs. NPH-Insulin, Metformin u. Sulfonylharnstoff

### *2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin*

Es wurden 2 aktivkontrollierte Studien identifiziert, bei denen eine Kombination von Pioglitazon mit Metformin mit einer Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff verglichen wurde. In die Studien wurden Patienten eingeschlossen, deren Blutzucker unter Metforminmonotherapie nicht ausreichend eingestellt war ( $\text{HbA}_{1c} \geq 7,5\%$ ). Die Krankheitsdauer war in beiden Studien mit einem mittleren Wert von 5 bis 6 Jahren vergleichbar. Bei der Studie AD-4833/EC410 handelt es sich um eine über 2 Jahre geplante, doppelblinde Studie mit insgesamt 630 Patienten. In der Vergleichsgruppe wurde Gliclazid als Sulfonylharnstoff eingesetzt. In einer offenen Studie von Umpierrez 2006 wurden 210 Patienten eingeschlossen und über 6 Monate behandelt. In der Vergleichsgruppe wurde Glimepirid als Sulfonylharnstoff eingesetzt. Primärer Endpunkt in beiden Studien war die Veränderung des  $\text{HbA}_{1c}$  im Vergleich zu den Werten vor Studienbeginn. Zusätzlich wurden Sicherheitsaspekte berücksichtigt. In der Studie von Umpierrez 2006 wurden auch Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HUI 3) erhoben.

In einer weiteren aktivkontrollierten doppelblind Studie (CLAF237A2354) wurde ein Vergleich mit einer Behandlung mit einer Kombination aus Vildagliptin / Metformin über 52 Wochen durchgeführt. In dieser Studie wurden 576 Patienten eingeschlossen, deren Blutzucker unter einer Metforminmonotherapie nicht ausreichend eingestellt war ( $\text{HbA}_{1c}$  7,5–11,0 %) und die eine mittlere Krankheitsdauer von 6,4 Jahren aufwiesen. Primärer Endpunkt in dieser Studie war die Veränderung des  $\text{HbA}_{1c}$  nach 24 Wochen im Vergleich zu den Werten vor Studienbeginn (Nichtunterlegenheit von Vildagliptin gegenüber Pioglitazon). Zusätzlich wurden Veränderungen im Körpergewicht und neben weiteren Sicherheitsaspekten

insbesondere das Auftreten von peripheren Ödemen berücksichtigt. Nach Auswertung des primären Endpunktes wurde die Behandlung der Patienten über 28 Wochen fortgesetzt, wobei Patienten und Behandelnde verblindet blieben.

### *3-fach-Therapie mit Pioglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff*

Es wurde eine doppelblinde placebokontrollierte Studie (F-Pio-100) identifiziert, die bei 299 eingeschlossenen Patienten, deren Blutzucker unter Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt war ( $\text{HbA1c} \geq 7\%$ ), über 7 Monate untersuchte, ob der HbA1c-Wert unter Metformin und Sulfonylharnstoff in Kombination mit Pioglitazon im Vergleich zu Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff reduziert wird. Zusätzlich wurden Sicherheitsaspekte evaluiert. Die Krankheitsdauer betrug in dieser Studie 12 Jahre. Das Studienprotokoll wurde geändert, sodass auch Patienten eingeschlossen werden konnten, deren Blutzucker unter einer Kombitherapie mit Metformin und einem Glinid nicht ausreichend eingestellt war. Davon waren aber nur 2 Patienten in der Pioglitazongruppe und kein Patient in der Placebogruppe betroffen (0,7 % der Studienpopulation). Für die Nutzenbewertung wurde davon ausgegangen, dass diese geringe Abweichung in der Medikation bei nur 0,7 % der Patienten das Gesamtergebnis nicht wesentlich beeinflusst.

### *Pioglitazon in Kombination mit Humaninsulin*

Es wurde eine Studie (Jin 2007) identifiziert, in der 60 chinesische Typ-2-Diabetiker mit diabetischer Nephropathie und chronischer Nierenerkrankung über 1 Jahr mit dem Angiotensinrezeptor-II-Antagonisten Losartan mit/ohne Pioglitazon zusätzlich zu einer Basistherapie mit Insulin behandelt wurden. Das Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung wurde im Rahmen dieses Berichtes als Metforminkontraindikation bewertet, sodass eine Pioglitazonbehandlung in Kombination mit Insulin durch den aktuellen Zulassungsstatus abgedeckt war. Die Patienten wurden vor Beginn der Studie abhängig vom Schweregrad der chronischen Nierenerkrankung in 2 Gruppen mit jeweils 30 Patienten stratifiziert. Über die Dauer der Diabeteserkrankung wurden keine Angaben gemacht. Es handelt sich um eine offene, nicht placebokontrollierte Studie. Der primäre Endpunkt dieser Studie war nicht explizit angegeben. Neben Veränderungen des HbA1c wurden auch Sicherheitsaspekte wie Ödeme und Änderungen im Körpergewicht untersucht und das Auftreten einer Herzinsuffizienz. Veränderungen in der glomerulären Filtrationsrate (GFR) wurden ebenfalls gemessen, aber nicht in die Bewertung aufgenommen, da für eine adäquate Analyse der Studienzeitraum mindestens 2 Jahre betragen müsste.

### *Verabreichung von Pioglitazon im Rahmen verschiedener Therapieansätze*

In der PROactive-Studie (AD-4833/EC444) wurden 5238 Typ-2-Diabetiker mit makrovaskulären Erkrankungen und einem nicht ausreichend eingestellten Blutzucker ( $\text{HbA1c} > 6,5\%$  bzw. dem am Ort der Durchführung gültigen Äquivalent) über eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 34,5 Monaten zusätzlich zu der bestehenden

Blutzucker senkenden Therapie mit Pioglitazon oder Placebo behandelt. Im Rahmen der Behandlung war eine Optimierung aller Therapieoptionen vorgesehen, um einen HbA1c-Zielwert von < 6,5 % zu erreichen. Dabei war auch die Gabe weiterer oraler blutzucker-senkender Medikamente mit Ausnahme von Glitazonen erlaubt. Die Studie nimmt damit einen Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon mit einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon vor. Die Ausgangsmedikationen und Änderungen der Therapien im Verlauf der Studie sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Antidiabetische Medikation vor Studienbeginn und am Ende der PROactive-Studie

Therapie	Pioglitazon		Placebo	
	Studienbeginn	Studienende	Studienbeginn	Studienende
	n (%) N = 2605	n (%) N = 2415	n (%) N = 2633	n (%) N = 2425
Metformin	253 (9,7)	315 (13,0)	261 (9,9)	247 (10,2)
Sulfonylharnstoff	508 (19,5)	456 (18,9)	493 (18,7)	329 (13,6)
Metformin + Sulfonylharnstoff	654 (25,1)	574 (23,8)	660 (25,1)	616 (25,4)
Insulin	5 (0,2)	201 (8,3)	8 (0,3)	274 (11,3)
Insulin + Metformin	456 (17,5)	409 (16,9)	475 (18,0)	530 (21,9)
Insulin + Sulfonylharnstoff	209 (8,0)	150 (6,2)	219 (8,3)	170 (7,0)
Insulin + Metformin + Sulfonylharnstoff	105 (4,0)	106 (4,4)	107 (4,1)	150 (6,2)
Andere	306 (11,7)	<i>k. A.</i>	305 (11,6)	<i>k. A.</i>
Diät	109 (4,2)	204 (8,4)	105 (4,0)	109 (4,5)
[n]: Anzahl Patienten mit der entsprechenden Behandlung [N]: Anzahl ausgewerteter Patienten <i>Kursiv:</i> Angaben aus Studienbericht zu PROactive				

Die Diabetesdauer lag in dieser Studie im Mittel zwischen 9 und 10 Jahren. Das Vorliegen einer makrovaskulären Grunderkrankung wurde im Rahmen dieses Berichtes als Metforminkontraindikation bewertet. Damit war entsprechend der Zulassung eine Behandlung der Patienten mit Pioglitazon u. a. in der Monotherapie möglich. Primärer Endpunkt war die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse eines kombinierten Endpunktes: Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt (inkl. stiller Myokardinfarkt), Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention, größere Beinamputationen, Bypassoperation oder Revaskularisierung im Bein. Zusätzlich wurden die individuellen Komponenten dieses Endpunktes, weitere kombinierte Endpunkte und Ereignisse von besonderem Interesse (z. B. transiente ischämische Attacken oder die Durchführung einer Fotokoagulation zur Behandlung einer diabetischen Retinopathie oder eines diabetischen Makulaödems) bewertet. Eine umfassende Sicherheitsevaluation (u. a. zur Hypoglykämie) wurde ebenfalls durchgeführt und die Veränderung des HbA1c-Wertes im Verlauf der Studie gemessen.

Die PERISCOPE-Studie (01-01-TL-OPI-516) untersuchte 547 Typ-2-Diabetiker mit einem nicht ausreichend eingestellten Blutzucker, die einer Angiografie unterzogen wurden und eine koronare Herzerkrankung aufwiesen, über einen Behandlungszeitraum von 18 Monaten und mit einem nachträglichen *Follow-up* von 1 Monat. Neben der verabreichten Studienmedikation (Pioglitazon vs. Glimepirid) war eine Behandlung mit Metformin und / oder Insulin zur Therapieoptimierung vorgesehen, um einen HbA1c-Zielwert von  $< 7\%$  zu erreichen. Die Diabetesdauer betrug im Mittel 8 Jahre, wobei die Patienten vor Beginn der Studie entweder noch nicht mit oralen Antidiabetika vorbehandelt waren bzw. zu dieser Zeit keine Behandlung durchgeführt wurde oder eine Mono- oder Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika bzw. Insulin durchgeführt wurde. Das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung wurde im Rahmen dieses Berichtes als Metforminkontraindikation bewertet. Damit war entsprechend der Zulassung eine Behandlung der Patienten mit Pioglitazon u. a. in der Monotherapie möglich. Patientenrelevanter Endpunkt war die Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten einer der folgenden kombinierten Endpunkte: a.) kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall, b.) kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall, koronare Revaskularisierung, Karotisendarteriektomie bzw. -stenting, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina oder einer chronischen Herzinsuffizienz c.) kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina oder einer chronischen Herzinsuffizienz. Zusätzlich wurden die individuellen Komponenten dieser Endpunkte dargestellt. Eine umfassende Sicherheitsevaluation (u. a. zu Hypoglykämien, Ödemen und Knochenbrüchen) wurde ebenfalls durchgeführt und die Veränderung des HbA1c-Wertes im Verlauf der Studie gemessen.

Zu den folgenden Therapieansätzen mit Rosiglitazon werden das Studiendesign und die Studienpopulation beschrieben:

#### *2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Metformin*

Zur Untersuchung des Vergleichs Rosiglitazon / Metformin vs. Placebo / Metformin standen 3 verblindete Studien (Fonseca 2000, 49653/093, 49653/044) mit einer Laufzeit von je 6 Monaten und 1 verblindete Studie (Negro 2005) mit einer Laufzeit von 12 Monaten zur Verfügung. In den 3 6-Monats-Studien wurden insgesamt 715 Patienten aus Zentren in den USA, Kanada und Mexiko eingeschlossen, deren Erkrankung im Mittel seit 7 bis 10 Jahren bekannt war. Die Run-in-Phase betrug maximal 6 Wochen mit einer Titrierung der Metformindosis auf 2,5 g/Tag. Anschließend wurde eine vierwöchige einfach-blinde Metformin-/Placebothherapie mit Diät durchgeführt. Patienten, deren Blutzucker unter Metformin nicht ausreichend eingestellt war (Nüchternplasmaglukose  $\geq 140$  mg/dL), wurden anschließend in eine der untersuchten Behandlungsgruppen mit Placebo oder Rosiglitazon (4 bzw. 8 mg/Tag) randomisiert. In der Studie 49653/093 wurde zusätzlich eine Rosiglitazonmonotherapie in einem Studienarm durchgeführt; dieser Studienarm wurde für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da bei den eingeschlossenen Patienten keine

Metforminkontraindikation oder -unverträglichkeit vorlag. Der primäre Endpunkt in allen 3 Studien war die Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Studienbeginn nach 26 Wochen. Unerwünschte Ereignisse wurden wie in klinischen Studien üblich ermittelt. Die Ergebnisse dieser 3 Studien wurden auch in einer Meta-Analyse untersucht. In der 12-Monats-Studie von Negro wurden 38 Typ-2-Diabetiker untersucht, deren Blutdruck während der Nacht um  $< 10\%$  abfiel, die Erkrankung war im Mittel seit 7 Jahren bekannt. Der primäre Endpunkt war in dieser Studie nicht explizit angegeben, es wurden aber Veränderungen im HbA1c, Körpergewicht und BMI dargestellt.

Neben den placebokontrollierten Studien wurden auch 4 aktivkontrollierte doppelblinde Studien (Garber 2006, AVM 100264, Bakris 2006, Khanolkar 2008), in denen Rosiglitazon / Metformin mit Sulfonylharnstoff / Metformin (Glibenclamid bzw. Gliclazid) bei 1353 Patienten aus Europa, Nord- und Südamerika verglichen wurde, in die Bewertung eingeschlossen. Der Zeitraum der Erkrankung betrug im Mittel 5 bis 8 Jahre. Für die Studie von Khanolkar 2008 lagen keine Angaben zur Krankheitsdauer vor. In allen 4 Studien wurden Patienten randomisiert, deren Blutzucker unter Metforminmonotherapie nicht ausreichend eingestellt war ( $\text{HbA1c} > 7\%$  bei Garber 2006 und  $> 6,5\%$  bei Khanolkar 2008 bzw. Nüchternplasmaglukose  $\geq 7\text{ mM}$  bei AVM 100264 und  $> 6,6\text{ mM}$  bei Bakris 2006). Der Studienzeitraum betrug 24 Wochen (Garber 2006 und Khanolkar 2008), 32 Wochen (Bakris 2006) und 52 Wochen (AVM 100264). In allen Studien wurde die Veränderung des HbA1c im Vergleich zu Studienbeginn gemessen und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen überwacht. In der Studie AVM 100264 wurde zusätzlich die Behandlungszufriedenheit (DTSQs bzw. DTSQc) ermittelt. Im Gegensatz zu den Studien von Garber 2006, Khanolkar 2008 und Bakris 2006 wurden in der Studie AVM 100264 Rosiglitazon und Metformin nicht als Einzelpräparate, sondern als Kombinationspräparat (Avandamet) verabreicht.

### *2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff*

Es wurde eine placebokontrollierte doppelblinde Studie identifiziert (49653/136), in der Patienten mit chronischem Nierenversagen im Vergleich zu einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden. Das Vorliegen eines chronischen Nierenversagens wurde im Rahmen dieses Berichtes als Metforminkontraindikation bewertet. Entsprechend der Zulassung war damit bei einem unter Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellten Blutzucker (Nüchternplasmaglukose  $\geq 7\text{ mM}$ ) eine Kombinationstherapie mit Rosiglitazon angezeigt. Allerdings wurde in der Studienpopulation bei einem Großteil der Patienten eine zusätzliche Therapie mit Insulin durchgeführt. Da die Insulinbehandlung nicht durch die Zulassung abgedeckt war, wurde nur eine Subgruppe von 70 Patienten für die Bewertung berücksichtigt, die nicht mit Insulin behandelt wurde. Über die Diabetesdauer und das durchschnittliche Alter wurden in dieser Subgruppe keine Angaben gemacht. Die Studiendauer betrug 6 Monate und schloss Patienten aus 47 Zentren in Europa ein. Primärer Endpunkt war die Veränderung des HbA1c im Vergleich zu Studienbeginn. Zusätzlich wurden Sicherheitsaspekte untersucht.



*3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff*

Es wurden 2 placebokontrollierte doppelblinde Studien identifiziert (Dailey 2004 und 49653/134), die bei 1202 Patienten ohne ausreichende Blutzuckereinstellung ( $\text{HbA1c} > 7\%$  bei Dailey und Nüchternplasmaglukose  $\geq 140 \text{ mg/dL}$  bei 49653/134) eine 3-fach-Therapie unter Einschluss von Rosiglitazon mit einer 2-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) verglichen. Die Diabeteserkrankung war im Mittel seit 8 bis 9 Jahren bekannt. Beide Studien wurden über 6 Monate durchgeführt und untersuchten als primären Endpunkt die Veränderung des HbA1c im Vergleich zu den Werten vor Studienbeginn. Zusätzlich wurden unerwünschte Ereignisse erfasst. Eine Meta-Analyse wurde für diese Studien nicht durchgeführt, da in der Studie von Dailey 2004 eine Titrierung der Rosiglitazondosis von 4 mg auf 8 mg in Abhängigkeit vom Blutzucker erlaubt war, in der Studie 49653/134 aber eine feste Dosierung von 4 mg oder 8 mg in den jeweiligen Behandlungsarmen vorgegeben war.

Weiterhin wurden 2 offene kontrollierte Studien identifiziert (Kadoglou 2007 und 2008). Im Rahmen dieser Studien wurden 170 Patienten ohne ausreichende Blutzuckereinstellung ( $\text{HbA1c} > 7\%$ ) eingeschlossen und es wurde eine 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff (Gliclazid) mit einer 2-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Gliclazid) verglichen. In der 2-fach-Therapie wurde kein Placebo verabreicht. In der Studie von Kadoglou 2007 wurde die Behandlung jeweils mit und ohne sportliche Übungen über 8 Monate durchgeführt. Die sportliche Übungen bestanden aus einem Fahrrad-Ergometer-Test. Der Test wurde 4 mal pro Woche über 45 bis 60 min mit einem Zielwert von 50 bis 80 %  $\text{VO}_{2\text{max}}$  durchgeführt. Nach 4 Wochen wurde die Intensität und Dauer jeder Übungseinheit konstant für den restlichen Zeitraum der Studie beibehalten. In der Studie von Kadoglou 2008 betrug die Behandlungsdauer 6 Monate. Die Diabeteserkrankung war im Mittel seit 5 bis 7 Jahren (Kadoglou 2007) bzw. 8 bis 9 Jahren (Kadoglou 2008) bekannt. Ein primärer Endpunkt wurde nicht explizit beschrieben. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden die Angaben zur Veränderung im BMI berücksichtigt. Ergänzend wurden auch Änderungen im HbA1c im Vergleich zu Studienbeginn dargestellt. Angaben zum Auftreten von Hypoglykämien waren in beiden Publikationen nicht enthalten.

Zusätzlich wurden auch 3 aktivkontrollierte Studien identifiziert. In 2 Studien (Rosenstock 2006 und Reynolds 2007) wurde die 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon/ Metformin / Sulfonylharnstoff mit einer Therapie mit Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff über 6 Monate in einem offenen Studiendesign bei 257 Patienten untersucht, deren Blutzucker unzureichend eingestellt war ( $\text{HbA1c} \geq 7,5\%$  bzw.  $\geq 8\%$ ). Die Diabetesdauer wurde für die Rosenstock-2006-Studie mit 8 bis 9 Jahren angegeben. Für die Reynolds-2007-Studie fehlen Angaben zur Diabetesdauer, dem Alter und Geschlecht. Primärer Endpunkt der Rosenstock-2006-Studie war der Vergleich der glykämischen Kontrolle (gemessen anhand des HbA1c) zwischen den beiden Behandlungsarmen. Zusätzlich wurden Daten zum Körpergewicht, zu unerwünschten Ereignissen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben (Vinik

2007). Die Studie von Reynolds 2007 untersuchte als primären Endpunkt Marker für oxydativen Stress und kardiovaskuläres Risiko, die im Rahmen dieser Nutzenbewertung nicht als patientenrelevante Endpunkte angesehen wurden. Zusätzlich wurden aber als sekundäre Endpunkte die Veränderung des HbA1c im Vergleich zu Studienbeginn, das Körpergewicht und die Anzahl von hypoglykämischen Ereignissen untersucht. Es war vorgesehen, die Ergebnisse dieser Studie auch in einer Meta-Analyse zu untersuchen; allerdings konnten nur die Ergebnisse zu Studienabbrüchen wegen eines unerwünschten Ereignisses ausgewertet werden, da die Ergebnisse zum HbA1c, Körpergewicht und zu Hypoglykämieraten aufgrund der unterschiedlichen Darstellung nicht gepoolt werden konnten.

In einer weiteren offenen Studie (Ko 2006) wurde die 3-fach-Therapie mit einer Kombination aus NPH-Insulin / Sulfonylharnstoff / Metformin bei 112 chinesischen Patienten verglichen, deren Blutzucker unzureichend eingestellt war ( $\text{HbA1c} \geq 8,5 \%$ ). Die Diabetesdauer betrug im Mittel 12 bis 14 Jahre. Von den 112 Patienten wurden 8,9 % (= 10 Patienten) nur mit Sulfonylharnstoff behandelt. Aufgrund der geringen Zahl dieser Patienten ist nicht davon auszugehen, dass das Ergebnis der Studie wesentlich beeinflusst wurde. Die Studiendauer betrug 1 Jahr. Ein primärer Endpunkt wurde nicht explizit benannt. Für die Nutzenbewertung relevant waren die Angaben zum BMI, HbA1c und zu unerwünschten Ereignissen.

Tabelle 9: Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Ort und Zeitraum	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>Studien mit Pioglitazon</b>					
<b>2-fach-Therapie</b>					
Pio + Met vs. SH + Met					
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>	- RCT - doppelblind - double-dummy - parallel - aktivkontrolliert <sup>c</sup>	52 W + 52 W	317 [Pio + Met] <sup>d</sup> 313 [SH + Met] <sup>d</sup> SH = Glic	75 Zentren in Europa und Australien Dezember 2000 – Juni 2002 / Juni 2003	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien), Körpergewicht
Umpierrez (2006)	- RCT - offen - parallel - aktivkontrolliert	26 W	109 [Pio + Met] 101 [SH + Met] SH = Glim	51 Zentren in den USA	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> BMI, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HUI 3), Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen
Pio + Met vs. Vilda + Met					
Bolli (2008) CLAF237A2354	- RCT - doppelblind - parallel - aktivkontrolliert	24 W + 28 W	281 [Pio + Met] 295 [Vilda + Met]	118 Zentren in Europa, den USA, Australien und Südafrika September 2005 – Februar 2007	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> Körpergewicht, unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien, periphere Ödeme)

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Ort und Zeitraum	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>3-fach-Therapie</b>					
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met					
<i>F-PIO-100<sup>c</sup></i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- Plac-kontrolliert</li> </ul>	30 W	145 [Pio + Met + SH] 154 [Plac + SH + Met] SH = k. A.	57 Zentren in Frankreich Dezember 2003 – Oktober 2005	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)
<b>Kombination mit Insulin</b>					
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30					
Jin (2007)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- offen</li> <li>- parallel</li> </ul>	52 W	30 [Pio + Ins 70/30] 30 [Ins 70/30]	1 Zentrum in der V. R. China	<u>primär:</u> unklar <u>weitere:</u> HbA1c, BMI, unerwünschte Ereignisse (Ödeme)

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Ort und Zeitraum	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>					
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung					
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444	- RCT - doppelblind - parallel - Plac-kontrolliert	34,5 Monate durchschnittliche Beobachtungszeit	2605 [Pio + versch. Antidiabetika] 2633 [Plac + versch. Antidiabetika]	321 Zentren in 19 europäischen Ländern Mai 2001 – Januar 2005	<i><u>primär</u>: Kombierter Endpunkt: Gesamtmortalität, nicht tödlicher MI (inkl. stiller MI), Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention, größere Beinamputationen, Bypassoperation oder Revaskularisierung im Bein</i> <i><u>weitere</u>: Individuelle Komponenten des primären Endpunktes; kardiovaskuläre Mortalität; kombinierter Endpunkt: Gesamtmortalität, nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI), Schlaganfall; kombinierter Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI), Schlaganfall; kombinierter Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI); Zeit bis MI (exkl. stiller MI); primärer Endpunkt (exkl. stiller MI); Todesursache; TIA; retinale Fotokoagulation; Karotisintervention; Hospitalisierung; unerwünschte Ereignisse (Hypoglykämien); HbA1c</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Ort und Zeitraum	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Pio mit Therapieoptimierung vs. SH mit Therapieoptimierung					
Nissen (2008) PERISCOPE 01-01-TL-OPI-516	- RCT - doppelblind - parallel - aktivkontrolliert	72 W	274 [Pio mit/ohne Met und / oder Ins] 273 [SH mit/ohne Met und / oder Ins] SH = Glim	97 Zentren in Nord- und Südamerika <i>Juli 2003 – Oktober 2007</i>	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : Kombierter Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher MI oder Schlaganfall; kombinierter Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher MI oder Schlaganfall, koronare Revaskularisierung, Karotisendarteriektomie oder - stenting, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina oder einer kongestiven Herzinsuffizienz; kombinierter Endpunkt: kardiovaskuläre Mortalität, nicht tödlicher MI oder Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina oder einer kongestiven Herzinsuffizienz; Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte; HbA1c; unerwünschte Ereignisse (u. a. Hypoglykämien, Ödeme, kardiale UEs, Frakturen); Körpergewicht
<b>Studien mit Rosi</b>					
<b>2-fach-Therapie</b>					
Rosi + SH vs. Plac + SH					
49653/136 <sup>f</sup>	- RCT - doppelblind - parallel - Plac-kontrolliert	26 W	36 [Rosi + SH] 34 [Plac + SH] SH = k. A.	47 Zentren in Europa <i>Juli 1999 – Juni 2001</i>	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien), Körpergewicht

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Ort und Zeitraum	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Rosi + Met vs. Plac + Met					
Fonseca (2000) 49653/094	- RCT - doppelblind - parallel - Plac-kontrolliert	26 W	119 [Rosi 4mg + Met] 113 [Rosi 8mg + Met] 116 [Plac + Met]	36 Zentren in den USA April 1997 – März 1998	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien), Körpergewicht
49653/093 <sup>g</sup>	- RCT - doppelblind - parallel - double-dummy	26 W	106 [Rosi + Met] 109 [Plac + Met]	34 Zentren in den USA Juni 1997 – April 1998	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)
49653/044	- RCT - doppelblind - parallel - Plac-kontrolliert	26 W	50 [Rosi 4mg + Met] 51 [Rosi 8mg + Met] 51 [Plac + Met]	10 Zentren in Mexiko und Kanada März 1998 – Dezember 1999	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien), Körpergewicht
Negro (2005)	- RCT - doppelblind - parallel - Plac-kontrolliert	52 W	19 [Rosi + Met] 19 [Plac + Met]	1 Zentrum in Italien Juli 2000 – 2003	<u>primär:</u> unklar <u>weitere:</u> HbA1c, Körpergewicht, BMI

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Ort und Zeitraum	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Rosi + Met vs. SH + Met					
Garber (2006) <i>BMS CV1380-61</i>	- RCT - doppelblind - triple-dummy - parallel - aktivkontrolliert	24 W	158 [Rosi + Met] 160 [SH + Met] SH = Glib	76 Zentren in den USA Oktober 2000 – November 2001	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> Körpergewicht, unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)
Khanolkar (2008)	- RCT - doppelblind - parallel - aktivkontrolliert	24 W	25 [Rosi + Met] 25 [SH + Met] SH = Glic	1 Zentrum in Wales	<u>primär:</u> unklar <u>weitere:</u> HbA1c, BMI
Hamann (2008) <i>AVM 100264<sup>h</sup></i>	- RCT - doppelblind - parallel - aktivkontrolliert <sup>c</sup>	52 W	294 [Rosi + Met] 302 [SH + Met] SH = Glib oder Glic	118 Zentren in Europa und Mexiko <i>Juli 2004 – Januar 2006</i>	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> Körpergewicht, unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien), Therapiezufriedenheit (DTSQs+c)
Bakris (2006) <i>49653/137</i>	- RCT - doppelblind - parallel - aktivkontrolliert	32 W	204 [Rosi + Met] 185 [SH + Met] SH = Glib	88 Zentren in Europa, Nord- und Südamerika <i>April 2000 – März 2004</i>	<u>primär:</u> nicht relevant <u>weitere:</u> HbA1c, unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)

(Fortsetzung)



Tabelle 9 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Ort und Zeitraum	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>3-fach-Therapie</b>					
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met					
Dailey (2004)	- RCT - doppelblind - parallel - Plac-kontrolliert	24 W	181 [Rosi + SH + Met] 184 [Plac + SH + Met] SH = Glib	61 Zentren in den USA	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)
49653/134	- RCT - doppelblind - parallel - Plac-kontrolliert	26 W	281 [Rosi 4mg + SH + Met] 280 [Rosi 8mg + SH + Met] 276 [Plac + SH + Met] SH = Glib	90 Zentren in Nordamerika März 1999 – August 2000	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> Körpergewicht, unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)
Rosi + SH + Met vs. SH + Met					
Kadoglou (2007)	- RCT - offen - parallel	35 W	25 [Rosi + SH + Met] 25 [SH + Met] 25 [Rosi + SH + Met + Sport] 25 [SH + Met + Sport] SH = Glic	1 Zentrum in Griechenland	<u>primär:</u> unklar <u>weitere:</u> HbA1c, BMI
Kadoglou (2008)	- RCT - offen - parallel	26 W	35 [Rosi + SH + Met] 35 [SH + Met] SH = Glic	1 Zentrum in Griechenland	<u>primär:</u> unklar <u>weitere:</u> HbA1c, BMI

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Ort und Zeitraum	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Rosi + SH + Met vs. Ins Glargin + SH + Met					
Rosenstock (2006) & Vinik (2007)	- RCT - offen - parallel - aktivkontrolliert	24 W	112 <sup>d</sup> [Rosi + SH + Met] 105 <sup>d</sup> [Ins + SH + Met] SH = k. A.	42 Zentren in den USA	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Körpergewicht, unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien), gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL)
Reynolds (2007)	- RCT - offen - parallel - aktivkontrolliert	24 W	20 [Rosi + SH + Met] 20 [Ins + SH + Met] SH = Glib oder Glip	1 Zentrum in den USA	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, Körpergewicht, Hypoglykämien
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met					
Ko (2006)	- RCT - offen - parallel - aktivkontrolliert	52 W	56 [Rosi + SH + Met] 56 [Ins + SH + Met] SH = Glib, Glip oder Glic	1 Zentrum in der V.R. China	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, BMI, unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht

[BMI]: Body-Mass-Index [BZ]: Blutzucker [DTSQs(c)]: *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* Status (s) und Veränderung (c) [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [HbA1c]: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins [HRQOL]: *Health Related Quality Of Life* [HUI3]: *Health Utility Index Mark 3* [Ins]: Insulin [k. A.]: keine Angabe [Met]: Metformin [MI]: Myokardinfarkt [PCI]: perkutane Koronarintervention [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [TIA]: transiente ischämische Attacken [Vilda]: Vildagliptin [W]: Wochen  
*Kursiv*: Angaben laut Studienbericht

<sup>a</sup> Anzahl aller randomisierten Patienten.

<sup>b</sup> Primäre Zielkriterien sowie Zielkriterien, die den im Berichtsplan spezifizierten Therapiezielen zugeordnet sind.

<sup>c</sup> Als Nichtunterlegenheitsstudie angelegt.

<sup>d</sup> Anzahl der randomisierten Patienten, die die Studienmedikation erhielten.

<sup>e</sup> Im Rahmen der Studie wurde das Protokoll geändert und es wurden auch Patienten eingeschlossen, die mit einer Kombination aus Metformin und Glinid vorbehandelt wurden (0,7 % der Patientenpopulation).

<sup>f</sup> Für die Nutzenbewertung wurden nur Patienten berücksichtigt, die im Rahmen dieser Studie nicht mit Insulin behandelt wurden. In der Sulfonylharnstoffgruppe wurde fälschlicherweise ein Patient eingeschlossen, der zu Studienbeginn mit Insulin behandelt wurde.

<sup>g</sup> Die Daten der Rosiglitazonmonotherapie werden nicht berücksichtigt, da keine Metforminkontraindikation vorliegt.

<sup>h</sup> Kombinationspräparat Avandamet (Rosiglitazon / Metformin).

Tabelle 10: Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes-diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
<b>Studien mit Pioglitazon</b>			
<b>2-fach-Therapie</b>			
Pio + Met vs. SH + Met			
Matthews & Charbonnel (2005) AD-4833/EC410	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	E: Alter 35 – 75 Jahre, HbA1c $\geq 7,5$ und $\leq 11$ %, Nüchtern-C-Peptid $\geq 1,5$ ng/mL (0,5 nM), Behandlung mit Met ( $\geq 50$ % der max. empfohlenen/tolerierten Dosierung) für mindestens 3 Monate, stabile oder sich verschlechternde glykämische Kontrolle für $\geq 3$ Monate vor dem Screening A: Typ-1-Diabetes, Ketoazidose, MI, transitorisch ischämische Attacken oder Schlaganfälle in den letzten 6 Monaten vor Studienbeginn, symptomatische Herzinsuffizienz, akute Malabsorption oder chronische Pankreatitis, familiäre Polyposis coli, maligne Erkrankungen in den letzten 10 Jahren, vorherige Behandlung mit Insulin, Gliclazid, Pio oder anderen SH oder TZD, diastolischer Blutdruck $> 100$ mmHg unter medikamentöser Behandlung, ALT $> 2,5$ -Fache der Obergrenze des Referenzbereiches, Serumkreatinin $> 135$ $\mu$ M, Hb $< 10,5$ g/dL
Umpierrez (2006)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	E: Alter 18 – 79 Jahre, HbA1c 7,5 – 10 %, Typ-2-Diabetes seit mindestens 6 Monaten, Einnahme einer stabilen Metformindosis (1 – 2,5 g/Tag) oder extended release Met (0,5 – 2 g/Tag) in den ersten 2 Monaten vor Studienbeginn, dabei keine Behandlung mit anderen OAD, BMI $\geq 24$ , Nüchternplasmaglukose 126 – 235 mg/dL, Nüchtern-C-Peptid $\geq 0,27$ nM A: Insulin, TZD oder SH-Behandlung innerhalb von 3 Monaten vor Aufnahme in die Studie, schwere Hypoglykämie, akute metabolische Komplikationen

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes-diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Pio + Met vs. Vilda + Met			
Bolli (2008) CLAF237A2354	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2- Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	E: Alter 18 – 77 Jahre, HbA1c 7,5 – 11 % unter stabiler Metformintherapie ( $\geq 1,5$ g/Tag) für $\geq 4$ W (Dauer der Metformintherapie mindestens 3 Monate), BMI 22 – 45, Nüchternplasmaglukose $< 15$ mM  A: Typ-1-Diabetes, Diabetes aufgrund einer Pankreasverletzung oder sekundäre Diabetesformen, akute metabolische diabetische Komplikationen, MI, unstabile Angina, CABG, Schlaganfall oder chronische Insulinbehandlung innerhalb der letzten 6 Monate. Behandlung mit einem anderen OAD außer Metformin innerhalb der letzten 3 Monate vor Studienbeginn. Akute Infektionen innerhalb der letzten 4 W, die die BZ-Kontrolle beeinflussen könnten. Chronische orale oder parenterale Kortikosteroidbehandlung innerhalb der letzten 8 W. Torsades de Pointes, ventrikuläre Tachykardie oder Fibrillation, PCI innerhalb der letzten 3 Monate. NYHA I – IV, AV-Block 2. und 3. Grades, QTc-Verlängerung, Lebererkrankungen, Akromegalie oder Behandlung mit Wachstumshormonen, Blutspende $\geq 500$ ml, Nierenfunktionsstörungen, ALT / AST $> 2,5$ -Fache oder Bilirubin $> 1,3$ -Fache der Obergrenze des Normalbereiches, Serumkreatinin $\geq 132$ $\mu$ M (Männer) oder $\geq 125$ $\mu$ M (Frauen), klinisch signifikant abnormale TSH oder Nüchterntriglyceride ( $> 7,9$ mM). Behandlung mit Antiarrhythmika (Ia – Ic oder III) oder Thyroidhormongabe ( $\geq 3$ Monate).

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes-diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
<b>3-fach-Therapie</b>			
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met			
<i>F-Pio-100</i>	<i>Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt</i>	<i>Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met und SH in der Kombitherapie eingestellt werden kann</i>	<i>E: Alter <math>\geq 30</math> Jahre, <math>\geq 2</math> Jahre Typ-2-Diabetiker, Patient wurde ambulant überwacht, <math>&gt; 3</math> Monate Behandlung mit einer Kombination von Met (<math>\geq 1,7</math> g) und SH mit einer max. tolerierbaren Dosierung, HbA1c <math>\geq 7 - \leq 9,5</math> %, BMI <math>\geq 24 - \leq 35</math>, Serumkreatinin <math>&lt; 135 \mu\text{M}</math> (Männer) und <math>&lt; 110 \mu\text{M}</math> (Frauen), ALT <math>&lt; 2,5</math>-Fache des Normalwertes A: Typ-1-Diabetes, Ketoazidose, Behandlung mit nur einem OAD, Behandlung <math>&gt; 2</math> OAD, Behandlung mit Insulin (inkl. einer Behandlung, die über mehr als 1 W erfolgte), MI, NYHA I – IV, Nierendialyse, schwere oder maligne Erkrankungen</i>
<b>Kombination mit Insulin</b>			
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30			
Jin (2007)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Typ-2-Diabetiker mit diabetischer Nephropathie und chronischer Nierenerkrankung	E: Alter 42 – 80 Jahre, diabetische Nephropathie Typ 2 (Albumin (mg/L) Kreatinin (g/L) Verhältnis von mind. 300 an 2 Messtagen oder ein 24-h-Proteinexkretionswert von $\geq 500$ mg an 2 Messtagen und diabetische Retinopathie), Serumkreatinin 150 – 420 $\mu\text{M}$ , chronische Nierenerkrankung Stadium 3 (GFR 30 ~ 59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) o. Stadium 4 (GFR 15 ~ 29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) A: Nichtdiabetische Nierenerkrankung, Typ-1-Diabetes, gestörte Leberfunktion, Herzerkrankungen

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes-diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>			
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung			
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten mit Typ-2- Diabetes und einem erhöhten Risiko makrovaskulärer Erkrankungen deren Blutzucker nicht ausreichend eingestellt ist	<i>E: Alter 35 – 75 Jahre, HbA1c &gt; 6,5 %, makrovaskuläre Erkrankungen (≥ 1 der folgenden Kriterien sind erfüllt): MI, Schlaganfall, PCI oder koronare Bypassoperation jeweils mind. 6 Monate vor Studieneintritt, akutes Koronarsyndrom mind. 3 Monate vor Studieneintritt, objektive Evidenz einer koronaren Arterienerkrankung oder einer symptomatischen PAVK</i>  <i>A: Typ-1-Diabetes, Insulinmonotherapie, MI, Schlaganfall, PCI oder koronare Bypassoperation innerhalb der letzten 6 Monate vor Studieneintritt, akutes Koronarsyndrom in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn, geplante Koronarangiografie, endovaskuläre oder chirurgische Intervention, symptomatische Herzinsuffizienz (≥ NYHA II), Beinulzera, Gangrän, Schmerzen ohne Belastung, geplante Angiografie, endovaskuläre oder chirurgische Intervention wg. einer Beinischämie, größere Operation in den letzten 4 W, Hämodialyse oder gestörte Leberfunktion, familiäre Polyposis coli</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes-diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Pio mit Therapieoptimierung vs. SH mit Therapieoptimierung			
Nissen (2008) PERISCOPE 01-01-TL-OPI-516	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten mit Typ-2- Diabetes, bei denen eine Koronarangiografie durchgeführt wurde (mit / ohne Koronarintervention)	<p><i>E: Alter 35 – 85 Jahre, Änderung des Lebensstils (inkl. Diät und sportliche Übungen), keine BZ-senkende Behandlung o. Behandlung mit Monotherapie / Kombinationstherapie, HbA1c <math>\geq</math> 6,0 % und <math>&lt;</math> 9 % (unter BZ-senkender Therapie) bzw. HbA1c <math>\geq</math> 6,5 % und <math>&lt;</math> 10 % (ohne BZ-senkende Therapie), angiografische Kriterien: a.) Gesamt-Koronarkreislauf: angiografische Evidenz einer koronaren Herzerkrankung (mind. 1 Läsion in einer nativen Koronararterie mit <math>\geq</math> 20 % Reduktion im Lumendiameter); b.) linke Hauptkoronararterie (nicht <math>&gt;</math> 50 % Reduktion im Lumendiameter); c.) Zielkoronararterie (nicht <math>&gt;</math> 50 % Reduktion im Lumendiameter über eine Segmentlänge von <math>\geq</math> 40 mm), distal vom Zielsegment Läsion <math>\leq</math> 60 % erlaubt, einzelne Abzweigung vom Zielgefäß darf eine Verengung von <math>\leq</math> 70 % aufweisen (falls im Zielsegment keine Läsion <math>&gt;</math> 50 %), Zielgefäß durch IVUS-Katheter erreichbar, keine Vorbehandlung mit einer PCI oder CABG, Zielgefäß zu Studienbeginn und in den nächsten 18 Monaten kein Kandidat für eine Bypassoperation, Zielgefäß stand nicht mit einem Infarkt in Verbindung und ist kein Bypasstransplantat, Personen mit einer CABG mind. 6 W vor der IVUS konnten eingeschlossen werden, soweit sie stabil waren und alle Einschlusskriterien erfüllten, IVUS-Aufnahme mit ausreichender Qualität liegt vor und Patienten befolgten das IVUS-Abfrageprotokoll</i></p> <p><i>A: Typ-1-Diabetes, <math>\geq</math> 3 Antidiabetika, TZD- oder SH-Intoleranz bzw. „lack of efficacy“, Männer / Frauen Serumkreatinin <math>\geq</math> 2 mg/dL bzw. <math>\geq</math> 1,8 mg/dL (unter Met <math>\geq</math> 1,5 mg/dL bzw. <math>\geq</math> 1,4 mg/dL), unklare mikroskopische Hämaturie <math>&gt;</math> +1, NYHA III – IV oder linksventrikuläre Dysfunktion, ALT <math>&gt;</math> 2,5-Fache der Obergrenze des Normbereiches, akute Lebererkrankungen oder Ikterus, BMI <math>&gt;</math> 48, Einnahme von oralen Glukokortikoiden, Niacin, steroidale Gelenksinjektionen, TZD, SH, Met-SH-Kombinationen, andere Antidiabetika (Ausnahme Met) vor der Randomisierung bzw. während der Studie, instabiler klinischer Status (z. B. Hypotension mit einem systolischen Blutdruck von <math>&lt;</math> 90 mmHg), geplante kardiale (PCI) bzw. periphere vaskuläre Intervention vor dem Screening oder CABG nach der Screening-Angiografie (falls Intervention empfohlen aufgrund der Screening-Angiografie erfolgte kein Ausschluss der Patienten, wenn geeignetes Zielgefäß identifiziert), Erkrankung der Herzklappe, Hypertension (<math>&gt;</math> 160 / 100 mmHg), Männer (Frauen) Hb <math>&lt;</math> 10,5 (<math>&lt;</math> 10,0 g/dL), Triglyceride <math>&gt;</math> 500 mg/dL</i></p>

(Fortsetzung)



Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes-diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
<b>Studien mit Rosiglitazon</b>			
<b>2-fach-Therapie</b>			
Rosi + SH vs. Plac + SH			
49653/136	Typ-2-Diabetes nach den Kriterien der WHO	Männliche und weibliche Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer chronischen Niereninsuffizienz (ohne Dialysepflicht)	<p>E: Alter 35 – 80 Jahre, chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance nach Cockcroft-Gault <math>\leq 79</math> mL/min), stabile Nierenfunktion (<math>\leq 25</math> % Unterschied zwischen den Serumkreatinin-Werten die mit einem Mindestabstand von 2 W erhoben wurden), Nüchternplasmaglukose <math>\geq 7</math> mM – <math>\leq 12</math> mM beim Screening, SH-Behandlung seit mindestens 3 Monaten und mit einer konstanten Dosierung seit mindestens 1 Monat vor dem Screening</p> <p>A: klinisch signifikante Lebererkrankungen, systolischer Blutdruck <math>&gt; 160</math> mmHg oder diastolischer Blutdruck <math>&gt; 105</math> mmHg, CHF: NYHA I – IV, instabile Angina oder schwere Angina die eine kontinuierliche Behandlung mit Nitraten zur Symptomminderung voraussetzt, Behandlung mit Met in den letzten 4 Monaten oder Acarbose in den letzten 3 Monaten, Patienten mit Ketonurie, Patienten, für die eine Hämoglobinsenkung um 1 – 1,25 g/dL ein signifikant klinisches Risiko bedeuten würde</p>
Rosi + Met vs. Plac + Met			
Fonseca (2000) 49653/094	Typ-2-Diabetes nach Definition der NDDG	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	<p>E: Alter 40 – 80 Jahre, Nüchternplasmaglukose 7,8 mM – 16,7 mM beim Screening und unter Met-Therapie (2,5 g/d) während der Erhaltungsperiode, Metformintoleranz, Nüchtern-C-Peptid <math>\geq 0,27</math> nM beim Screening, Gewichtsveränderung zwischen Screening und Studienbeginn <math>\leq 10</math> %</p> <p>A: Laktatazidose, klinisch signifikante Nieren- oder Lebererkrankungen, Hb <math>&lt; 11</math> g/dL (Männer) o. <math>&lt; 10</math> g/dL (Frauen), Hämoglobinopathien, Leukozytenzahl <math>&lt; 3000/\text{mm}^3</math>, Thrombozytenzahl <math>&lt; 120000/\text{mm}^3</math>, CHF: NYHA III – IV, schwere Angina, linksventrikuläre Hypertrophie (EKG), syst. Blutdruck <math>&gt; 180</math> mmHg oder diast. Blutdruck <math>&gt; 110</math> mmHg unter antihypertensiver Therapie, diabetische Neuropathie, Insulintherapie, Ketoazidose, BMI: <math>&lt; 22</math> oder <math>&gt; 38</math> oder eine Gewichtsveränderung <math>\geq 10</math> % zwischen Screening und Behandlung, Warfarinbehandlung, Anwendung von Phentemin-, Fenfluramin- oder Dexfenfluraminhydrochlorid</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes-diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
49653/093	Typ-2-Diabetes nach Definition der NDDG	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	<p>E: Alter 40 – 80 Jahre, Nüchtern-C-Peptid <math>\geq 0,8</math> ng/ml beim Screening, Nüchternplasmaglukose 140 – 300 mg/dL unter Metformintherapie (2,5 g/d) während der Erhaltungsperiode, Metformintoleranz, Gewichtsveränderung zwischen Screening und Behandlung <math>\leq 10\%</math></p> <p>A: Laktatazidose, klinisch signifikante Nieren- oder Lebererkrankungen, signifikante Anämie, Hämoglobinopathie, schwere Angina, CHF: NYHA III – IV, linksventrikuläre Hypertrophie systolischer Blutdruck <math>&gt; 180</math> mmHg oder diastolischer Blutdruck <math>&gt; 110</math> mmHg unter blutdrucksenkender Therapie, chronische Insulintherapie, Ketoazidose, symptomatische diabetische Neuropathie mit Behandlungsbedarf, BMI <math>&lt; 22</math> und <math>&gt; 38</math>, Warfarinbehandlung, Anwendung von Phentemin-, Fenfluramin- oder Dexfenfluraminhydrochlorid</p>
49653/044	Typ-2-Diabetes nach Definition der NDDG	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	<p>E: Alter 40 – 80 Jahre, Nüchtern-C-Peptid <math>\geq 0,8</math> ng/ml beim Screening, Nüchternplasmaglukose <math>\geq 140</math> und <math>\leq 300</math> mg/dL unter Metformintherapie (2,5 g/d) während der Erhaltungsperiode, Metformintoleranz (2,5 g/d), Körpergewichtsänderung nicht <math>\geq 10\%</math> zwischen Screening und Beginn der Behandlung</p> <p>A: klinisch signifikante Nieren- (Serumkreatinin <math>&gt; 1,5</math> mg/dL [Männer] oder <math>&gt; 1,4</math> mg/dL [Frauen] ) oder Lebererkrankungen (ALT, AST, gesamt Bilirubin, alkalische Phosphatase <math>&gt; 2,5</math>-Fache der Obergrenze des Referenzbereiches), Hb <math>&lt; 11</math> g/dL (Männer) oder <math>&lt; 10</math> g/dL (Frauen), Hämoglobinopathien, Leukozytenzahl <math>&lt; 3000/\text{mm}^3</math>, Thrombozytenzahl <math>&lt; 120000/\text{mm}^3</math>, Anämie, schwere Angina, Herzinsuffizienz, CHF: NYHA III – IV, linksventrikuläre Hypertrophie (EKG), systolischer Blutdruck <math>&gt; 180</math> mmHg oder diastolischer Blutdruck <math>&gt; 110</math> mmHg, Anwendung von Insulin, Ketoazidose, symptomatische diabetische Neuropathie, Warfarin und bestimmte Medikamente gegen Adipositas (z. B. Redux), Laktatazidose, BMI: <math>&lt; 22</math> oder <math>&gt; 38</math> oder eine Gewichtsveränderung <math>\geq 10\%</math> zwischen Screening und Beginn der Behandlung</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes-diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Negro (2005)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten mit Typ-2-Diabetes unter Metformintherapie, die eine nächtliche Abnahme des Blutdruckes von < 10 % zeigen	E: Keine bekannte Hypertension und keine blutdrucksenkende Medikation, Metforminbehandlung mit bis zu 2,55 g/d, nächtliche Abnahme des Blutdruckes < 10 % A: Pankreatitis, gastrointestinale Störungen und / oder Malabsorption, kardiale Erkrankungen oder Herzinsuffizienz, maligne Erkrankungen, Nieren- oder Leberstörungen, Mikro- und Makroalbuminurie, Retinopathie
Rosi + Met vs. SH + Met			
Garber (2006) BMS-CV1380-61	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	E: Alter 20 – 78 Jahre, OAD notwendig, stabile Metformindosis von $\geq 1,5$ g/d mindestens 8 W vor dem Screening, HbA1c > 7,0 % und $\leq 12$ % beim Screening, BMI: 23 – 45 A: Polyurie und Polydypsie mit > 10 % Gewichtsverlust, Anwendung anderer Antidiabetika als Met innerhalb von 8 W vor dem Screening, Anämie (Hämoglobin: < 12,5 g/dL [Männer] und < 11 g/dL [Frauen]), signifikante Nieren-, Herz- oder Lebererkrankungen
Khanolkar (2008)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	E: HbA1c > 6,5 % unter Metforminmonotherapie A: Raucher, signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen oder Herzinsuffizienz in der Anamnese, Mikroalbuminurie, Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern (Aspirin, Clopidogrel, Dipyridamol) oder nicht steroidalen antiinflammatorischen Medikamenten, signifikant abnormale Leberfunktionstests (ALT > 2-Fache der Obergrenze des Normalbereiches)

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes-diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Hamann (2008) <i>AVM 100264</i>	Typ-2-Diabetes nach den Kriterien der WHO	Männliche und weibliche Patienten mit Übergewicht BMI $\geq 25$ , deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	E: Alter 18 – 75 Jahre, BMI $\geq 25$ , HbA1c $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$ beim Screening, FPG $\geq 7$ mM vor der Randomisierung; Metformindosis von $\geq 0,85$ g/d mindestens 8 W vor dem Screening A: Anwendung anderer OAD als Met innerhalb von 12 W vor dem Screening Insulinbehandlung, metabolische Azidose ( <i>inkl. diabetische Ketoazidose</i> ), klinisch signifikante Ödeme, <i>schwere Hypoglykämien</i> , Anämie, Nieren- und Lebererkrankungen, Nüchtern-C-Peptid $\leq 0,5$ nM, Angina, CHF: NYHA I – IV, MI, PTCA, koronare Bypassoperation, zerebrovaskuläre Ereignisse, akute linksventrikuläre Dysfunktion, systolischer Blutdruck $> 170$ mmHg oder diastolischer Blutdruck $> 100$ mmHg unter blutdrucksenkender Therapie, <i>chronische Erkrankungen unter Kortikosteroidbehandlung</i>
Bakris (2006) <i>49653/137</i>	Typ-2-Diabetes nach den Kriterien der ADA	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes nicht adäquat mit Met in der Monotherapie eingestellt werden kann	E: Alter 40 – 80 Jahre, Mikroalbuminurie definiert durch ein Albumin-Kreatinin-Verhältnis von $\geq 30$ und $< 300$ mg Albumin / Kreatinin, Vorbehandlung mit Diät und sportlichen Übungen, OAD-Monotherapie oder -Kombinationstherapie, Nüchternplasmaglukose $> 6,6$ mM vor der Randomisierung, Met-Toleranz (min. Dosis von 1 g/Tag) A: Anwendung von TZD oder Insulin, Lebererkrankungen, Anämie, schwere Angina, systolischer Blutdruck $> 159$ mmHg oder diastolischer Blutdruck $> 99$ mmHg, blutdrucksenkende Therapie erlaubt, BMI $< 22$ kg/m <sup>2</sup> , <i>Met-Kontraindikation, nur in Spanien: behandlungsbedürftige symptomatische diabetische Neuropathie oder proliferative diabetische Retinopathie</i>
<b>3-fach-Therapie</b>			
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met			
Dailey (2004)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes unter OAD nicht adäquat eingestellt ist	E: Alter 20 – 78 Jahre, HbA1c $> 7\%$ und $\leq 10\%$ unter mind. 7,5 mg Glib/1,5 g Met/Tag 1W vor der Randomisierung, BMI 23 – 40, stabile OAD-Dosierung 8 W vor dem Screening A: HbA1c $\geq 10\%$ , Polyurie u. Polydypsie mit $> 10\%$ Gewichtsverlust, andere Antidiabetika als Met, SH oder TZD, Nieren- u. Leberfunktionsstörungen, Anämie, kardiale oder psychiatrische Erkrankungen, chronische Insulintherapie

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes-diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
49653/134	Typ-2-Diabetes nach Definition der NDDG	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes unter Behandlung mit Glib und Met nicht adäquat eingestellt ist	E: Alter 35 – 75 Jahre, Nüchtern-C-Peptid $\geq 1,0$ ng/mL und Nüchternplasmaglukose $\leq 300$ mg/dL beim Screening, Behandlung nur mit SH und Met mit mindestens $\frac{1}{2}$ max. SH-Dosis und $\geq 1$ g/d Met, Nüchternplasmaglukose während der Erhaltungsphase $\geq 140$ mg/dL und $\leq 300$ mg/dL (bzw. 270 mg/dL), Gewichtsveränderung zwischen Screening und Behandlung $\leq 10$ %, Met-Toleranz A: Kontraindikation gegenüber Met oder Glibenclamid, Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Laktatazidose, Ketoazidose, chronische Insulinanwendung, Nüchtern-Serumtriglyceridspiegel $> 400$ mg/dL beim Screening, Anämie, Angina, Herzinsuffizienz, CHF: NYHA I – IV bei I – II, wenn medikamentös behandelt, systolischer Blutdruck $> 180$ mmHg oder diastolischer Blutdruck $> 110$ mmHg unter blutdrucksenkender Therapie, Anwendung von Anorektika
Rosi + SH + Met vs. SH + Met			
Kadoglou (2007)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes unter Behandlung mit Glic und Met nicht adäquat eingestellt ist	E: BMI $> 25$ kg/m <sup>2</sup> , $\frac{1}{2}$ max. Dosis Met (1,7 g) und Glic (180 mg) für mind. 6 Monate, HbA1c $> 7$ % A: Raucher, Behandlung mit Lipidsenker, Insulin, TZD, vaskuläre Komplikationen, lebensbedrohliche Erkrankungen, orthopädische Probleme, Herz-, Leber- oder Nierenerkrankungen
Kadoglou (2008)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes unter Behandlung mit Glic und Met nicht adäquat eingestellt ist	E: BMI $> 25$ kg/m <sup>2</sup> , Diätempfehlungen nicht erfolgreich und $\frac{1}{2}$ max. Dosis Met (1,7 g) und Glic (160 mg) für mind. 4 Monate, HbA1c $> 7$ %, keine Teilnahme an regelmäßigen sportlichen oder Freizeitaktivitäten ( $> 1$ Einheit / Woche) innerhalb 1 Jahres vor Studienbeginn A: Raucher, Behandlung mit Lipidsenker, mikro- oder makrovaskuläre Komplikationen, schwere Neuropathien, kongestive Herzinsuffizienz, Herzklappenfehler, linksventrikuläre systolische Dysfunktion (Ejektionsfraktion $< 45$ %), unkontrollierte Hypertension, Arrhythmien, orthopädische Probleme, signifikante Leber- oder Nierenerkrankungen, Veränderungen im Körpergewicht ( $> 5$ %) bis zu 4 Monate vor Studienbeginn

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

Studie	Diabetes-diagnosestellung	Studienpopulation	Zusätzliche wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien <sup>a</sup>
Rosi + SH + Met vs. Ins Glargin + SH + Met			
Rosenstock (2006) & Vinik (2007)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes unter Behandlung mit SH und Met nicht adäquat eingestellt ist	E: Alter > 18 – 80 Jahre, HbA1c $\geq 7,5$ % und $\leq 11$ %, BMI > 25, stabile OAD-Behandlung mit $\geq 50$ % einer max. SH-Dosierung und mindestens 1 g/d Met A: Schlaganfall, MI, Angina, koronare Bypassoperation, PTCA, CHF, Behandlung mit nicht selektiven Betablockern, gestörte Hypoglykämiewahrnehmung, Nieren- und Leberfunktionsstörungen, maligne Erkrankungen und geplante radiologische Untersuchungen, die eine Verabreichung von Kontrastmitteln benötigen
Reynolds (2007)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Typ-2-Diabetes Patienten, deren Blutzucker unter SH und Met nicht ausreichend eingestellt ist	E: Mind. $\frac{1}{2}$ max. stabile Dosis eines SH und Met für mind. 3 Monate, HbA1c $\geq 8$ % und < 12 % A: keine Angaben
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met			
Ko (2006)	Diabetesanamnese; keine konkrete Definition genannt	Männliche und weibliche Patienten, deren Typ-2-Diabetes unter Behandlung mit SH und Met nicht adäquat eingestellt ist	E: unzureichend eingestellter Blutzucker unter max. OAD-Therapie mit Met und SH seit $\geq 6$ Monate, HbA1c $\geq 8,5$ % A: unkontrollierte Hypertension (> 200/110 mmHg) und / oder MI, zerebrovaskuläre Ereignisse oder unkontrollierte Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 6 Monate, Nierenerkrankung (Plasmakreatinin $\geq 150$ $\mu$ M)

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ein- / Ausschlusskriterien für Patienten

[ACEI]: Angiotensin Converting Enzym Inhibitor [ADA]: *American Diabetes Association* [ALT]: Alanin-Aminotransferase [ARB]: Angiotensin-Rezeptor-Blocker [AST]: Aspartat-Aminotransferase [AV-Block]: Atrioventrikulärer Block [BMI]: Body-Mass-Index [BZ]: Blutzucker [CABG]: Koronare Bypassoperation [CHF]: Chronische Herzinsuffizienz [EKG]: Elektrokardiogramm [FPG]: *Fasting Plasma Glucose* (Nüchtern-Plasmaglukose) [GFR]: Glomeruläre Filtrationsrate [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Hb]: Hämoglobin [HbA1c]: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins [IVUS]: Intrakoronarer Ultraschall [Met]: Metformin [MI]: Myokardinfarkt [NDDG]: *National Diabetes Data Group* [NYHA]: *New York Heart Association* [OAD]: Orale Antidiabetika [PAVK]: Periphere arterielle Verschlusskrankheit [PCI]: Perkutane Koronarintervention [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [PTCA]: Perkutane transluminale Koronarangioplastie [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [TSH]: Thyreoidea-stimulierendes Hormon [TZD]: Thiazolidindion [Vilda]: Vildagliptin [W]: Woche [WHO]: *World Health Organization*

*Kursiv:* Angaben laut Studienbericht

<sup>a</sup> Nicht aufgeführt sind Kriterien, die üblicherweise für klinische Studien gelten wie z. B. der Ausschluss von Schwangeren oder stillenden Müttern, klinische Abnormalitäten die einen Ausschluss rechtfertigen, die Anwendung von anderen Forschungsmedikamenten oder der Studienmedikation innerhalb eines bestimmten Zeitrahmens vor Studienbeginn, eine bekannte Hypersensitivität gegenüber den Studienmedikamenten oder Drogenmissbrauch.

Tabelle 11: Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
<b>Studien mit Pioglitazon</b>					
<b>2-fach-Therapie</b>					
Pio + Met vs. SH + Met					
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>	<i>16 W Titrationsphase: 15 mg, 30 mg und 45 mg Pio o. d. mit anschließender 88-W-Therapiephase. Dosiseinstellung in Abhängigkeit von Hypoglykämien.</i>	<i>16 W Titrationsphase: 80 mg o. d. 160 mg, 240 mg (160 mg + 80 mg) und 320 mg (160 mg Bid) Glic mit anschließender 88-W-Therapiephase. Dosiseinstellung in Abhängigkeit von Hypoglykämien.</i>	<i>Met-Monotherapie (≥ 50 % der maximal empfohlenen Dosis oder der maximal tolerierten Dosis; ≥ 3 Monate)</i>	<i>Keine Run-in-Phase</i>	<i>Met in der Dosierung der Vorbehandlung.</i>
Umpierrez (2006)	12 W Titrationsphase: 30 mg o. d. bis max. 45 mg Pio. Gesamtbehandlungszeit 26 W. Dosiseinstellung in Abhängigkeit vom BZ.	6 W Titrationsphase: 2 mg/Tag bis max. 8 mg/Tag Glim. Gesamtbehandlungszeit 26 W. Dosiseinstellung in Abhängigkeit vom BZ.	Met-Monotherapie (konstante Dosierung mit 1 – 2,5 g/Tag Met oder 0,5 – 2 g/Tag Met mit verzögerter Freisetzung; ≥ 2 Monate)	2 W Stabilisierungsphase der vorhergehenden Met-Behandlung.	Met in der Dosierung der Vorbehandlung.

(Fortsetzung)



Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Pio + Met vs. Vilda + Met					
Bolli (2008) CLAF237A2354	24 W + 28 W: 30 mg o. d. Pio	24 W + 28 W: 50 mg Bid Vilda	Met-Monotherapie $\geq 3$ Monate und konstante Dosierung mit $\geq 1,5$ g/Tag über $\geq 4$ W)	Keine Run-in-Phase	Met in der Dosierung der Vorbehandlung.
<b>3-fach-Therapie</b>					
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met					
<i>F-PIO-100</i>	<i>13 W Pio 30 mg. Anschließend 45 mg Pio, wenn HbA1c &gt; 6,5 % für weitere 17 W oder Dosis konstant.</i>	<i>30 W Plac</i>	<i>Met (<math>\geq 1,7</math> g/Tag) + SH oder einem Glinid in der max. tolerierbaren Dosierung (&gt; 3 Monate)</i>	<i>3 – 4 W keine Veränderung der antidiabetischen Medikation</i>	<i>Met und SH bzw. Glinid in der Dosierung vor Studienbeginn. SH bzw. Glinid können beim Auftreten von symptomatischen Hypoglykämien in der Dosierung reduziert werden.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
<b>Kombination mit Insulin</b>					
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30					
Jin (2007)	52 W Pio 30 mg.	Kontrolle ohne Placebo oder aktive Behandlung	Nicht beschrieben	Keine Run-in-Phase	Humaninsulin 70/30 0,2 U/kg Bid adjustiert für eine Nüchternplasmaglukose von $\leq 8,5$ mM ohne Auftreten von schweren oder häufigen Hypoglykämien
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>					
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung					
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444	<i>Im 1 Monat 15 mg Pio, ggf. Erhöhung auf 30 mg Pio ab dem 2 Monat und auf 45 mg Pio ab dem 3 Monat. Anpassung der Dosierung im Bereich 15 – 45 mg möglich, wenn klinisch angezeigt.</i>	<i>Plac</i>	<i>OAD-Monotherapie (Met, SH) oder Kombination (Met/SH). Insulinmonotherapie oder Kombination mit Met, SH oder der Kombi Met/SH. Weitere nicht spezifizierte Kombinationen und Behandlung nur mit Diät.</i>	<i>Keine Run-in-Phase</i>	<i>Die antidiabetische Vorbehandlung wurde fortgesetzt und optimiert, um einen HbA1c-Wert von <math>&lt; 6,5</math> % zu erzielen.</i>

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Pio mit Therapieoptimierung vs. SH mit Therapieoptimierung					
Nissen (2008) PERISCOPE 01-01-TL-OPI-516	Titrierung auf maximal 45 mg/Tag Pio mit dem Ziel einer optimalen BZ-Kontrolle ( $\leq 140$ mg/dL)	Titrierung auf maximal 4 mg/Tag Glim mit dem Ziel einer optimalen BZ-Kontrolle ( $\leq 140$ mg/dL)	Keine Vorbehandlung oder gegenwärtig keine Behandlung mit einem Antidiabetikum. Monotherapie oder Kombinationstherapie. Blutzuckersenkende Medikation wurde vor Studienbeginn bis auf Met und Insulin abgesetzt.	Keine Run-in-Phase	Eine bestehende Met- oder Insulinbehandlung wurde fortgesetzt (Dosisreduktion, wenn max. Studienmedikation in W 16 nicht erreicht) bzw. die Patienten konnten zusätzlich mit diesen Medikamenten behandelt werden (bei max. Studienmedikation), um einen HbA1c-Wert von $< 7\%$ zu erzielen.
<b>Studien mit Rosiglitazon</b>					
<b>2-fach-Therapie</b>					
Rosi + SH vs. Plac + SH					
49653/136	4 mg o. d. Rosi Gesamtbehandlungszeit 26 W. In Abhängigkeit von der BZ-Einstellung Dosiserhöhung auf 4 mg Bid möglich (8 W und 12 W).	Plac o. d. bzw. Bid	SH für $\geq 3$ Monate mit konstanter Dosierung $\geq 1$ Monat vor dem Screening.	4 W Behandlung mit konstanter SH-Dosierung laut Vorbehandlung.	SH in konstanter Dosierung. Reduzierung der Dosis bei Hypoglykämien.

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Rosi + Met vs. Plac + Met					
Fonseca (2000) 49653/094	Gruppe 1: 4 mg Rosi o. d. Gruppe 2: 8 mg Rosi o. d. Beide über 26 W.	Plac	Absetzung aller Antidiabetika bis auf Met vor der Met- Titrationsphase.	3 W Titrierung der Met- Dosis auf 2,5 g/Tag. Anschließend 4 W einfach-blinde Met-Plac- Therapie mit Diät.	Met in der Dosierung der Run-in-Phase.
49653/093	4 mg Rosi Bid über 26 W.	Plac	Absetzung aller Antidiabetika bis auf Met vor der Met- Titrationsphase.	Bis zu max. 6 W Titrierung der Met-Dosis auf 2,5 g/Tag. Anschließend 4 W einfach-blinde Met-Plac- Therapie mit Diät.	Met in der Dosierung der Run-in-Phase.
49653/044	Gruppe 1: 2 mg Rosi Bid Gruppe 2: 4 mg Rosi Bid Beide über 26 W.	Plac	Nicht beschrieben	3 – 6 W Titrierung der Met-Dosis auf 2,5 g/Tag. Anschließend 4 W einfach-blinde Met-Plac- Therapie mit Diät.	Met in der Dosierung der Run-in-Phase.
Negro (2005)	4 mg Rosi Bid über 12 Monate.	Plac	Met bis zu 2,55 g/Tag	Keine Run-in-Phase	Met in der Dosierung der Vorbehandlung.

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Rosi + Met vs. SH + Met					
Garber (2006) BMS-CV1380-61	4 mg Rosi o. d. + 1,5 g/Tag Met (bei vorheriger Behandlung mit 1,5 g/Tag Met) oder 4 mg Rosi o. d. + 2 g/Tag Met (bei vorheriger Behandlung mit > 1,5 g/Tag Met) über 24 W. In Abhängigkeit von der BZ-Einstellung Dosiserhöhung auf 4 mg Rosi + 1 g Met Bid bzw. Dosissenkung bei Hypoglykämien möglich.	1 g Met + 5 mg Glib o. d. in Abhängigkeit von der BZ-Einstellung Dosiserhöhung auf 1 g + 5 mg Bid bzw. Dosissenkung bei Hypoglykämien möglich.	Met-Monotherapie mit einer konstanten Dosierung von $\geq 1,5$ g/Tag für $\geq 8$ W.	1 W Therapie mit $\geq 1,5$ g/Tag Met entsprechend der Vorbehandlung.	Keine
Khanolkar (2008)	4 mg Rosi o. d. über 24 W.	80 mg Glic o. d. über 24 W	Met-Monotherapie	Patienten mit < 2 g/Tag Met: 4 W maximal tolerierbare Dosis Met (bis zu 2 g/Tag). Dann 4 W Run-in-Phase. Patienten, die bereits 2 g/Tag Met einnehmen, gehen direkt in die Run-in-Phase.	Met in der Dosierung der Run-in-Phase.

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Hamann (2008) <i>AVM 100264</i>	AVM (4 mg Rosi + 2 g Met) über 52 W. <i>In Abhängigkeit von der BZ-Einstellung bzw. Hypoglykämien Dosiserhöhung auf 8 mg + 2 g (bis inkl. W 12) möglich.</i>	5 mg Glib + 2 g Met o. 80 mg Glic + 2 g Met. <i>In Abhängigkeit von der BZ-Einstellung bzw. Hypoglykämien Dosiserhöhung auf 15 mg Glib + 2 g Met bzw. 320 mg Glic + 2 g Met (bis inkl. W 12) möglich.</i>	Met-Monotherapie mit einer konstanten Dosierung von $\geq 0,85$ g/Tag für $\geq 8$ W.	Patienten mit $< 1,5$ g/Tag Met: 1 W 1,5 g/Tag Met. Dann wie Patienten mit $> 1,5$ g/Tag Met: 4 W 2 g/Tag Met.	Keine
Bakris (2006) <i>49653/137</i>	4mg/Tag Rosi in Kombination mit $\geq 1$ g/Tag Met über 32 W. Titrierung der Studienmedikation auf einen Nüchtern glukosewert von $\leq 6,6$ mM erlaubt.	5mg Glib in Kombination mit $\geq 1$ g/Tag Met über 32 W. Titrierung der Studienmedikation auf einen Nüchtern glukosewert von $\leq 6,6$ mM erlaubt.	Vorbehandlung mit Diät und sportlichen Übungen, OAD-Monotherapie oder Kombinationstherapie.	Absetzung der Vorbehandlung mit OAD bis auf Met. Patienten mit $< 2$ g/Tag Met: 3 W Titrierung bis zur max. tolerierbaren Met-Dosis (mind. 1g/Tag und max. 2 g/Tag). Anschließend 4 W einfach-blinde Met-Plac-Therapie bei max. Met-Dosis.	Keine

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
<b>3-fach-Therapie</b>					
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met					
Dailey (2004)	4 mg Rosi o. d. Dosiserhöhung auf 8 mg in Abhängigkeit vom BZ möglich; Überprüfung alle 4 W während der 24- W-Doppelblind-Phase.	Plac	Behandlung mit einem OAD (Met, SH oder TZD) in konstanter Dosierung über 8 W.	<p>Patienten unter vorheriger max. Kombitherapie mit Met und SH (mind. ½ max. Dosierung): 2 W Glib/Met (10 mg/2 g).</p> <p>Patienten unter vorheriger submax. Kombitherapie mit Met (1 – 1,7 g/Tag) oder Met- Monotherapie (≤ 2 g/Tag): 12 W Glib/Met (2,5 mg/0,5 g; bei vorhandener Monotherapie) oder 7,5 mg/1,5 g (bei vorhandener submax. Kombitherapie). Bei Bedarf Titrierung auf 10 mg/2 g in Abhängigkeit vom BZ oder Dosisreduzierung bei Hypoglykämien.</p>	SH / Met- Kombinationstherapie in der Dosierung der Run- in-Phase.

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
49653/134	Gruppe 1: 2 mg Rosi Bid Gruppe 2: 4 mg Rosi Bid Beide über 26 W.	Plac	Behandlung mit einer SH/Met-Kombitherapie ( $\geq 3$ Monate) und einer mind. $\frac{1}{2}$ max. Dosierung mit SH und $\geq 1$ g/Tag Met über $\geq 2$ Monate.	1 – 4 W Titration auf 10 mg Glib Bid und Met 1 g Bid gefolgt von einer 4-W-Stabilisierungsphase (einfachblind Plac).	SH / Met-Kombinations-therapie in der Dosierung der Run-in-Phase.
Rosi + SH + Met vs. SH + Met					
Kadoglou (2007)	8 mg Rosi/Tag über 35 W	Kontrolle: ohne zusätzliche Behandlung	$\frac{1}{2}$ max. Dosis Metformin (1,7 g) und Glic (180 mg) über $\geq 6$ Monate.	Keine beschrieben	<b>Auskunft durch den Autor:</b> SH / Met-Kombinationstherapie in der Dosierung vor Beginn der Studie
	8 mg Rosi/Tag + Sport über 35 W	Kontrolle + Sport			
Kadoglou (2008)	8 mg Rosi/Tag über 26 W	Kontrolle: ohne zusätzliche Behandlung	$\frac{1}{2}$ max. Dosis Metformin (1,7 g) und Glic (160 mg) über $\geq 4$ Monate.	Keine beschrieben	SH / Met-Kombinations-therapie in der Dosierung vor Beginn der Studie

(Fortsetzung)



Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Rosi + SH + Met vs. Ins Glargin + SH + Met					
Rosenstock (2006) & Vinik (2007)	4 mg Rosi o. d. über 6 W. Anschließend 18 W mit Dosiserhöhung auf 8 mg täglich möglich in Abhängigkeit vom BZ.	Insulin Glargin 10 IU täglich über 7 Tage. Anschließend 23 W mit wöchentlicher Titration entsprechend BZ.	Behandlung mit einer SH / Met-Kombithherapie unter einer mind. ½ max. Dosierung mit SH und ≥ 1 g/Tag Met über ≥ 3 Monate.	1 W Titration der Met-Dosierung auf 2 g/Tag (bei vorheriger Behandlung mit 1 g/Tag Met) gefolgt von einer 2-W-Stabilisierungsphase. Patienten mit 1,5 g/Tag Met steigern die Dosierung auf 2 g/Tag und gehen direkt in die 2-W-Stabilisierungsphase.	SH / Met-Kombinations-therapie in der Dosierung der Run-in-Phase.
Reynolds (2007)	4 mg Rosi täglich, in W 12 Dosiserhöhung auf 8 mg täglich möglich in Abhängigkeit vom BZ.	Insulin Glargin 10 IU täglich. Wöchentliche Erhöhung um 2 – 4 IU bis Nüchternplasmaglukose < 120 mg/dL, ohne Hypoglykämien.	Behandlung mit einer SH/Met-Kombithherapie unter einer mind. ½ max. Dosierung über ≥ 3 Monate.	Keine beschrieben	SH / Met-Kombinations-therapie in der Dosierung der Vorbehandlung. SH-Dosierung konnte reduziert werden.

(Fortsetzung)

Tabelle 11 (Fortsetzung): Antidiabetische Therapie in den eingeschlossenen Studien

Studie	Glitazongruppe	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung vor der Studie	Behandlung in der Run-in-Phase	Weitere antidiabetische Begleittherapie
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met					
Ko (2006)	2 mg Rosi täglich. Erhöhung auf 8 mg möglich in Abhängigkeit vom BZ (Ziel HbA1c < 7,5 %), von Hypoglykämien und Tolerabilität.	6 IU NPH-Insulin für die Nacht. Erhöhung nach 2 – 4 W um 2 – 4 IU möglich nach Insulintoleranz und Nüchternplasmaglukose. Insulinadjustierung bei jeder Visite möglich, um eine Einstellung des HbA1c von < 7,5 % zu erzielen.	Behandlung mit einer SH/Met-Kombinationstherapie unter max. Dosierung über ≥ 6 Monate.	Verbesserung der Diät, Medikamenten-Compliance und Aufklärung über mangelnde BZ-Einstellung unter OAD. Nach 3 Monaten, wenn HbA1c > 8,5 %, Randomisierung.	OAD in der Dosierung der Run-in-Phase.
<p>[Bid]: zweimal täglich [BZ]: Blutzucker [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [HbA1c]: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins [IU]: <i>International Units</i> [Met]: Metformin [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [OAD]: orale Antidiabetika [o. d.]: einmal täglich [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [Vilda]: Vildagliptin [W]: Wochen</p> <p><i>Kursiv: Angaben laut Studienbericht</i></p>					

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Anzahl Patiente (N) <sup>a</sup>	Alter [Jahre (SD)] <sup>b</sup>	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer [Jahre (SD)] <sup>b</sup>	HbA1c [% (SD)] <sup>b</sup>	BMI [kg/m <sup>2</sup> (SD)] <sup>b</sup>	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)] <sup>c</sup>	
Studien mit Pio									
2-fach-Therapie									
Pio + Met vs. SH + Met									
Matthews & Charbonnel (2005) <sup>d</sup> <i>AD-4833/EC410</i>									
Pio	317	56 (9)	49	51	6 (5)	8,71 (1,00)	33 (5)	84 (26,5)	
Glic	313	57 (9)	51	49	6 (5)	8,53 (0,89)	33 (6)	75 (24,0)	
Umpierrez (2006) <sup>e</sup>									
Pio	107	56 (10)	48	52	6 (6)	8,31 (0,77)	34 (7)	15 (13,9) <sup>d</sup>	
Glim	96	52 (12)	45	55	5 (4)	8,40 (0,72)	35 (7)	11 (11,1) <sup>d</sup>	
Pio + Met vs. Vilda + Met									
Bolli (2008) <sup>f</sup> CLAF237A2354									
								24 W	52 W
Pio	281	57 (10)	36	64	6 (5)	8,4 (0,93)	32 (5)	37 (13,2)	55 (19,6)
Vilda	295	56 (9)	38	62	6 (5)	8,4 (0,95)	32 (6)	33 (11,2)	53 (18,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Anzahl Patiente (N) <sup>a</sup>	Alter [Jahre (SD)] <sup>b</sup>	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer [Jahre (SD)] <sup>b</sup>	HbA1c [% (SD)] <sup>b</sup>	BMI [kg/m <sup>2</sup> (SD)] <sup>b</sup>	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)] <sup>c</sup>
3-fach-Therapie								
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met								
F-PIO-100 <sup>e</sup>								
Pio	142	59 (10)	34	66	12 (8)	8,3 (0,6)	29 (3)	8 (5,6)
Plac	147	60 (9)	35	65	13 (9)	8,3 (0,6)	29 (3)	14 (9,5)
Kombination mit Insulin								
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30								
Jin (2007)								
Pio								
Stadium 3	15	53 (12)	47	53	k. A.	6,62 (k. A.) <sup>g</sup>	26 (16-38) <sup>h</sup>	k. A.
Stadium 4	15	53 (13)	47	53		7,00 (k. A.) <sup>g</sup>	29 (14-36) <sup>h</sup>	
Kontrolle								
Stadium 3	15	52 (11)	47	53		6,63 (k. A.) <sup>g</sup>	29 (16-35) <sup>h</sup>	
Stadium 4	15	51 (12)	47	53		7,02 (k. A.) <sup>g</sup>	31 (17-35) <sup>h</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Anzahl Patiente (N) <sup>a</sup>	Alter [Jahre (SD)] <sup>b</sup>	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer [Jahre (SD)] <sup>b</sup>	HbA1c [% (SD)] <sup>b</sup>	BMI [kg/m <sup>2</sup> (SD)] <sup>b</sup>	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)] <sup>c</sup>
Verschiedene Therapieansätze								
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung								
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444								
Pio	2605	62 (8)	33	67	9 (7)	8,06 (1,40)	31 (5)	428 (16,4) <sup>i</sup>
Plac	2633	62 (8)	34	66	10 (7)	8,10 (1,42)	31 (5)	439 (16,7) <sup>i</sup>
Pio mit Therapieoptimierung vs. SH mit Therapieoptimierung								
Nissen (2008) PERISCOPE 01-01-TL-OPI-516								
Pio	270	60 (9)	31	69	8 (8)	7,41 (0,97)	32 (5)	97 (35,4)
Glim	273	60 (9)	34	66	8 (7)	7,49 (1,16)	32 (5)	95 (34,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Anzahl Patiente (N) <sup>a</sup>	Alter [Jahre (SD)] <sup>b</sup>	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer [Jahre (SD)] <sup>b</sup>	HbA1c [% (SD)] <sup>b</sup>	BMI [kg/m <sup>2</sup> (SD)] <sup>b</sup>	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)] <sup>c</sup>
Studien mit Rosi								
2-fach-Therapie								
Rosi + SH vs. Plac + SH								
49653/136								
Rosi	36	k. A.	28	72	k. A.	8,2 (1,51)	k. A.	4 (11,1)
Plac	34		21	79		8,0 (1,33)		6 (17,6)
Rosi + Met vs. Plac + Met								
Fonseca (2000)								
49653/094								
Rosi 4mg	116	58 (11)	38	62	8 (6)	8,9 (1,3)	30 (4)	18 (15,1)
Rosi 8mg	110	58 (9)	32	68	8 (6)	8,9 (1,5)	30 (4)	18 (15,9)
Plac	113	59 (9)	26	74	7 (6)	8,6 (1,3)	30 (4)	22 (19,0)
49653/093								
Rosi	105	58 (10)	40	60	8 (8)	8,7 (1,40)	30 (4)	16 (15,1)
Plac	106	60 (10)	33	67	7 (6)	8,8 (1,39)	31 (4)	28 (25,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Anzahl Patiente (N) <sup>a</sup>	Alter [Jahre (SD)] <sup>b</sup>	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer [Jahre (SD)] <sup>b</sup>	HbA1c [% (SD)] <sup>b</sup>	BMI [kg/m <sup>2</sup> (SD)] <sup>b</sup>	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)] <sup>c</sup>
49653/044								
Rosi 4mg	48	53 (8)	58	42	10 (7)	9,7 (1,63)	28 (4)	8 (16,0)
Rosi 8mg	47	55 (10)	77	23	9 (7)	9,3 (1,86)	28 (3)	8 (15,7)
Plac	46	55 (9)	54	46	10 (7)	9.6 (1,60)	29 (4)	16 (31,4)
Negro (2005)								
Rosi	19	60 (6)	47	53	7 (2)	8,4 (0,6)	28 (2)	0 (0,0)
Plac	19	59 (8)	37	63	7 (3)	8,1 (0,5)	29 (2)	0 (0,0)
Rosi + Met vs. SH + Met								
Garber (2006) <sup>f</sup> BMS-CV1380-61								
Rosi	158	56 (11)	35	65	6 (5)	8,35 (1,11)	32 (5)	25 (15,8)
Glib	160	56 (12)	44	56	5 (4)	8,46 (1,24)	32 (5)	29 (18,1)
Khanolkar (2008)								
Rosi	25	59 (k. A.)	44	56	k. A.	7,33 (k. A.)	35 (k. A.)	0 (0,0)
Glic	25	56 (k. A.)	40	60	k. A.	7,08 (k. A.)	34 (k. A.)	0 (0,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Anzahl Patiente (N) <sup>a</sup>	Alter [Jahre (SD)] <sup>b</sup>	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer [Jahre (SD)] <sup>b</sup>	HbA1c [% (SD)] <sup>b</sup>	BMI [kg/m <sup>2</sup> (SD)] <sup>b</sup>	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)] <sup>c</sup>
Hamann (2008) <i>AVM 100264</i> <sup>d</sup>								
Rosi	294	59 (10)	47	53	6 (5)	8,04 (0,89) <sup>j</sup>	33 (6)	61 (20,7)
Glib / Glic	302	59 (9)	48	52	6 (6)	7,99 (0,96) <sup>j</sup>	32 (5)	71 (23,6)
Bakris (2006) <sup>e</sup> <i>49653/137</i>								
Rosi	194	60 (10)	37	63	8 (7)	8,49 (1,67) <sup>f</sup>	32 (6)	40 (19,6)
Glib	180	59 (10)	31	69	8 (6)	8,3 (1,56) <sup>f</sup>	32 (6)	32 (17,3)
3-fach-Therapie								
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met								
Dailey (2004) <sup>f</sup>								
Rosi	181	57 (9)	42	58	9 (7)	8,1 (0,9)	32 (5)	36 (19,9)
Plac	184	57 (10)	39	61	9 (6)	8,1 (0,8)	32 (5)	68 (37,0)
<i>49653/134</i>								
<i>Rosi 4mg</i>	<i>276</i>	<i>56 (9)</i>	<i>42</i>	<i>58</i>	<i>9 (6)</i>	<i>8,7 (1,15)</i>	<i>33 (7)</i>	<i>43 (15,3)</i>
<i>Rosi 8mg</i>	<i>277</i>	<i>56 (9)</i>	<i>38</i>	<i>62</i>	<i>8 (6)</i>	<i>8,7 (1,17)</i>	<i>33 (7)</i>	<i>41 (14,6)</i>
<i>Plac</i>	<i>273</i>	<i>56 (9)</i>	<i>39</i>	<i>61</i>	<i>8 (5)</i>	<i>8,7 (1,28)</i>	<i>32 (6)</i>	<i>50 (18,1)</i>

(Fortsetzung)



Tabelle 12 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Anzahl Patiente (N) <sup>a</sup>	Alter [Jahre (SD)] <sup>b</sup>	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer [Jahre (SD)] <sup>b</sup>	HbA1c [% (SD)] <sup>b</sup>	BMI [kg/m <sup>2</sup> (SD)] <sup>b</sup>	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)] <sup>c</sup>
Rosi + SH + Met vs. SH + Met								
Kadoglou (2007) <sup>kl</sup>								
Rosi	25	59 (7)	60	40	5 (3)	8,53 (1,26)	30 (3)	0 (0,0)
Rosi + Sport	24	58 (8)	63	37	6 (2)	8,29 (1,07)	30 (2)	1 (4,0)
Kontrolle	23	60 (9)	61	39	6 (3)	8,03 (0,91)	29 (1)	2 (8,0)
Kontrolle + Sport	23	57 (7)	65	35	7 (4)	8,02 (1,16)	31 (4)	2 (8,0)
Kadoglou (2008) <sup>f</sup>								
Rosi	35	64 (7)	60	40	9 (5)	8,2 (1,2)	30 (4)	0 (0,0)
Kontrolle	35	67 (10)	54	46	8 (6)	8 (0,8)	30 (4)	1 (2,9)
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met								
Rosenstock (2006)								
Rosi	112	55 (11)	42	58	8 (5)	8,7 (1,0)	34 (6)	21 (18,8) <sup>d</sup>
Insulin Glargin	104	56 (11)	55	45	9 (6)	8,8 (1,0)	35 (7)	8 (7,6) <sup>d</sup>
Reynolds (2007) <sup>f</sup>								
Rosi	20	k. A.	k. A.		k. A.	9,10 (0,94)	31 (5)	3 (15,0)
Insulin Glargin	20					8,86 (0,87)	32 (5)	2 (10,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation

Studie	Anzahl Patiente (N) <sup>a</sup>	Alter [Jahre (SD)] <sup>b</sup>	Geschlecht w (%) m (%)		Diabetesdauer [Jahre (SD)] <sup>b</sup>	HbA1c [% (SD)] <sup>b</sup>	BMI [kg/m <sup>2</sup> (SD)] <sup>b</sup>	Anzahl der Studienabbrecher [n (%)] <sup>c</sup>
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met								
Ko (2006) <sup>f</sup>								
Rosi	56	57 (11)	43	57	12 (8)	10,1 (1,0)	25 (4)	6 (10,7)
NPH-Insulin	56	60 (11)	57	43	14 (8)	9,6 (0,9)	24 (3)	2 (3,6)
[w]: weiblich [m]: männlich [BMI]: Body-Mass-Index [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [HbA1c]: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins [k. A.] keine Angabe [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>Standard Deviation</i> , Standardabweichung [SH]: Sulfonylharnstoff [Vilda]: Vildagliptin <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht								

<sup>a</sup> Die Angaben in der Tabelle beziehen sich auf die Anzahl der Patienten in der ITT-Population, sofern nicht anders angegeben.

<sup>b</sup> Mittelwerte, wenn nicht anders bezeichnet ggf. gerundet.

<sup>c</sup> Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der randomisierten Patienten, sofern nicht anders angegeben.

<sup>d</sup> Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der randomisierten Patienten nach Erhalt der Studienmedikation.

<sup>e</sup> Die Angaben beziehen sich auf die ITT-Population (randomisiert und behandelt und mindestens 1 HbA1c-Wert unter Behandlung).

<sup>f</sup> Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der randomisierten Patienten.

<sup>g</sup> Die Angaben wurden der Abbildung in der Publikation entnommen.

<sup>h</sup> Angaben als Median mit Spannweite.

<sup>i</sup> Die Zahlen ergeben sich als Summe aus den Patienten, die die Studienmedikation vorzeitig abgesetzt hatten (427 Pioglitazon, 438 Placebo) und den *lost-to-follow-ups* (je 1 Patient pro Behandlungsgruppe).

<sup>j</sup> Angaben beziehen sich auf die ITT-Population: 285 [Rosi / Met] und 288 [SH + Met]

<sup>k</sup> Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der *Complete-Case*-Population.

<sup>l</sup> Angaben laut Publikation als Mittelwert mit Standardfehler (SEM). Nach den angegebenen Zahlen aber Mittelwert mit Standardabweichung (SD).

### 5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Die Ergebnisse der Bewertung der Studien und die Publikationsqualität sind in Tabelle 13 dargestellt. Mit „ohne Mängel“ wurden 4 Studien bewertet. Leichte Mängel wurden bei 12 Studien gesehen und „grobe Mängel“ wiesen 7 Studien auf. Bei den Studien mit groben Mängeln handelt es sich um offene Studien, bei denen die Zuteilungsverdeckung nicht beschrieben wurde. Außerdem wurde in 4 dieser Studien keine adäquate ITT-Analyse durchgeführt.

Zu den folgenden Therapieansätzen mit Pioglitazon wurde die Studien- und Publikationsqualität bewertet:

#### *2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin*

Die Studie AD-4833/EC410 zeigte keine Mängel. Informationen, die nicht in den Publikationen von Matthews (2005) und Charbonnel (2005) enthalten waren, wurden dem entsprechenden Studienbericht entnommen. In der Publikation der offenen Studie von Umpierrez 2006 wurde nicht beschrieben, wie die Zuteilungsverdeckung gewährleistet wurde und ob die Endpunkterhebung verblindet erfolgte. Bei einer offenen Studie führte dies zu einem groben Mangel und schränkte die Qualität der Studie ein. Der Studienbericht wurde vom Sponsor (Sanofi Aventis) nicht zur Verfügung gestellt; es konnte somit nicht abgeklärt werden, ob die Zuteilungsverdeckung durch geeignete Maßnahmen gewährleistet wurde. Auch detailliertere Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität standen nicht zur Verfügung.

Die Studie CLAF237A2354 wurde laut Studienregisterbericht über 52 Wochen geplant, in der Publikation von Boll 2008 wurden die Ergebnisse zum Zeitpunkt der Auswertung des primären Endpunktes (Veränderung des HbA1c über 24 Wochen in der PP-Population) dargestellt. Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse der ITT-Analyse über 52 Wochen berücksichtigt, die dem Studienregisterbericht entnommen wurden. Die Ergebnisse zu den Veränderungen im HbA1c, im Körpergewicht und in den unerwünschten Ereignissen wurden als wenig verzerrt eingestuft. In Teilen mangelhaft bleibt aber die Darstellung der Ergebnisse zu Hypoglykämien (es lagen nur die 24-Woche-Daten vor) und schwerwiegenden kardialen unerwünschten Ereignissen, da hier nur eine Darstellung der Vorzugsbenennungen erfolgte. Insgesamt wurde die Studie als mit leichten Mängeln behaftet bewertet.

#### *3-fach-Therapie mit Pioglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff*

Die Studie F-Pio-100 weist leichte Mängel auf, da keine ITT-, sondern eine *Complete-Case*-Analyse für den primären Endpunkt (HbA1c) durchgeführt wurde. Der Anteil der nicht ausgewerteten Patienten aus dem *Full-Analysis*-Set war jedoch gering und vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen (4,9 % bei Pioglitazon, 4,1 % bei Placebo). Daher dürfte die Auswirkung auf die Analyse auch nur gering sein. Weiterhin wurde im Studienbericht

berichtet, dass die Zahl der einzuschließenden Patienten von 300 auf 330 erhöht wurde. Jedoch lag die tatsächliche Zahl eingeschlossener Patienten dann doch nur bei 299.

#### *Pioglitazon in Kombination mit Humaninsulin*

In der offenen Studie von Jin 2007 fehlten Angaben zur Zuteilungsverdeckung und Verblindung der Endpunkterhebung. Auch fehlten Angaben über etwaige Studienabbrecher, die es ermöglicht hätten zu bewerten, ob eine adäquate ITT-Analyse durchgeführt wurde. Weiterhin fanden sich in der Publikation keine Angaben zur Dauer der Diabeteserkrankung. Die Qualität dieser Studie wurde insgesamt als grob mangelhaft eingestuft.

#### *Verabreichung von Pioglitazon im Rahmen verschiedener Therapieansätze*

Die PROactive-Studie wies leichte Mängel auf. Es wurden 2 Interimsanalysen für eventuelles „*Early Stopping*“ durchgeführt. Deshalb wurde das einseitige Signifikanzniveau auf 0,022 (entspricht einem zweiseitigen von 0,044) nach O'Brien/Fleming [136] adjustiert. Im Studienprotokoll war zunächst irrtümlich das Inkrement der Adjustierung (einseitig 0,0154) angegeben worden, das also ein kleineres Signifikanzniveau ergeben hätte. Außerdem wurde die *Follow-up*-Zeit für die letzten Patienten von 36 auf 30 Monate verkürzt, weil die Ereignisrate größer als erwartet war. Der Einfluss dieser Besonderheiten auf die Analyse dürfte nur gering sein.

In der PERISCOPE-Studie wurden für die HbA1c-Auswertung 10,5 % der ursprünglich eingeschlossenen Patienten nicht berücksichtigt. Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse beruhte auf der gesamten *Safety*-Population und wurde als adäquat eingestuft. Dies gilt insbesondere auch für die Auswertung der Körpergewichtsänderung, da hier eine LOCF-Auswertung mit weniger als 10 % fehlender Werte vorgenommen wurde. Insgesamt wurde die PERISCOPE-Studie als leicht mangelhaft bewertet, da für die Nutzenbewertung vor allem die Angaben zu unerwünschten Ereignissen von Bedeutung waren.

Zu den folgenden Therapieansätzen mit Rosiglitazon wurde die Studien- und Publikationsqualität bewertet:

#### *2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff*

In der Studie 49653/136 war ursprünglich der Einschluss von 350 Patienten geplant. Wegen Rekrutierungsproblemen wurden nur 291 Patienten eingeschlossen. Zudem war die Fallzahlberechnung nicht in allen Szenarios nachvollziehbar. Für die Subgruppe der Patienten ohne Insulin wurde für die ITT-Population bei 11 % der Patienten in der Rosiglitazongruppe bzw. 18 % der Placebogruppe eine LOCF-Analyse durchgeführt. Der Unterschied der Studienabbrecher war nicht sehr ausgeprägt und war und ist in erster Linie auf 9 % *Lack of Efficacy* in der Placebogruppe zurückzuführen. Für den Zeitraum der Diabeteserkrankung und

das Alter der Patienten wurden für die Subgruppe keine Angaben gemacht. Zusammenfassend ergaben sich leichte Mängel für diese Studie.

### *2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Metformin*

Die placebokontrollierten Studien 49653/044 und 49653/093 wiesen keine Mängel auf. In beiden Studien wurden insgesamt hohe Abbrecherquoten in der ITT-Population mit LOCF festgestellt, dabei lagen die Abbrecherquoten in den Placebogruppen höher als in den Rosiglitazongruppen. Eine zusätzlich durchgeführte *Complete-Case-Analyse* ohne LOCF ergab konsistente Ergebnisse. Damit war bei den unerwünschten Ereignissen, dem für die Nutzenbewertung bedeutsamsten Parameter in diesen beiden Studien, mit einer leichten Überschätzung der Anzahl der Ereignisse in der Rosiglitazongruppe gegenüber den Ereignissen in der Placebogruppe zu rechnen; somit lag vermutlich eine konservative Schätzung vor. Dieser Punkt wurde nicht als Mangel bewertet.

2 weitere placebokontrollierte und 4 aktivkontrollierte Studien wiesen leichte Mängel auf. In der Publikation von Fonseca 2000 (49653/094) waren die Raten der unerwünschten Ereignisse bei den beiden Rosiglitazongruppen gegenüber dem Studienbericht vertauscht. Die Angaben aus dem Studienbericht wurden als verbindlich angesehen. Bei Negro (2005) und Khanolkar (2008) wurde die Methode der Randomisierung und Zuteilungsverdeckung nicht beschrieben und es wurden keine Angaben zur Fallzahlplanung gemacht. In der Studie von Garber 2006 fehlten Angaben zur Methodik der Randomisierung. In der aktivkontrollierten Studie AVM 100264 (Hamann, 2008) wurde als Kontrolle der Sulfonylharnstoff Glibenclamid oder Gliclazid 1:1 randomisiert. Diese beiden Kontrollgruppen wurden jedoch in der Analyse nicht getrennt, ohne dass eine Begründung dafür angegeben wurde. Bei Bakris (2006) wurde für den HbA1c-Wert eine *Complete-Case-Analyse* durchgeführt. Der Anteil nicht berücksichtigter Patienten aus der ITT-Population lag bei etwa 8 % und zwischen den beiden Gruppen gab es keinen relevanten Unterschied in der Anzahl fehlender Werte. In der Publikation wurde außerdem ein Todesfall in die Rosiglitazongruppe aufgenommen, der nach dem Studienbericht in der Glibenclamidgruppe aufgetreten war.

### *3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff*

Die placebokontrollierte Studie 49653/134 wies keine Mängel auf. In der placebokontrollierten Studie von Dailey 2004 wurde die Methode der Randomisierung und Zuteilungsverdeckung nicht beschrieben – dies wurde als leichter Mangel bewertet. Die ITT-Analyse mit LOCF wurde für den primären Endpunkt HbA1c trotz der unterschiedlich hohen Abbrecherquoten (18 % der Patienten der Rosiglitazongruppe bzw. 35 % der Placebogruppe) als adäquat angesehen, da sich der höhere Abbrecheranteil in der Placebogruppe durch *Lack of Efficacy* erklären lässt (9 % Hyperglykämien in der Rosiglitazon- und 26 % in der Placebogruppe). Weiterhin war eine leichte Überschätzung der Anzahl der unerwünschten Ereignisse in der Rosiglitazongruppe gegenüber der Placebogruppe zu erwarten, somit lag eine konservative Schätzung vor.

Eine weitere Studie von Kadoglou 2007 wurde als grob mangelhaft eingestuft. Die Zuteilungsverdeckung war in dieser offenen Studie unklar und konnte auch durch eine Nachfrage beim Autor nicht zufriedenstellend geklärt werden (siehe Abschnitt 5.1.7). Auch eine weitere Studie von Kadoglou 2008 wurde als grob mangelhaft eingestuft. Die Randomisierung und Zuteilungsverdeckung waren in dieser offenen Studie unklar und es wurde keine Fallzahlplanung durchgeführt. Aufgrund der geringen Abbruchquote in beiden Studien wurde die durchgeführte *Complete-Case-Analyse* als adäquat eingestuft.

Alle 3 aktivkontrollierten Studien (Insulin Glargin bzw. NPH-Insulin) mit offenem Studiendesign (Rosenstock 2006, Reynolds 2007, Ko 2006) wurden als mit groben Mängeln behaftet eingestuft, da die Zuteilungsverdeckung und die Verblindung der Endpunkterhebung nicht belegt wurden bzw. unklar blieben. In der Studie von Rosenstock 2006 war zusätzlich die Abbruchrate mit 18,8 % in der Rosiglitazon- und 7,6 % in der Insulingruppe unterschiedlich hoch. Die Rate unerwünschter Ereignisse war somit möglicherweise zugunsten von Rosiglitazon verzerrt, da diese Patienten kürzer in der Studie beobachtet wurden als die mit Insulin behandelten Patienten. Für die Studie von Rosenstock wurde vom Sponsor (Sanofi Aventis) kein Studienbericht zur Verfügung gestellt, um offene Fragen bezüglich der Zuteilungsverdeckung, der Endpunkterhebung und der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu klären. In der Studie von Reynolds 2007 wurde eine hohe Abbruchrate mit 15 % (3 von 20 Patienten) unter Rosiglitazonbehandlung vs. 10 % (2 von 20 Patienten) unter Insulin-Glargin-Behandlung in den beiden Behandlungsgruppen ermittelt und nur eine *Complete-Case-Analyse* durchgeführt. Auch fehlten Angaben zur Charakterisierung der Studienpopulation (Alter, Geschlecht und Diabetesdauer). Für die Studie von Ko 2006 wurde zusätzlich eine nicht adäquate Fallzahlplanung durchgeführt und es blieb unklar, ob eine adäquate ITT-Analyse durchgeführt wurde. Aufgrund der Unterschiede zwischen den Gruppen bei den Studienabbrechern (10,7 % in der Rosiglitazongruppe vs. 3,5 % in der NPH-Insulingruppe) war weiterhin mit einer Verzerrung zugunsten von Rosiglitazon in der Analyse unerwünschter Ereignisse zu rechnen.

Tabelle 13: Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungs- verdeckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations- qualität
		Patient	Behandeln- der	Endpunkt- erhebung <sup>a</sup>					
Studien mit Pioglitazon									
2-fach-Therapie									
Pio + Met vs. SH + Met									
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	adäquat	ja / ja	ja	nein	Keine Mängel
Umpierrez (2006)	unklar / unklar	nein	nein	unklar	k. A.	ja / ja	ja	nein	Grobe Mängel <sup>b</sup>
Pio + Met vs. Vilda + Met									
Bolli (2008) CLAF237A2354	unklar / unklar	ja	ja	ja	adäquat	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
3-fach-Therapie									
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met									
<i>F-PIO-100</i>	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	unklar	ja / ja	ja <sup>c</sup>	nein	Leichte Mängel <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungs- verdeckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-& Publikations- qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung <sup>a</sup>					
Kombination mit Insulin									
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30									
Jin (2007)	unklar / unklar	nein	nein	unklar	k. A.	nein / nein	unklar <sup>d</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>bd</sup>
Verschiedene Therapieansätze									
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung									
Dormandy (2005) PROactive <i>AD-4833/EC444</i>	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	adäquat <sup>e</sup>	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel <sup>f</sup>
Pio mit Therapieoptimierung vs. SH mit Therapieoptimierung									
Nissen (2008) PERISCOPE <i>01-01-TL-OPI-516</i>	adäquat / adäquat	ja	ja	angenommen	adäquat	ja / ja	ja <sup>f</sup>	nein	Leichte Mängel

(Fortsetzung)



Tabelle 13 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungs- verdeckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-& Publikations- qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung <sup>a</sup>					
Studien mit Rosiglitazon									
2-fach-Therapie									
Rosi + SH vs. Plac + SH									
49653/136	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	nicht adäquat <sup>g</sup>	ja / ja	ja <sup>h</sup>	nein	Leichte Mängel <sup>f</sup>
Rosi + Met vs. Plac + Met									
Fonseca (2000) 49653/094	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	adäquat	ja / ja	ja	ja <sup>i</sup>	Leichte Mängel
49653/093	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	adäquat	ja / ja	ja <sup>h</sup>	nein	Keine Mängel
49653/044	adäquat / adäquat	ja	ja <sup>j</sup>	angenommen	adäquat	ja / ja	ja <sup>h</sup>	nein	Keine Mängel
Negro (2005)	unklar / unklar	ja <sup>k</sup>	ja <sup>k</sup>	angenommen	k. A.	ja / es gab keine Studienabbrecher	ja	nein	Leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungs- verdeckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-& Publikations- qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung <sup>a</sup>					
Rosi + Met vs. SH + Met									
Garber (2006) BMS-CV1380-61	unklar / adäquat	ja	ja <sup>j</sup>	angenommen	adäquat	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
Khanolkar (2008)	unklar / unklar	ja <sup>k</sup>	ja <sup>k</sup>	angenommen	k. A.	ja / es gab keine Studienabbrecher	ja	nein	Leichte Mängel
Hamann (2008) <i>AVM100264</i>	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	adäquat	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
Bakris (2006) <i>49653/137</i>	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	adäquat	ja / ja	ja <sup>m</sup>	ja <sup>n</sup>	Leichte Mängel
3-fach-Therapie									
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met									
Dailey (2004)	unklar / unklar	ja	ja <sup>j</sup>	angenommen	adäquat	ja / ja	ja <sup>h</sup>	nein	Leichte Mängel
<i>49653/134</i>	adäquat / adäquat	ja	ja <sup>j</sup>	angenommen	adäquat	ja / ja	ja	nein	Keine Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungs- verdeckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien-& Publikations- qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung <sup>a</sup>					
Rosi + SH + Met vs. SH + Met									
Kadoglou (2007)	adäquat / unklar	nein	nein	ja	k. A.	ja / ja	ja <sup>c</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>b</sup>
Kadoglou (2008)	unklar / unklar	nein	nein	unklar	k. A.	ja / ja	ja <sup>c</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>b</sup>
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met									
Rosenstock (2006) HOE 901/4014	unklar / unklar	nein	nein	unklar	k. A.	ja / ja	nein <sup>o</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>bo</sup>
Reynolds (2007)	adäquat / unklar	nein	nein	unklar	k. A.	ja / ja	nein <sup>p</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>bp</sup>
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met									
Ko (2006)	adäquat / unklar	nein	nein	unklar	nicht adäquat <sup>q</sup>	ja / ja	nein <sup>o</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>bo</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 13 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

[ITT]: *Intention-to-Treat* [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [Vilda]: Vildagliptin

<sup>a</sup> Die Verblindung der Endpunkterhebung wurde mit einem Ja bewertet, wenn sich diese aus der Publikation / dem Studienbericht erschloss. Bei Doppelblindstudien wurde ohne eine explizite Angabe zur Verblindung der Endpunkterhebung angenommen, dass die Endpunkterhebung durch den verblindeten Behandelnden erfolgte. Als unklar wurde die Verblindung der Endpunkterhebung bei offenen Studien eingestuft, wenn keine adäquaten Angaben vorlagen.

<sup>b</sup> Fehlende Verblindung und unklare Zuteilungsverdeckung.

<sup>c</sup> Es wurde keine ITT-Analyse durchgeführt, sondern eine *Complete-Case-Analyse*. Insgesamt geringe Abbruchquote, daher geringe Auswirkung auf die Analyse.

<sup>d</sup> Unklare ITT-Analyse wegen fehlender Angaben über etwaige Studienabbrecher.

<sup>e</sup> Leichte Korrektur des Signifikanzniveaus bei Interimsanalysen und geringe Verkürzung der *Follow-up*-Zeit für die letzten Patienten.

<sup>f</sup> Bezüglich des Endpunktes HbA1c sind 10,5 % (57 von 543) der Patienten nicht ausgewertet worden. Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse beruhte auf der gesamten *Safety*-Population. Da diese Auswertung im Bericht die größte Relevanz hat, führt dies nur zu einem leichten Mangel.

<sup>g</sup> 350 eingeschlossene Patienten waren geplant. Wegen Rekrutierungsproblemen wurden nur 291 eingeschlossen. Zudem ist die Fallzahlberechnung nicht in allen Szenarios nachvollziehbar.

<sup>h</sup> Hohe Abbrecherquote in den Behandlungsgruppen mit einer höheren Anzahl von Abbrechern in der Placebogruppe (in der ITT-Population mit LOCF). Aus diesem Grunde sind konservative Schätzungen für den HbA1c-Wert zu erwarten.

<sup>i</sup> In der Publikation waren die UE-Raten der beiden Rosiglitazongruppen vertauscht gegenüber dem Studienbericht. Die Angaben aus dem Studienbericht werden als gültig angesehen.

<sup>j</sup> Doppelblind, aber es wird nur der Patient explizit als verblindet beschrieben, der andere Verblindete wird nicht genannt. Bei der vorliegenden Medikation kann das nur der Behandelnde sein.

<sup>k</sup> Die Studie wird als doppelblind beschrieben ohne genaue Benennung der Verblindeten. Bei der vorliegenden Medikation können das eigentlich nur Patient und Behandelnder sein.

<sup>l</sup> In den Kontrollen wurden 2 unterschiedliche Präparate (1:1) verwendet, die aber in der Analyse vermischt wurden.

<sup>m</sup> Für den Endpunkt HbA1c wurde eine *Complete-Case-Analyse* durchgeführt. Dabei gab es keinen relevanten Unterschied in der Anzahl fehlender Werte zwischen den Gruppen.

<sup>n</sup> In der Publikation wird ein Todesfall fälschlicherweise der Rosiglitazongruppe zugeordnet, obwohl sich laut Studienbericht das Ereignis in der Glibenclamidgruppe ereignete.

<sup>o</sup> Höhere Abbruchrate in der Rosiglitazongruppe und unklare Methode der ITT-Analyse. Die UE-Analyse ist wahrscheinlich zugunsten von Rosiglitazon verzerrt, da die mit Rosiglitazon behandelten Patienten voraussichtlich kürzer in der Studie verweilen als die Insulinpatienten.

<sup>p</sup> Es wurde keine ITT-Analyse durchgeführt, stattdessen eine *Complete-Case-Analyse*. Aufgrund der höheren Abbruchrate in der Rosiglitazongruppe ist mit einer Verzerrung zugunsten von Rosiglitazon bei der Analyse unerwünschter Ereignisse zu rechnen.

<sup>q</sup> Nach den Angaben würde sich eine benötigte Fallzahl von 26 pro Gruppe ergeben. Die Autoren geben jedoch 50 pro Gruppe an.

### 5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Nur eine der eingeschlossenen Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Behandlung mit Glitazonen im Vergleich zu anderen blutzuckersenkenden Behandlungen bezüglich der Verhinderung mikro- und / oder makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus sowie der Mortalität zu untersuchen. Es handelt sich dabei um die PROactive-Studie, die Pioglitazon zusätzlich zu verschiedenen anderen blutzuckersenkenden Behandlungen mit diesen Behandlungen ohne den Zusatz von Pioglitazon vergleicht. In der PERISCOPE-Studie, die eine Behandlung mit Pioglitazon mit einer Behandlung mit Glimepirid unter einer in beiden Gruppen möglichen Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin untersuchte, wurden zwar auch kombinierte Endpunkte zu kardiovaskulären Ereignissen erhoben, aufgrund der kürzeren Studiendauer und geringen Patientenzahl wurde aber nur eine relativ begrenzte Anzahl von Ereignissen registriert.

Folgende Zielgrößen wurden auf Basis dieser Studien bewertet und in Abschnitt 5.3.1 unter Folgekomplikationen und Mortalität beschrieben:

- Gesamtmortalität
- Kardiale Morbidität und Mortalität
- Zerebrale Morbidität und Mortalität
- Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- Amputationen (Minor- und Majoramputationen) (nur in der PROactive-Studie)

Erblindungen wurden in der PROactive- und in der PERISCOPE-Studie nicht als Endpunkt erhoben, es wurde jedoch die Anzahl der durchgeführten Fotokoagulationen in der PROactive-Studie registriert. Da dieser Eingriff durchgeführt wird, um eine Erblindung bzw. Visusverschlechterung durch eine diabetische Retinopathie oder ein Makulaödem zu verhindern, wurde dieser Endpunkt entsprechend gewürdigt. Für die Zielgröße Dialysehäufigkeit standen aus der PROactive- und der PERISCOPE-Studie keine Daten zur Verfügung.

Die weiteren im Berichtsplan definierten Zielgrößen für die Bewertung wurden jeweils in mehreren Studien erhoben und werden in den folgenden Kapiteln dargestellt. Tabelle 14 gibt einen Überblick über die aus den eingeschlossenen Studien extrahierten patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien

Studien	Folgekomplikationen und Mortalität (Endpunkt) <sup>a</sup>	Krankenhausaufenthalte	HbA1c und Hypoglykämien	Unerwünschte Ereignisse <sup>b</sup>	Lebensqualität, Behandlungszufriedenheit
<b>Studien mit Pioglitazon</b>					
<b>2-fach-Therapie</b>					
Pio + Met vs. SH + Met					
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>			•	•	
Umpierrez (2006)		•	•	•	•
Pio + Met vs. Vilda + Met					
Bolli (2008) <i>CLAF237A2354</i>			•	•	
<b>3-fach-Therapie</b>					
Pio + SH + Met vs. Plac + SH + Met					
<i>F-PIO-100</i>			•	•	
<b>Kombination mit Insulin</b>					
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30					
Jin (2007)				•	
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>					
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung					
Dormandy (2005) PROactive <i>AD-4833/EC444</i>	•	•	•	•	
Pio mit Therapieoptimierung vs. SH mit Therapieoptimierung					
Nissen (2008) PERISCOPE <i>01-01-TL-OPI-516</i>	•		•	•	
<b>Studien mit Rosiglitazon</b>					
<b>2-fach-Therapie</b>					
Rosi + SH vs. Plac + SH					
<i>49653/136</i>			•	•	
Rosi + Met vs. Plac + Met					
Fonseca (2000) <i>49653/094</i>			•	•	
<i>49653/093</i>			•	•	
<i>49653/044</i>			•	•	
Negro (2005)				•	
Rosi + Met vs. SH + Met					
Garber (2006) <i>BMS-CV1380-61</i>			•	•	
Khanolkar (2008)				• nur BMI	
Hamann (2008) <i>AVM 100264</i>			•	•	•

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen Studien

Studien	Folgekomplikationen und Mortalität (Endpunkt) <sup>a</sup>	Krankenhausaufenthalte	HbA1c und Hypoglykämien	Unerwünschte Ereignisse <sup>b</sup>	Lebensqualität, Behandlungszufriedenheit
Bakris (2006) 49653/137			•	•	
<b>3-fach-Therapie</b>					
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met					
Dailey (2004)			•	•	
49653/134			•	•	
Rosi + SH + Met vs. SH + Met					
Kadoglou (2007)				• nur BMI	
Kadoglou (2008)				• nur BMI	
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met					
Rosenstock (2006)			•	•	•
Reynolds (2007)			•	•	
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met					
Ko (2006)			•	•	
[BMI]: Body-Mass-Index [HbA1c]: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins [Met]: Metformin [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [Vilda]: Vildagliptin					

<sup>a</sup> Makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen (inkl. Fotokoagulation) bzw. Mortalität wurden als Endpunkt erhoben.

<sup>b</sup> Mortalität, Frakturen, Hyperglykämien, Ödeme, Körpergewicht (BMI), kardiale Ereignisse, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse.

### 5.3.1 Folgekomplikationen und Mortalität

Von den im Rahmen der Nutzenbewertung identifizierten Studien war nur die PROactive-Studie (Dormandy 2005, AD-4833/EC444) hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Zusatznutzen einer Behandlung mit einem Glitazon (Pioglitazon) bezüglich der Verhinderung mikro- und / oder makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 und der Mortalität zu untersuchen. In der PERISCOPE-Studie wurden zwar auch kardiovaskuläre Ereignisse als Endpunkte erhoben, die Studie war aber aufgrund der Anzahl der eingeschlossenen Patienten und der Studiendauer nicht darauf ausgerichtet, den Effekt von Pioglitazon hinsichtlich dieser Ereignisse zu untersuchen. Ziel der PERISCOPE-Studie war es, das Voranschreiten der Atherosklerose mittels des Surrogatparameters „prozentuale Veränderung der Atherom-Masse“ im Rahmen einer Behandlung mit Pioglitazon vs. eine Behandlung mit Glimepirid zu untersuchen.

In den anderen Studien wurden Folgekomplikationen des Diabetes nicht explizit untersucht. Im Rahmen der Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde jedoch in einem Großteil der anderen Studien über das Auftreten von Todesfällen berichtet. Aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringeren Anzahl eingeschlossener Patienten in diesen Studien sind die Todesfallraten für eine Bewertung der Mortalität unter einer Behandlung mit Glitazonen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen allerdings nicht geeignet. Eine Tabelle zu den Todesfällen in diesen Studien (Gesamtrate, Todesfälle aufgrund kardialer und zerebraler Ereignisse) findet sich in Anhang H.

#### *Verabreichung von Pioglitazon im Rahmen verschiedener Therapieansätze*

PROactive vergleicht Pioglitazon zusätzlich zu weiteren blutzuckersenkenden Behandlungen mit diesen Behandlungen ohne den Zusatz von Pioglitazon. In beiden Gruppen sollten die blutzuckersenkenden Behandlungen, angelehnt an Leitlinien, optimiert werden. Damit ist PROactive eine aktivkontrollierte Studie, die eine Therapieoptimierung mit und ohne Pioglitazon untersucht. Da in PROactive in der Vergleichsgruppe ein Placebo gegeben wurde, um die Studie zu verblinden, wird im Folgenden trotzdem vom Vergleich Pioglitazon vs. Placebo gesprochen.

#### *Primärer Endpunkt der PROactive Studie*

Für den primären kombinierten Endpunkt von PROactive konnte zwischen Pioglitazon und einer Placebobehandlung auf der Basis unterschiedlicher Therapieansätze kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ergebnisse der PROactive-Studie: Primärer Endpunkt

Zielgröße	Patienten mit Ereignis (% <sup>a</sup> )		Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
	Pioglitazon N = 2605	Placebo N = 2633		
Gesamtmortalität + nicht tödlicher MI (inkl. stiller MI) + Schlaganfall + akutes Koronarsyndrom + kardiale Intervention (inkl. koronare Bypassoperation oder PCI) + größere Beinamputation (oberhalb des Sprunggelenks) + Bypassoperation oder Revaskularisierung im Bein	514 (19,7 %)	572 (21,7 %)	0,90 (0,80; 1,02)	0,095
[KI]: Konfidenzintervall [MI]: Myokardinfarkt [N]: Zahl der randomisierten Patienten [PCI]: Perkutane Koronarintervention <i>Kursiv:</i> Angaben laut Studienbericht				

<sup>a</sup> Prozentangabe bezieht sich auf die *Safety*-Population.

<sup>b</sup> *Cox Proportional Hazards Model* mit der Zielgröße „Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses“ und Behandlung als einziger Einflussgröße.



Für den primären Endpunkt wurden prospektiv geplante Subgruppenanalysen anhand der im statistischen Analyseplan vordefinierten Variablen durchgeführt (siehe Tabelle 16). Dargestellt sind nur die Subgruppen, die im Rahmen dieser Nutzenbewertung von Interesse sind (siehe Abschnitt 4.3.5). Ziel dieser Analyse war es, die Konsistenz der Wirkung von Pioglitazon auf den primären Endpunkt über alle Subgruppen hinweg zu überprüfen. Die Analyse zeigte, dass zwischen Behandlung und Subgruppenkategorien keine statistisch signifikante Beziehung bestand (p-Wert für eine Interaktion  $> 0,05$ ), d. h. das Ergebnis des primären Endpunkts war bezüglich der analysierten Charakteristika der Patienten bzw. der Behandlung konsistent. Signifikante Unterschiede innerhalb der jeweiligen Subgruppenkategorie (z. B. für makrovaskuläre Risikofaktoren) liefern deshalb keinen Hinweis darauf, dass Unterschiede hinsichtlich der Behandlung in den Subgruppen vorhanden sind.

Tabelle 16: Ergebnisse der PROactive-Studie: Primärer Endpunkt nach Subgruppen

Subgruppe	Pioglitazon		Placebo		Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>c</sup>	p-Wert <sup>d</sup>
	N <sup>a</sup>	n (%) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	n (%) <sup>b</sup>		
Geschlecht						0,451
männlich	1735	358 (20,6)	1728	383 (22,2)	0,93 (0,81; 1,08)	0,335
weiblich	870	156 (17,9)	905	189 (20,9)	0,84 (0,68; 1,04)	0,117
Alter						0,576
< 65 Jahre	1537	267 (17,4)	1578	295 (18,7)	0,93 (0,79; 1,10)	0,385
≥ 65 Jahre	1068	247 (23,1)	1055	277 (26,3)	0,87 (0,73; 1,03)	0,106
Makrovaskuläre Risikofaktoren						0,274
0 – 2	1955	370 (18,9)	1986	428 (21,6)	0,87 (0,76; 1,00)	0,047
> 2	650	144 (22,2)	647	144 (22,3)	1,01 (0,80; 1,27)	0,938
Früherer MI (mind. 6 Monate vor Studieneintritt)						0,695
ja	1230	263 (21,4)	1215	292 (24,0)	0,88 (0,75; 1,04)	0,134
nein	1375	251 (18,3)	1418	280 (19,7)	0,92 (0,78; 1,09)	0,360
Früherer Schlaganfall (mind. 6 Monate vor Studieneintritt)						0,223
ja	486	98 (20,2)	498	126 (25,3)	0,78 (0,60; 1,02)	0,066
nein	2119	416 (19,6)	2135	446 (20,9)	0,94 (0,82; 1,07)	0,349
Akutes Koronarsyndrom (mind. 3 Monate vor Studieneintritt)						0,332
ja	355	73 (20,6)	360	71 (19,7)	1,05 (0,76; 1,46)	0,768
nein	2250	441 (19,6)	2273	501 (22,0)	0,88 (0,78; 1,00)	0,056
Objektive Evidenz für eine koronare Herzkrankheit						0,174
ja	1246	250 (20,1)	1274	261 (20,5)	0,99 (0,83; 1,17)	0,871
nein	1359	264 (19,4)	1359	311 (22,9)	0,84 (0,71; 0,98)	0,032
Periphere arterielle Verschlusskrankheit						0,132
ja	504	136 (27,0)	539	139 (25,8)	1,06 (0,84; 1,35)	0,605
nein	2101	378 (18,0)	2094	433 (20,7)	0,86 (0,75; 0,99)	0,034
Diabetische Therapie bei Studieneintritt						0,093
keine	212	41 (19,3)	214	37 (17,3)	1,13 (0,73; 1,77)	0,585
nur Met	769	140 (18,2)	793	177 (22,3)	0,80 (0,64; 1,00)	0,055
nur SH	800	161 (20,1)	791	197 (24,9)	0,80 (0,65; 0,98)	0,032
Met u. SH	824	172 (20,9)	835	161 (19,3)	1,09 (0,88; 1,35)	0,430
Insulin als Teil der Standard- therapie bei Studieneintritt						0,478
ja	864	186 (21,5)	896	224 (25,0)	0,86 (0,70; 1,04)	0,117
nein	1741	328 (18,8)	1737	348 (20,0)	0,94 (0,80; 1,09)	0,389
Metabolisches Syndrom bei Studieneintritt						0,976
vorhanden	2289	453 (19,8)	2348	512 (21,8)	0,90 (0,80; 1,03)	0,115
nicht vorhanden	316	61 (19,3)	285	60 (21,1)	0,91 (0,64; 1,30)	0,598

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Ergebnisse der PROactive-Studie: Primärer Endpunkt nach Subgruppen

[KI]: Konfidenzintervall [Met]: Metformin [MI]: Myokardinfarkt [SH]: Sulfonylharnstoff <i>Kursiv: Angaben laut Studienbericht</i>
--

<sup>a</sup> Anzahl Patienten in der Subgruppe innerhalb des Behandlungsarms (*Safety*-Population).

<sup>b</sup> Anzahl Patienten mit Ereignis in der Subgruppe. Prozentzahlen bezogen auf N.

<sup>c</sup> *Cox Proportional Hazards Model* mit der Zielgröße „Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses“ und Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Einflussgrößen.

<sup>d</sup> Der p-Wert in der Zeile „Subgruppen-Kategorie“ (z. B. Geschlecht) bezieht sich auf den Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Subgruppe. Der p-Wert in der Zeile der jeweiligen Subgruppe (z. B. männlich) bezieht sich auf den Behandlungseffekt innerhalb dieser Subgruppe und ist nur relevant, wenn die Interaktion selbst statistisch signifikant ist.

### *Sekundäre Endpunkte der PROactive Studie*

Das Studienprotokoll der PROactive-Studie (inkl. der 4 Amendments, letztes Amendment vom 26.10.2004) [137] spezifizierte folgende sekundäre und weitere Endpunkte, ohne diese mit einer Rangfolge zu versehen:

#### Sekundäre Endpunkte:

- individuelle Komponenten des primären Endpunkts
- kardiovaskuläre Mortalität

#### Weitere Erhebungen von Interesse:

- Todesursache
- transitorisch ischämische Attacke
- retinale Fotokoagulation
- Intervention an der Karotis
- Krankenhaustage (alle Gründe)
- Gebrauch von antihypertensiver, lipidsenkender oder oraler blutzuckersenkender Medikation

#### Sicherheit:

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Der statistische Analyseplan der PROactive-Studie vom 12.05.2005 [138], der vor dem Schließen der Datenbank verabschiedet wurde, beschreibt, dass während der Erstellung des Analyseplans ein weiterer sekundärer Endpunkt eingeführt wurde (kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, akutem MI [exkl. stiller MI] und Schlaganfall)<sup>3</sup>, da dieser Endpunkt häufig in kardiovaskulären Endpunktstudien erhoben werde. Darüber hinaus spezifizierte der Analyseplan, dass die sekundären Endpunkte geordnet mit folgender Rangfolge analysiert werden sollten:

- Gesamtmortalität, akuter MI<sup>3</sup> (exkl. stiller MI) und Schlaganfall
- kardiovaskuläre Mortalität
- individuelle Komponenten des primären Endpunkts
- primärer Endpunkt (exkl. stiller MI)

Der Analyseplan ergänzte außerdem die Liste der weiteren Endpunkte wie folgt:

Weitere Erhebungen von Interesse:

- kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, akutem MI (exkl. stiller MI) und Schlaganfall
- kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und akutem MI (exkl. stiller MI)
- MI (exkl. stiller MI)
- Todesursache
- Beginn einer permanenten Insulintherapie
- transitorisch ischämische Attacke
- retinale Fotokoagulation
- Intervention an der Karotis
- Krankenhaustage (alle Gründe)
- Gebrauch von antihypertensiver, lipidsenkender oder oraler blutzuckersenkender Medikation

---

<sup>3</sup> Im Studienbericht und Publikation der PROactive-Studie wird dieser Endpunkt als kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall bezeichnet. Diese Bezeichnung wird auch für den vorliegenden Bericht verwendet.

- glykämische Kontrolle: HbA1c
- Mikroalbuminurie
- Lipide (HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglyceride)
- Verhältnis von HDL- und LDL-Cholesterol

#### Sicherheit:

- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- nicht schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Hypoglykämie, neu auftretende oder sich verschlechternde Herzinsuffizienz, Ödeme, unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen)
- Laborwerte (Leberenzyme, Kreatinin)
- Blutdruck
- Gewicht, Körperumfang
- alle nicht schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse

Im vorliegenden Bericht werden für Folgekomplikationen und die Mortalität unabhängig von der im Analyseplan vorgelegten Rangfolge zunächst die Einzelkomponenten des primären Endpunkts, gefolgt von weiteren kombinierten Endpunkten, Todesursachen und Ergebnissen zu transienten ischämischen Attacken, präsentiert. Abschließend werden Subgruppenanalysen nach früherem MI oder Schlaganfall für Folgekomplikationen und Mortalität gezeigt.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Häufigkeiten der Einzelkomponenten des primären Endpunkts sowie die statistische Analyse der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der jeweiligen Ereignisse. Für keine der im primären Endpunkt der Studie kombinierten Komplikationen wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ergebnisse der PROactive-Studie: Einzelkomponenten des primären Endpunktes

Zielgröße	Patienten mit Ereignis (% <sup>a</sup> )		Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
	Pioglitazon N = 2605	Placebo N = 2633		
Gesamtmortalität	177 (6,8%)	186 (7,1%)	0,96 (0,78; 1,18)	0,678
Nicht tödlicher MI (inkl. stiller MI)	119 (4,6%)	144 (5,5%)	0,83 (0,65; 1,06)	0,131
Schlaganfall	86 (3,3%)	107 (4,1%)	0,81 (0,61; 1,07)	0,140
Akutes Koronarsyndrom	56 (2,1%)	72 (2,7%)	0,78 (0,55; 1,11)	0,168
Kardiale Intervention (inkl. koronare Bypassoperation oder PCI)	169 (6,5%)	193 (7,3%)	0,88 (0,72; 1,08)	0,234
Größere Beinamputation (oberhalb des Sprunggelenks)	26 (1,0%)	26 (1,0%)	1,01 (0,58; 1,73)	0,982
Bypassoperation oder Revaskularisierung im Bein	80 (3,1%)	65 (2,5%)	1,25 (0,90; 1,73)	0,188
[KI]: Konfidenzintervall [MI]: Myokardinfarkt [N]: Zahl der randomisierten Patienten [PCI]: Perkutane Koronarintervention <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht				

<sup>a</sup> Prozentangabe bezieht sich auf die *Safety*-Population.

<sup>b</sup> *Cox Proportional Hazards Model* mit der Zielgröße „Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses“ und Behandlung als einziger Einflussgröße.

Zusätzlich wurden Analysen zur kardiovaskulären Mortalität und zu mehreren unterschiedlich kombinierten Endpunkten durchgeführt (siehe Tabelle 18). Dabei handelte es sich zum einen um den primären Endpunkt der PROactive-Studie exklusive der stillen Myokardinfarkte. Zum anderen wurde ein kombinierter Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall betrachtet. Weitere Endpunkte deckten Teilaspekte dieses kombinierten Endpunkts ab.

Bezüglich des primären Endpunkts exkl. des stillen Myokardinfarkts wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet. Die *Hazard Ratio* lag für diesen Endpunkt bei 0,90.

Für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall zeigte sich ein statistisch signifikant niedrigeres Risiko unter einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon (*Hazard Ratio* 0,84). Bei 3 von 4 Endpunkten, die Teilaspekte des kombinierten Endpunkts abdeckten, traten vergleichbare Effektgrößen auf (*Hazard Ratio* 0,77 bis 0,86), die allerdings nur in 2 Fällen statistische Signifikanz erreichten. Im Gegensatz dazu war für einen anderen Teilaspekt des kombinierten Endpunkts, die kardiovaskuläre Mortalität, die Risikodifferenz weniger stark ausgeprägt (*Hazard Ratio* 0,94), und dieser Gruppenunterschied war ebenfalls nicht statistisch signifikant.

Aus der Gesamtheit der Ergebnisse wird ein Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall durch das IQWiG abgeleitet. Diesem Hinweis auf einen Zusatznutzen muss insbesondere der Hinweis auf einen größeren Schaden der Therapieoptimierung mit Pioglitazon bezüglich des Endpunkts Herzinsuffizienz gegenübergestellt werden (siehe 5.3.5.4).

Tabelle 18: Ergebnisse der PROactive-Studie: Kardiovaskuläre Mortalität und weitere kombinierte Endpunkte

Zielgröße	Patienten mit Ereignis (% <sup>a</sup> )		Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
	Pioglitazon N = 2605	Placebo N = 2633		
Gesamtmortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI) + Schlaganfall	301 (11,6 %)	358 (13,6 %)	0,84 (0,72; 0,98)	0,027
Kardiovaskuläre Mortalität	127 (4,9 %)	136 (5,2 %)	0,94 (0,74; 1,20)	0,616
Primärer Endpunkt (exkl. stiller MI)	497 (19,1 %)	555 (21,1 %)	0,90 (0,80; 1,02)	0,090
Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI) + Schlaganfall	257 (9,9 %)	313 (11,9 %)	0,82 (0,70; 0,97)	0,020
Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI)	202 (7,8 %)	237 (9,0 %)	0,86 (0,71; 1,03)	0,104
Tödlicher oder nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI)	108 (4,1 %)	140 (5,3 %)	0,77 (0,60; 1,00)	0,046
[KI]: Konfidenzintervall [MI]: Myokardinfarkt [N]: Zahl der randomisierten Patienten <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht				

<sup>a</sup> Prozentangabe bezieht sich auf die *Safety*-Population.

<sup>b</sup> *Cox Proportional Hazards Model* mit der Zielgröße „Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses“ und Behandlung als einziger Einflussgröße.

Zusätzlich wurden Angaben zu unterschiedlichen Todesursachen (siehe Tabelle 19) und transienten ischämischen Attacken (siehe Tabelle 20) analysiert. Für keinen dieser patientenrelevanten Endpunkte konnte zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. Laut statistischem Analyseplan war auch eine Auswertung von Karotisinterventionen geplant, die aber mangels geeigneter Daten nicht durchgeführt werden konnte.



Tabelle 19: Ergebnisse der PROactive-Studie: Todesursachen

Todesursache	Patienten mit Ereignis (% <sup>a</sup> )	
	Pioglitazon N = 2605	Placebo N = 2633
Alle Ursachen	177 (6,8 % <sup>b</sup> )	186 (7,1 % <sup>b</sup> )
MI	24 (13,6 %)	34 (18,3 %)
Zerebrovaskulär	25 (14,1 %)	21 (11,3 %)
Andere kardiale <sup>c</sup>	63 (35,6 %)	67 (36,0 %)
Andere kardiovaskuläre <sup>d</sup>	15 (8,5 %)	14 (7,5 %)
Nicht kardiovaskulär	50 (28,2 %)	50 (26,9 %)
[MI]: Myokardinfarkt [N]: Zahl der randomisierten Patienten <i>Kursiv:</i> Angaben laut Studienbericht		

<sup>a</sup> Prozentangabe bezieht sich auf die Gesamtzahl der Todesfälle, wenn nicht anders vermerkt.

<sup>b</sup> Prozentangabe bezieht sich auf die *Safety*-Population.

<sup>c</sup> Z. B. tödliche Herzrhythmusstörung, kardialer Riss; beinhaltet auch plötzlichen Tod oder Fälle, bei denen der Patient tot vorgefunden wurde.

<sup>d</sup> Todesfälle, die nicht durch ein kardiales Ereignis, einen MI oder ein zerebrovaskuläres Ereignis verursacht wurden, die jedoch in einem anderen Teil des vaskulären Systems auftraten (z. B. Aortendissektion, pulmonare Embolie); beinhaltet auch Tod wegen Progression eines Herzfehlers.

Tabelle 20: Ergebnisse der PROactive-Studie: Transiente ischämische Attacken

Patienten mit Ereignis (% <sup>a</sup> ); Anzahl Ereignisse		p-Wert
Pioglitazon N = 2605	Placebo N = 2633	
34 (1,3 %); 39	39 (1,5 %); 42	0,587
[N]: Zahl der randomisierten Patienten		

<sup>a</sup> Prozentangabe bezieht sich auf die *Safety*-Population.

Für Patienten, die vor Beginn der Studie bereits einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten hatten, 2 Patientenpopulationen mit einem besonders hohen Risiko, im Verlauf der Erkrankung ein weiteres Ereignis zu bekommen, wurde anhand einiger der prospektiv geplanten Endpunkte überprüft, ob ein Vorteil von Pioglitazon gegenüber einer Behandlung mit Placebo besteht (Tabelle 21 und Tabelle 22).

Tabelle 21: Ergebnisse der PROactive-Studie: Patienten mit / ohne Schlaganfall in der Anamnese

Endpunkt	Früherer Schlaganfall	Pioglitazon		Placebo		Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>cd</sup>	p-Wert <sup>de</sup>
		N <sup>a</sup>	n (%) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	n (%) <sup>b</sup>		
Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI) + Schlaganfall	ja	492	63 (12,8)	502	88 (17,5)	0,72 (0,52; 1,00)	0,346 <sup>f</sup>
	nein	2113	194 (9,2)	2131	225 (10,6)	0,86 (0,71; 1,05)	0,131
Kardiovaskuläre Mortalität + Schlaganfall	ja	492	50 (10,2)	502	74 (14,7)	0,68 (0,47; 0,97)	0,117 <sup>f</sup>
	nein	2113	163 (6,4)	2131	143 (6,7)	0,96 (0,76; 1,21)	0,034
Schlaganfall	ja	492	27 (5,5)	502	51 (10,2)	0,53 (0,33; 0,85)	0,022 <sup>f</sup>
	nein	2113	59 (2,8)	2131	56 (2,6)	1,06 (0,73; 1,53)	0,008
[KI]: Konfidenzintervall [MI]: Myokardinfarkt <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht							

<sup>a</sup> Anzahl Patienten in der Subgruppe innerhalb des Behandlungsarms (*Safety*-Population).

<sup>b</sup> Anzahl Patienten mit Ereignis in der Subgruppe. Prozentzahlen bezogen auf N.

<sup>c</sup> *Cox Proportional Hazards Model* mit der Zielgröße „Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses“ und Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Einflussgrößen.

<sup>d</sup> In der Publikation von Wilcox 2007 finden sich geringe Abweichungen bei der Berechnung der p-Werte und des Hazard Ratio. Diese Unterschiede ergeben sich aufgrund einer Differenz bei der Anzahl der Patienten in der Subgruppe gegenüber der Publikation (Pioglitazon 486, Placebo 498).

<sup>e</sup> Der p-Wert in der Zeile der jeweiligen Subgruppe (ja oder nein) bezieht sich auf den Behandlungseffekt innerhalb dieser Subgruppe.

<sup>f</sup> Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Subgruppe.

Tabelle 22: Ergebnisse der PROactive-Studie: Patienten mit / ohne Myokardinfarkt in der Anamnese

Endpunkte	Früherer akuter MI	Pioglitazon		Placebo		Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>cd</sup>	p-Wert <sup>de</sup>
		N <sup>a</sup>	n (%) <sup>b</sup>	N <sup>a</sup>	n (%) <sup>b</sup>		
Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI) + Schlaganfall	ja nein	1238 1367	137 (11,1) 120 (8,8)	1225 1408	160 (13,1) 153 (10,9)	0,84 (0,67; 1,05) 0,80 (0,63; 1,02)	0,818 <sup>f</sup> 0,123 0,073
Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI)	ja nein	1238 1367	115 (9,3) 87 (6,4)	1225 1408	134 (10,9) 103 (7,3)	0,84 (0,65; 1,07) 0,87 (0,65; 1,16)	0,850 <sup>f</sup> 0,164 0,335
Tödlicher oder nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI)	ja nein	1238 1367	65 (5,3) 43 (3,1)	1225 1408	88 (7,2) 52 (3,7)	0,72 (0,52; 0,99) 0,85 (0,57; 1,27)	0,531 <sup>f</sup> 0,046 0,433
[KI]: Konfidenzintervall [MI]: Myokardinfarkt <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht							

<sup>a</sup> Anzahl Patienten in der Subgruppe innerhalb des Behandlungsarms (*Safety*-Population).

<sup>b</sup> Anzahl Patienten mit Ereignis in der Subgruppe. Prozentzahlen bezogen auf N.

<sup>c</sup> *Cox Proportional Hazards Model* mit der Zielgröße „Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses“ und Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe als Einflussgrößen.

<sup>d</sup> In der Publikation von Erdmann 2007 finden sich geringe Abweichungen für die Ereignisraten innerhalb der Placebogruppe und in der Berechnung des *Hazard Ratio* und der p-Werte. Diese Unterschiede ergeben sich aufgrund einer Differenz bei der Anzahl der Patienten in der Subgruppe gegenüber der Publikation (Pioglitazon 1230, Placebo 1215).

<sup>e</sup> Der p-Wert in der Zeile der jeweiligen Subgruppe (ja oder nein) bezieht sich auf den Behandlungseffekt innerhalb dieser Subgruppe.

<sup>f</sup> Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Subgruppe.

Für Patienten, die bereits in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt erlitten hatten, konnte für keinen der vorab definierten Endpunkte eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe festgestellt werden. Es fand sich aber eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Schlaganfallanamnese für den Endpunkt Schlaganfall (Tabelle 21). In der entsprechenden Subgruppenanalyse zeigte sich bei Patienten mit vorherigem Schlaganfall ein statistisch signifikanter Vorteil einer Behandlung mit Pioglitazon gegenüber einer Behandlung mit Placebo bei einer *Hazard Ratio* von 0,53. Dieses Ergebnis liefert einen Hinweis darauf, dass Patienten mit Typ-2-Diabetes, die bereits einen Schlaganfall in ihrer Krankengeschichte aufweisen, von einer Behandlung mit Pioglitazon profitieren könnten.

Hinsichtlich mikrovaskulärer Folgekomplikationen wurde untersucht, bei wie vielen Patienten eine retinale Fotokoagulation durchgeführt wurde. Dieser Eingriff erfolgt, um u. a. bei einer diabetischen Retinopathie oder einem diabetischen Makulaödem Erblindungen bzw. eine Visusverschlechterung bei den betroffenen Patienten zu verhindern. Zwischen den Behandlungsgruppen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich dieses Eingriffes gefunden (Tabelle 23).

Tabelle 23: Ergebnisse der PROactive-Studie: Retinale Fotokoagulation

Zielgröße	Patienten mit Ereignis (%) <sup>a</sup>		Hazard Ratio (95 %-KI) <sup>b</sup>	p-Wert
	Pioglitazon N = 2605	Placebo N = 2633		
Retinale Fotokoagulation	174 (6,7 %)	174 (6,6 %)	1,01 (0,82; 1,25)	0,927
[KI]: Konfidenzintervall [N]: Zahl der randomisierten Patienten				

<sup>a</sup> Prozentangabe bezieht sich auf die *Safety*-Population.

<sup>b</sup> *Cox Proportional Hazards Model* mit der Zielgröße „Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses“ und Behandlung als einziger Einflussgröße.

### *Kardiovaskuläre Ereignisse in der PERISCOPE-Studie*

In der PERISCOPE-Studie zeigte sich für keinen der kombinierten Endpunkte zu kardiovaskulären Ereignissen bzw. den Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Tabelle 24). Allerdings waren die Ereignisraten, mit Ausnahme der koronaren Revaskularisierung, relativ gering. Für die koronare Revaskularisierung zeigte sich allerdings ebenfalls kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Tabelle 24: Kardiovaskuläre Ereignisse (PERISCOPE-Studie)

Endpunkte	Patienten mit Ereignis (%)		p-Wert
	Pioglitazon N = 270	Glimepirid N = 273	
Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI oder Schlaganfall	5 (1,9 %)	6 (2,2 %)	0,744 <sup>a</sup>
Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI oder Schlaganfall + koronare Revaskularisierung + Karotisendarteriektomie oder -stenting + Hospitalisierung wg. instabiler Angina oder kongestiver Herzinsuffizienz	40 (14,8 %)	41 (15,0 %)	0,883 <sup>a</sup>
Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI oder Schlaganfall + Hospitalisierung wg. instabiler Angina oder kongestiver Herzinsuffizienz	11 (4,1 %)	13 (4,8 %)	0,663 <sup>a</sup>
Kardiovaskuläre Mortalität = <i>Sekudentod</i>	3 (1,1 %)	1 (0,4 %)	0,371 <sup>b</sup>
Nicht tödlicher MI	2 (0,7 %)	4 (1,5 %)	0,686 <sup>b</sup>
Nicht tödlicher Schlaganfall	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)	1 <sup>b</sup>
Koronare Revaskularisierung	29 (10,7 %)	30 (11,0 %)	0,926 <sup>c</sup>
<i>PCI</i>	25 (9,3 %)	28 (10,3 %)	0,695 <sup>c</sup>
<i>CABG</i>	5 (1,9 %)	2 (0,7 %)	0,284 <sup>b</sup>
Karotisendarteriektomie oder -stenting	1 (0,4 %)	0 (0,0 %)	0,497 <sup>b</sup>
Hospitalisierung			
Instabile Angina	4 (1,5 %)	2 (0,7 %)	0,448 <sup>b</sup>
Kongestive Herzinsuffizienz	4 (1,5 %)	5 (1,8 %)	1 <sup>b</sup>
[CABG]: Koronare Bypassoperation [MI]: Myokardinfarkt [N]: <i>Safety</i> -Population [PCI]: Perkutane Koronarintervention			
<i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht			

<sup>a</sup> Berechnung basiert auf einem *logrank* Test.<sup>b</sup> Eigene Berechnung mit Fishers exaktem Test.<sup>c</sup> Eigene Berechnung mittels Chi<sup>2</sup>-Test.

### 5.3.2 Krankenhausaufenthalte

Krankenhausaufenthalte wurden nur in 2 Pioglitazonstudien prospektiv als Endpunkte definiert und erhoben, deshalb liefern diese Studien die belastbarsten Ergebnisse (PROactive und Umpierrez 2006). Für alle weiteren Studien wurden die Angaben zu Krankenhausaufenthalten aus den Beschreibungen der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse extrahiert, soweit diese vorlagen. In der PERISCOPE-Studie wurden zusätzlich auch Krankenhausaufenthalte infolge einer instabilen Angina oder einer kongestiven Herzinsuffizienz als Teil eines kombinierten Endpunkts kardiovaskulärer Ereignisse ausgewertet. Diese Ergebnisse sind im vorherigen Abschnitt dargestellt. Die PROactive-Studie (Tabelle 25) zeigte bezüglich der Patienten, die in ein Krankenhaus bzw. auf eine Intensivstation aufgenommen wurden, keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Studie von Umpierrez 2006 wurden nur Patienten erfasst, die aufgrund ihres Diabetes im Krankenhaus behandelt werden mussten. In keiner Behandlungsgruppe trat dieser Fall ein. In allen weiteren Studien mit Pioglitazon oder Rosiglitazon konnte zwischen den Behandlungsarmen kein signifikanter Unterschied bei den Krankenhausaufenthalten identifiziert werden bzw. es lagen keine entsprechenden Daten vor (Tabelle 26). Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Informationen kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer Glitazonbehandlung im Vergleich zu anderen Therapieoptionen hinsichtlich des Endpunktes Krankenhausaufenthalte.

Tabelle 25: Ergebnisse der PROactive-Studie: Krankenhausaufenthalte

Kategorie	Patienten (% <sup>a</sup> ); Hospitalisierungstage MW (SD)		p-Wert <sup>b</sup>
	Pioglitazon N = 2605	Placebo N = 2633	
Alle Hospitalisierungen	1145 (44,0 %); 23,8 (29,97)	1217 (46,2 %); 24,1 (31,01)	0,099
Intensivstationen (Intensive Care Unit / Critical Care Unit) <sup>c</sup>	333 (12,8 %); 6,9 (10,58)	384 (14,6 %); 6,0 (9,61)	0,058
[MW]: Mittelwert [N]: Zahl der randomisierten Patienten [SD]: Standardabweichung <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht			

<sup>a</sup> Prozentangabe bezieht sich auf die *Safety*-Population.

<sup>b</sup> Der p-Wert bezieht sich auf den Gruppenunterschied bei den Patienten mit Hospitalisierungen.

<sup>c</sup> Die Auswertung dieses Endpunktes war nicht prospektiv geplant.

Tabelle 26: Krankenhausaufenthalte

Studie	Krankenhausaufenthalte		
	Glitazon Patienten (%) <sup>a</sup>	Vergleichsbehandlung Patienten (%) <sup>a</sup>	p-Wert Chi <sup>2</sup> -Test <sup>b</sup>
<b>Studien mit Pio</b>			
<b>2-fach-Therapie</b>			
Pio + Met vs. SH + Met			
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>	38 (12,0) <sup>c</sup>	30 (9,6) <sup>c</sup>	0,331
Umpierrez (2006) <sup>d</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	
Pio + Met vs. Vilda + Met			
Bolli (2008) CLAF237A2354	k. A.	k. A.	
<b>3-fach-Therapie</b>			
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met			
<i>F-PIO-100</i>	5 (3,4) <sup>c</sup>	5 (3,2) <sup>c</sup>	0,923
<b>Kombination mit Insulin</b>			
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30			
Jin (2007)	k. A.	k. A.	
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>			
Pio mit Therapieoptimierung vs. SH mit Therapieoptimierung			
Nissen (2008) PERISCOPE <i>01-01-TL-OPI-516</i>	70 (25,9) <sup>c</sup>	70 (25,6) <sup>c</sup>	0,940
<b>Studien mit Rosi</b>			
<b>2-fach-Therapie</b>			
Rosi + SH vs. Plac + SH			
<i>49653/136</i>	4 (11,1) <sup>c</sup>	0 (0,0) <sup>c</sup>	0,115 <sup>e</sup>
Rosi + Met vs. Plac + Met			
Fonseca (2000) <i>49653/094</i>	4 mg Rosi: 5 (4,2) <sup>c</sup> 8 mg Rosi: 5 (4,4) <sup>c</sup>	5 (4,3) <sup>c</sup>	1 <sup>e</sup> 1 <sup>e</sup>
<i>49653/093</i>	Keine Patienten- geschichte vorhanden	Keine Patienten- geschichte vorhanden	
<i>49653/044</i>	4 mg Rosi: 1 (2,0) <sup>c</sup> 8 mg Rosi: 1 (2,0) <sup>c</sup>	0 (0,0) <sup>c</sup>	0,495 <sup>e</sup> 1 <sup>e</sup>
Negro (2005)	k. A.	k. A.	
Rosi + Met vs. SH + Met			
Garber (2006) BMS CV1380-61	k. A.	k. A.	
Khanolkar (2008)	k. A.	k. A.	
Hamann (2008) <i>AVM 100264</i>	15 (5,1) <sup>c</sup>	11 (3,7) <sup>c</sup>	0,388
Bakris (2006) <i>49653/137</i>	11 (5,4) <sup>c</sup>	14 (7,6) <sup>c</sup>	0,382

(Fortsetzung)

Tabelle 26 (Fortsetzung): Krankenhausaufenthalte

Studie	Krankenhausaufenthalte		
	Glitazon Patienten (%) <sup>a</sup>	Vergleichsbehandlung Patienten (%) <sup>a</sup>	p-Wert Chi <sup>2</sup> -Test <sup>b</sup>
<b>3-fach-Therapie</b>			
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met			
Dailey (2004)	k. A.	k. A.	
49653/134	4 mg Rosi: 11 (3,9) <sup>c</sup> 8 mg Rosi: 11 (3,9) <sup>c</sup>	8 (2,9) <sup>c</sup>	0,509 0,504
Rosi + SH + Met vs. SH + Met			
Kadoglou (2007)	k. A.	k. A.	
Kadoglou (2008)	k. A.	k. A.	
Rosi + SH + Met vs. Ins Glargin + SH + Met			
Rosenstock (2006)	k. A.	k. A.	
Reynolds (2007)	k. A.	k. A.	
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met			
Ko (2006) <sup>f</sup>	unklar	unklar	
[k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [Vilda]: Vildagliptin <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht			

<sup>a</sup> Angaben beziehen sich auf die *Safety*-Population.

<sup>b</sup> Eigene Berechnung mittels Chi<sup>2</sup>-Test, soweit nicht anders angegeben.

<sup>c</sup> Angaben wurden aus den Informationen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen extrahiert.

<sup>d</sup> Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der Hospitalisierungen zur Behandlung von Diabetes. Dieser Parameter wurde im Rahmen der Studie zur Ermittlung der Inanspruchnahme von Gesundheitseinrichtungen erhoben.

<sup>e</sup> Eigene Berechnung Fischers exakter Test.

<sup>f</sup> Es wird erwähnt, dass 1 Patient wg. akuten Koronarsyndroms und 2 Patienten wegen nicht ausreichender glykämischer Kontrolle unter Rosiglitazontherapie im Krankenhaus behandelt werden mussten. Unklar ist, ob damit alle Krankenhausaufenthalte beschrieben wurden.

### 5.3.3 Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und durch chronische Hypoglykämie bedingte Symptomatik

In keiner der eingeschlossenen Studien fanden sich Angaben zu hyperosmolaren bzw. ketoazidotischen Komata.

### 5.3.4 Blutzuckereinstellung (HbA1c) und Hypoglykämien

Ziel der Behandlung eines Typ-2-Diabetes-mellitus ist die langfristige Einstellung des Blutzuckers, wobei Hypoglykämien (BZ ≤ 50 mg/dL) vermieden werden sollen. In mehreren Interventionsstudien wurde gezeigt, dass niedrigere Blutzuckertherapieziele mit einem höheren Risiko für schwerwiegende Hypoglykämien einhergehen [139,140]. Eine



vermeintlich geringere Hypoglykämierate in einer der Behandlungsgruppen einer Interventionsstudie wäre daher möglicherweise alleine durch eine geringere Intensität der Blutzuckersenkung zu erklären und nicht zwangsläufig auf einen substanzspezifischen Effekt zurückzuführen. Die Interpretation beobachteter Hypoglykämieraten in einer kontrollierten Studie zum Vergleich unterschiedlicher blutzuckersenkender Wirkstoffe setzt daher zwingend die Kenntnis des Ausmaßes der Blutzuckersenkung in den Behandlungsgruppen voraus. Aus diesem Grund können die langfristige Blutzuckersenkung, gemessen am HbA1c, und das Auftreten von Hypoglykämien nicht getrennt voneinander betrachtet werden. Deshalb wird in den folgenden Abschnitten zunächst das Ausmaß der Blutzuckersenkung und dann das Auftreten von Hypoglykämien beschrieben. Darauf folgt eine gemeinsame Betrachtung der Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung, die als fazitrelevanter Aspekt in die Nutzenbewertung einfließen.

#### **5.3.4.1 Ausmaß der Blutzuckereinstellung**

Die folgenden Informationen zur blutzuckersenkenden Wirkung der einzelnen Behandlungsoptionen, gemessen am HbA1c-Wert, sind aus 2 Gründen relevant:

- als Maß der blutzuckersenkenden Wirkung der Therapie und
- zur Interpretation der sich daran anschließenden Informationen zum Auftreten von Hypoglykämien in den Interventionsstudien.

Die Ergebnisse zum HbA1c werden in Tabelle 27 dargestellt. Für die unterschiedlichen Therapieoptionen ergeben sich dabei folgende Einflüsse auf den HbA1c-Wert:

##### *2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin*

Bei einem in der Monotherapie mit Metformin nicht ausreichend eingestellten Blutzucker (mittlerer HbA1c > 8 %) führte eine Kombinationsbehandlung mit Pioglitazon / Metformin oder Sulfonylharnstoff / Metformin zu einer Senkung des HbA1c-Wertes. In der Studie von Matthews & Charbonnel (2005) wurde eine Senkung des HbA1c-Wertes nach 1 und 2 Jahren gemessen, wobei das Ausmaß der Senkung zwischen dem ersten und zweiten Jahr abnahm (von etwa 1 % auf 0,8–0,9 %). Zwischen der Behandlung mit Pioglitazon und derjenigen mit dem Sulfonylharnstoff Gliclazid bestand kein statistisch signifikanter Unterschied im Ausmaß der HbA1c-Senkung. In der Studie von Umpierrez (2006) wurde nach 6-monatiger Behandlung mit Pioglitazon / Metformin bzw. mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid und Metformin eine statistisch signifikante Senkung des HbA1c-Wertes um ca. 1,2–1,3 % erreicht. Auch in dieser Studie bestand kein Unterschied im Ausmaß der Senkung zwischen den beiden Behandlungsoptionen.

Für den Vergleich einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin in der Studie CLAF237A2354 bei Patienten mit einem in der Metforminmonotherapie nicht

ausreichend eingestellten Blutzucker (mittlerer HbA1c > 8 %) zeigte sich für beide Therapieoptionen eine Senkung des HbA1c nach 52 Wochen um ca. 0,6 %. Der Unterschied im Ausmaß der HbA1c-Senkung zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant (eigene Berechnung durch das IQWiG).

### *3-fach-Therapie mit Pioglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff*

In der Studie F-Pio-100 führte die zusätzliche Gabe von Pioglitazon bei einem in der 2-fach-Kombination mit Metformin / Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellten Blutzucker (mittlerer HbA1c > 8 %) zu einer Senkung des HbA1c-Wertes um 0,9 % nach 30-wöchiger Behandlung. In der Placebogruppe stieg der HbA1c-Wert dagegen um ca. 0,3 % an. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant.

### *Pioglitazon in Kombination mit Humaninsulin*

Bei Patienten, die aufgrund einer diabetischen Nephropathie und chronischen Nierenerkrankung nicht mit Metformin behandelt werden konnten (Jin 2007), führte eine ergänzende Behandlung mit Pioglitazon bei einer bestehenden Therapie mit Humaninsulin nach einjähriger Behandlung in Abhängigkeit vom Schweregrad der Nierenerkrankung zu einer Abnahme des HbA1c. Patienten im Stadium 3 (GFR 30 ~ 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) zeigten unter Pioglitazon eine Abnahme um ca. 0,4 %, während in der Kontrollgruppe keine Veränderung gemessen wurde. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war statistisch signifikant. Bei Voranschreiten der Nierenerkrankung im Stadium 4 (GFR 15 ~ 29 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) ging dieser Effekt von Pioglitazon auf die Blutzuckersenkung aber verloren, und es wurde kein Unterschied mehr zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt.

### *Verabreichung von Pioglitazon im Rahmen verschiedener Therapieansätze*

In der PROactive-Studie wurden Patienten mit makrovaskulärer Vorschädigung und einer nicht ausreichend eingestellten Blutzuckerkonzentration (mittlerer HbA1c > 8 %) über einen durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 34,5 Monaten eingeschlossen. Eine Behandlung mit Pioglitazon bei gleichzeitiger Optimierung der bestehenden Therapie (Zielwert HbA1c < 6,5 %) führte zu einer Abnahme des HbA1c-Wertes um ca. 0,9 %. In der Placebogruppe betrug bei gleichzeitiger Optimierung der bestehenden Therapie die Abnahme im Vergleich dazu ca. 0,4 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen im HbA1c war statistisch signifikant.

Bei Patienten mit einem nicht ausreichend eingestellten Blutzucker (mittlerer HbA1c > 7,4 %), die eine koronare Herzerkrankung aufwiesen, wurde über einen Behandlungszeitraum von 18 Monaten eine Behandlung mit Pioglitazon bzw. Glimepirid bei gleichzeitiger Optimierung der Therapie mit Metformin und / oder Insulin (HbA1c-Zielwert von < 7 %) im Rahmen der PERISCOPE-Studie durchgeführt. Die Behandlung mit Pioglitazon führte zu einer Abnahme des HbA1c-Wertes um ca. 0,5 %, in der Glimepiridgruppe betrug die

Abnahme im Vergleich dazu ca. 0,1 %. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant.

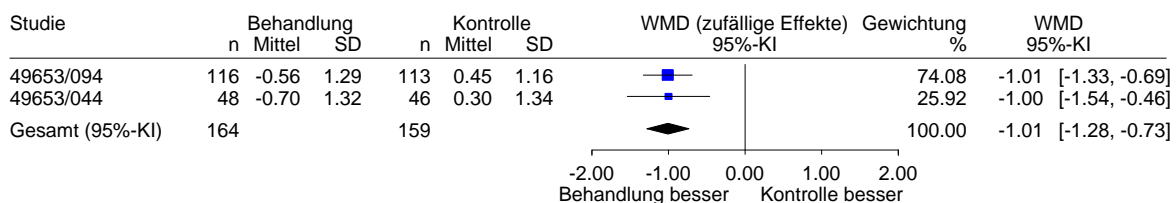
### *2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff*

In einer 6-Monats-Studie (49653/136) bei Patienten mit chronischem Nierenversagen führte eine Behandlung mit Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff zu einer Abnahme des HbA1c-Wertes um ca. 0,64 %, während der HbA1c in der Gruppe, die Placebo und Sulfonylharnstoff erhielt, um ca. 0,1 % anstieg. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant.

### *2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Metformin*

Die Ergebnisse von 3 Studien (49653/044, 49653/094 und 49653/093), in denen eine Kombination aus Rosiglitazon / Metformin mit Placebo / Metformin über 6 Monate bei Patienten mit einem in der Metforminmonotherapie nicht ausreichend eingestellten Blutzucker verglichen wurde (mittlerer HbA1c > 8,5 %), zeigten eine Reduktion des HbA1c-Wertes in den Rosiglitazon / Metformingruppen. Im Unterschied dazu stiegen die Werte in den Placebogruppen an. Die Unterschiede zwischen der Rosiglitazon- und der Placebogruppe waren in allen Fällen statistisch signifikant. Die folgenden Abbildungen zeigen die Meta-Analysen der Differenzen der Änderung des HbA1c im Verlauf der placebokontrollierten Studien. Unter Rosiglitazon 4 mg wurde im Vergleich zu Placebo im Lauf der 6-monatigen Behandlung im Mittel eine um 1,01 % stärkere Abnahme des HbA1c erreicht, die Differenz zu Placebo unter Rosiglitazon 8 mg betrug 1,07 %.

Meta-Analyse: Rosiglitazone 4mg + Metformin vs. Placebo + Metformin  
HbA1c (%) nach 6 Monaten, Differenzen zum Basiswert  
Distanzmaß: WMD

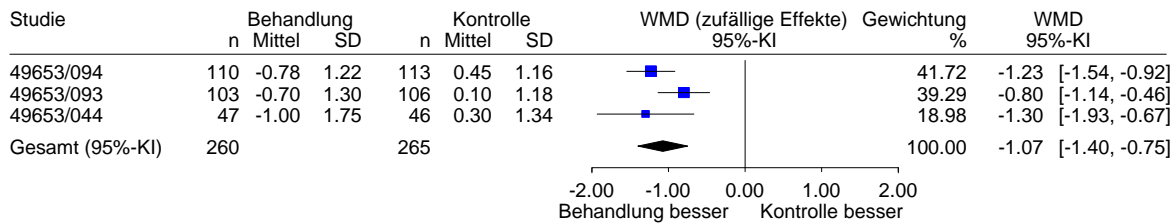


Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=0.975$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-7.21 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 4: Meta-Analyse des HbA1c, Rosiglitazon 4 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin

HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; WMD: gewichtete Mittelwertdifferenz

Meta-Analyse: Rosiglitazone 8mg + Metformin vs. Placebo + Metformin  
HbA1c (%) nach 6 Monaten, Differenzen zum Basiswert  
Distanzmaß: WMD



Heterogenität:  $Q=3.97$ ,  $df=2$  ( $p=0.137$ ),  $I^2=49.7\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-6.49 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.040$

#### Abbildung 5: Meta-Analyse des HbA1c, Rosiglitazon 8 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin

HbA1c: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; WMD: gewichtete Mittelwertdifferenz

In einer ergänzenden 1-Jahres-Studie von Negro 2005 wurde bei Patienten, deren Blutzuckerspiegel mit einem mittleren HbA1c > 8 % unter Metformin nicht ausreichend eingestellt war und die einen nächtlichen Blutdruckabfall von < 10 % zeigten, der HbA1c-Wert unter Rosiglitazon im Vergleich zu Placebo ebenfalls reduziert. Ein statistischer Gruppenvergleich lag nicht vor.

Neben placebokontrollierten Studien wurde die Veränderung des HbA1c auch in 4 aktivkontrollierten Studien über 24 Wochen (Garber 2006 und Khanolkar 2008), 32 Wochen (Bakris 2006) und 52 Wochen (AVM 100264) bei Patienten untersucht, deren Blutzucker in der Metforminmonotherapie nicht ausreichend eingestellt war (mittlerer HbA1c > 7 %). In allen 4 Studien wurde der HbA1c-Wert im Vergleich zu den Werten vor Behandlungsbeginn durch eine Kombinationstherapie mit Rosiglitazon / Metformin oder Sulfonylharnstoff / Metformin reduziert, wobei das Ausmaß der Reduktion mit Zunahme der Studiendauer abnahm. Die Senkung des HbA1c-Wertes war in einer der 24-Wochen-Studien (Garber 2006) für die Sulfonylharnstoff-/Metformingruppe gegenüber der Kombination aus Rosiglitazon / Metformin mit einem Unterschied von 0,4 % statistisch signifikant größer. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde auch in der 52-Wochen-Studie beobachtet (mittlerer Gruppenunterschied zugunsten von Sulfonylharnstoff / Metformin 0,2 %). Für die Studien von Khanolkar 2008 über 24 Wochen und von Bakris über 32 Wochen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Senkung des HbA1c zwischen den Behandlungsgruppen identifiziert. Da die 95 %-Konfidenzintervalle der statistisch signifikanten Gruppenunterschiede der Studien Garber 2006 und AVM 100264 den international akzeptierten Irrelevanzbereich von 0,4 % einschlossen bzw. vollständig unterschritten, wurden die beobachteten Gruppenunterschiede als klinisch nicht relevant eingestuft. In der Summe werden die Ergebnisse der 4 Studien, die Rosiglitazon mit Sulfonylharnstoffen jeweils in Kombination mit Metformin untersuchen, deshalb nicht als Nachweis einer stärkeren Blutzuckersenkung durch Sulfonylharnstoffe gewertet. Die aktivkontrollierten Studien

wurden wegen der unterschiedlichen Studiendauer nicht gepoolt. Für die 24-Wochen-Studien konnte aufgrund fehlender statistischer Angaben in der Studie von Khanolkar 2008 keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

### *3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff*

Bei 2 placebokontrollierten Studien (Dailey 2004 und 49653/134) wurde der HbA1c-Wert bei Patienten, deren Blutzucker in der 2-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt war (mittlerer HbA1c  $> 8\%$ ), durch die zusätzliche Verabreichung von Rosiglitazon dosisabhängig um 0,4 % (4 mg Rosi) bzw. 0,9 % (8 mg Rosi) reduziert. In der Placebogruppe stiegen während der Studiendauer von 24 bis 26 Wochen im Vergleich dazu die HbA1c-Werte um 0,1 % bzw. 0,2 % an. Die Unterschiede zwischen den Rosiglitazon- und Placebogruppen waren statistisch signifikant. Diese beiden Studien wurden nicht gepoolt, da in der Studie von Dailey 2004 die Rosiglitazondosierung im Verlauf der Studie von 4 mg auf 8 mg angepasst werden konnte während, in der Studie 49653/134 eine fixe Dosis von 4 mg bzw. 8 mg verabreicht wurde.

In 2 weiteren offenen Studien von Kadoglou (2007 und 2008) wurden Patienten, deren HbA1c-Werte unter der Kombinationstherapie aus Metformin / Sulfonylharnstoff nicht ausreichend eingestellt waren (mittlerer HbA1c  $\geq 8\%$ ), für 35 bzw. 24 Wochen zusätzlich mit Rosiglitazon behandelt. Durch die zusätzliche Verabreichung von Rosiglitazon wurde in beiden Studien eine Reduktion im HbA1c um ca. 0,9 % erzielt. Im Gegensatz dazu nahm der HbA1c in den Kontrollgruppen, die unverändert Sulfonylharnstoff / Metformin erhielten, jeweils um ca. 0,3 % zu. Der Gruppenunterschied war statistisch signifikant. In der Studie von Kadoglou 2007 wurden zusätzlich in 2 Studienarmen sportliche Übungen durchgeführt. Hierbei nahm der HbA1c unter Rosiglitazon um ca. 1,6 % und in der Kontrollgruppe um ca. 0,5 % ab. Der Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich HbA1c-Senkung war statistisch signifikant. Kein statistisch signifikanter Unterschied in der HbA1c-Senkung zeigte sich zwischen der mit Rosiglitazon behandelten Gruppe ohne sportliche Übungen und der Kontrollgruppe mit sportlichen Übungen.

In 2 aktivkontrollierten Studien (Rosenstock 2006 und Reynolds 2007) wurde bei Patienten, deren Blutzucker nicht ausreichend eingestellt war (mittlerer HbA1c  $> 8,6\%$ ), eine zur Basistherapie mit Metformin / Sulfonylharnstoff ergänzende Behandlung mit Rosiglitazon oder Insulin Glargin vorgenommen. Beide Medikamente führten über 6 Monate zu einer Senkung der HbA1c-Werte um 1,4 bis 1,7 %, wobei zwischen den Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied gemessen wurde.

Ebenfalls kein signifikanter Unterschied wurde in einer 1-Jahres-Studie beim Vergleich Rosiglitazon vs. NPH-Insulin (Ko 2006) als *Add-on* zu einer Therapie mit Metformin / Sulfonylharnstoff gefunden. Die Senkung des HbA1c-Wertes betrug im Mittel 1,1 % bzw. 1,3 % in beiden Gruppen, wobei die Ausgangswerte allerdings in der

Rosiglitazongruppe mit einem HbA1c-Wert von 10,1 % statistisch signifikant höher lagen als in der NPH-Gruppe mit einem Wert von 9,6 %.

Tabelle 27: HbA1c % Endpunktwerte, Veränderungen und Gruppenunterschiede

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) MWD; [95 %-KI] p-Wert
<b>Studien mit Pio</b>						
<b>2-fach-Therapie</b>						
Pio + Met vs. SH + Met						
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>						
Pio	8,71 (1,00); 310		7,68(1,33); 310	k. A.	[MW (SE)] 52 W 104 W -0,99 (0,06) -0,89 (0,07)	52 W 104 W 0,02; -0,12; [-0,15; 0,19] [-0,31; 0,07]
Glic	8,53 (0,88); 310		7,55(1,10); 310		-1,01 (0,06) -0,77 (0,07)	p = 0,837 <sup>b</sup> p = 0,200 <sup>b</sup>
Umpierrez (2006) <sup>c</sup>						
Pio	8,31 (0,77);107	k. A.			[MW (SE)] -1,23 (0,07)	0,07; [-0,13; 0,28]
Glim	8,40 (0,72); 96				-1,30 (0,08)	p = 0,483 <sup>b</sup>
Pio + Met vs. Vilda + Met						
Bolli (2008) <sup>c</sup> CLAF237A2354						
	[MW (SE); n]				[MW (SE)]	24 W 52 W
Pio	8,43 (0,06); 277	k. A. (k. A.); 277	k. A. (k. A.); 277		24 W 52 W -0,87 (0,06) -0,64 (0,06)	-0,04; -0,06; [-0,19; 0,12] <sup>d</sup> [-0,24; 0,12] <sup>e</sup>
Vilda	8,44 (0,06); 293	k. A. (k. A.); 293	k. A. (k. A.); 293		-0,84 (0,05) -0,58 (0,07)	k. A. p = 0,518 <sup>f</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 27 (Fortsetzung): HbA1c % Endpunktwerte, Veränderungen und Gruppenunterschiede

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) MWD; [95 %-KI] p-Wert
<b>3-fach-Therapie</b>						
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met						
<i>F-PIO-100<sup>g</sup></i>		<b>30 W</b>			<b>[MW (SE)]</b>	
Pio	8,18 (0,62); 142	7,27 (0,88); 135			-0,90 (0,08)	-1,18; [-1,39; -0,97]
Plac	8,14 (0,69); 147	8,42 (1,04); 141			0,28 (0,08)	$p < 0,001^b$
<b>Kombination mit Insulin</b>						
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30						
Jin (2007) <sup>h</sup>						
<u>Pio</u>						
Stadium 3	6,62 (k. A.); 15 <sup>i</sup>		6,19 (k. A.); k. A. <sup>i</sup>		k. A.	Stadium 3 Stadium 4
Stadium 4	7,00 (k. A.); 15 <sup>i</sup>		6,90 (k. A.); k. A. <sup>i</sup>			k. A. k. A.
<u>K</u>						[k. A.] [k. A.]
Stadium 3	6,63 (k. A.); 15 <sup>i</sup>		6,62 (k. A.); k. A. <sup>i</sup>			$p < 0,01$ $p = 0,4$
Stadium 4	7,02 (k. A.); 15 <sup>i</sup>		6,96 (k. A.); k. A. <sup>i</sup>			

(Fortsetzung)



Tabelle 27 (Fortsetzung): HbA1c % Endpunktwerte, Veränderungen und Gruppenunterschiede

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) MWD; [95 %-KI] p-Wert
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>						
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung						
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444 <sup>j</sup>					<b>34,5 Monate</b> Durchschnittliche Beobachtungszeit	
Pio	8,06 (1,40); 2568				-0,91 (1,31); n: 2249	-0,53; [-0,61; -0,45] <sup>f</sup>
Plac	8,10 (1,42); 2597				-0,38 (1,37); n: 2258	p < 0,001
Pio mit Therapieoptimierung vs. SH mit Therapieoptimierung						
Nissen (2008) PERISCOPE 01-01-TL-OPI-516	[MW (SE); n]				[MW (SE)]	
Pio	7,40 (0,07); 245				-0,50 (0,07)	-0,41; [-0,61; -0,22] <sup>k</sup>
Glim	7,50 (0,07); 241				-0,08 (0,07)	k.A.

(Fortsetzung)

Tabelle 27 (Fortsetzung): HbA1c % Endpunktwerte, Veränderungen und Gruppenunterschiede

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) MWD; [95 %-KI] p-Wert
<b>Studien mit Rosi</b>						
<b>2-fach-Therapie</b>						
Rosi + SH vs. Plac + SH						
49653/136						
Rosi	8,2 (1,51); 36	7,5 (1,47); 35			-0,64 (0,96)	-0,74; [-1,15; -0,33]
Plac	8,0 (1,33); 34	8,2 (1,54); 33			0,10 (0,72)	p < 0,001 <sup>f</sup>
Rosi + Met vs. Plac + Met						
Fonseca (2000)						
49653/094						
Rosi 4 mg	8,89 (1,31); 116	8,34 (1,54); 116			-0,56 (1,29)	4 mg -0,97; [-1,32; -0,63]
Rosi 8 mg	8,94 (1,45); 110	8,16 (1,33); 110			-0,78 (1,22)	p < 0,001 <sup>k</sup>
Plac	8,64 (1,28); 113	9,09 (1,70); 113			0,45 (1,16)	8 mg -1,18; [-1,53; -0,83]
						p < 0,001 <sup>k</sup>
49653/093						
Rosi 8 mg	8,7 (1,41); 103	8,1 (1,67); 103			-0,7 (1,3)	-0,8; [-1,2; -0,5]
Plac	8,8 (1,39); 106	8,9 (1,82); 106			0,1 (1,18)	p < 0,001 <sup>l</sup>
49653/044						
Rosi 4 mg	9,7 (1,63); 48	9,1 (1,86); 48			-0,7 (1,32)	4 mg -1,0; [-1,6; -0,3]
Rosi 8 mg	9,3 (1,86); 47	8,3 (2,06); 47			-1,0 (1,75)	p = 0,001 <sup>km</sup>
Plac	9,6 (1,60); 46	9,9 (1,84); 46			0,3 (1,34)	8 mg -1,4; [-2,0; -0,7]
						p < 0,001 <sup>km</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 27 (Fortsetzung): HbA1c % Endpunktwerte, Veränderungen und Gruppenunterschiede

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) MWD; [95 %-KI] p-Wert
Negro (2005)						
Rosi	8,4 (0,6); 19		7,3 (0,7); 19		-1,1 (k. A.) <sup>n</sup> p < 0,05	k. A.
Plac	8,1 (0,5); 19		8,3 (0,5); 19		0,2 (k. A.) <sup>n</sup>	
Rosi + Met vs. SH + Met						
Garber (2006) <i>BMS-CV1380-61<sup>c</sup></i>						
Rosi	8,37 (1,10); 152	7,32 (1,29)			[MW (SE)] -1,06 (0,08) <sup>b</sup>	0,4; [0,18; 0,63]
Glib	8,41 (1,22); 153	6,94 (1,09)			-1,47 (0,08) <sup>b</sup>	p < 0,001 <sup>b</sup>
Khanolkar (2008) <sup>o</sup>	<b>MW (95 %-KI)</b>	<b>MW (95 %-KI)</b>				
Rosi	7,33 (7,13; 7,54); 25	6,14 (5,91; 6,36); 25			-1,19 (k. A.) <sup>n</sup> p < 0,05	k. A.; [k. A.]
Glic	7,08 (6,81; 7,35); 25	6,08 (5,82; 6,33); 25			-1,00 (k. A.) <sup>n</sup> p < 0,05	n. s.
Bakris (2006) <sup>p</sup> <i>49653/137</i>	<b>[MW (SE)]</b>	<b>32 W</b>				
Rosi	8,49 (0,13); 178	7,77 (0,12); 178			[MW (SE)] -0,72 (0,10)	0,2; [-0,05; 0,45]
Glib	8,29 (0,12); 165	7,37 (0,11); 165			-0,92 (0,08)	p = 0,123 <sup>f</sup>
Hamann (2008) <i>AVM 100264</i>						
Rosi	8,04 (0,89); 284		7,37 (1,11); 284		-0,67 (0,06) <sup>q</sup>	0,19; [0,04; 0,34]
Glib/ Glic	7,99 (0,96); 288		7,16 (0,98); 288		-0,86 (0,06) <sup>q</sup>	p = 0,011

(Fortsetzung)

Tabelle 27 (Fortsetzung): HbA1c % Endpunktwerte, Veränderungen und Gruppenunterschiede

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) MWD; [95 %-KI] p-Wert
<b>3-fach-Therapie</b>						
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met						
Dailey (2004)						
Rosi	8,1 (0,9); 181 <sup>f</sup>	k.A (k. A.); 177			-0,9 (k. A.) <sup>b</sup>	-1,0; [k. A.]
Plac	8,1 (0,8); 184 <sup>f</sup>	k.A (k. A.); 178			0,1 (k. A.) <sup>b</sup>	p < 0,001 <sup>b</sup>
49653/134						
Rosi 4 mg	8,6 (1,14); 275	8,2 (1,31); 275			-0,4 (1,05)	4 mg -0,6; [-0,8;-0,4] p < 0,001 <sup>s</sup>
Rosi 8 mg	8,7 (1,17); 277	7,8 (1,24); 277			-0,9 (1,15)	8 mg -1,1; [-1,3;-0,9] p < 0,001 <sup>s</sup>
Plac	8,7 (1,28); 272	8,9 (1,49); 272			0,2 (1,04)	
Rosi + SH + Met vs. SH + Met						
Kadoglou (2007) <sup>ot</sup>						
Rosi	8,53 (1,26); 25	<b>35 W</b> k. A.			-0,86 (0,83)	Rosi vs. K
Rosi + Sport	8,29 (1,07); 24				-1,58 (0,87)	Rosi + Sport vs. K + Sport
K	8,03 (0,91); 23				0,34 (0,63)	p < 0,001 <sup>u</sup>
K + Sport	8,02 (1,16); 23				-0,51 (0,41)	Rosi vs. K + Sport n. s.
Kadoglou (2008) <sup>o</sup>						
Rosi	8,2 (1,2); 35	7,3 (1,1); 35			-0,9 (k. A.) <sup>n</sup> p < 0,001 <sup>v</sup>	k. A.; [k. A.]
K	8 (0,8); 35	8,3 (0,8); 35			0,3 (k. A.) <sup>n</sup> p = 0,149 <sup>v</sup>	p < 0,001 <sup>v</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 27 (Fortsetzung): HbA1c % Endpunktwerte, Veränderungen und Gruppenunterschiede

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) MWD; [95 %-KI] p-Wert
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met						
Rosenstock (2006)						
Rosi	8,7 (1,0); 112	k. A. (k. A.)			-1,51 (k. A.)	k. A.; [k. A.]
Insulin Glargin	8,8 (1,0); 104	k. A. (k. A.)			-1,66 (k. A.)	p = 0,145 <sup>d</sup>
Reynolds (2007) <sup>o</sup>	p = 0,40 <sup>w</sup>					
Rosi	9,10 (0,94); 20	k. A. (k. A.); 17			-1,5 (k. A.)	k. A.; [k. A.]
Insulin Glargin	8,86 (0,87); 20	k. A. (k. A.); 18			-1,4 (k. A.)	p = 0,92 <sup>x</sup>
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met						
Ko (2006) <sup>c</sup>	p < 0,01					
Rosi	10,1 (1,0); 56		9,1 (2,0)		-1,1 (1,7)	0,2; [-0,42; 0,82]
NPH-Insulin	9,6 (0,9); 56		8,3 (1,3)		-1,3 (1,6)	p = 0,523 <sup>f</sup>
[ANCOVA]: Analyse der Kovarianz [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [HbA1c]: Unterfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [KI]: Konfidenzintervall [LOCF]: <i>Last Observation Carried Forward</i> [Met]: Metformin [MW]: Mittelwert [MWD]: Mittelwert der Differenz [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>Standard deviation</i> , Standardabweichung [SE]: <i>Standard error</i> , Standardfehler [SH]: Sulfonylharnstoff [Vilda]: Vildagliptin [W]: Wochen <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht						

<sup>a</sup> Angaben beruhen auf der Auswertung der ITT-Population mit LOCF (nach mindestens einmaliger Aufnahme der Studienmedikation, einem HbA1c-Basiswert und einem Wert unter der Therapie), sofern nicht anders angegeben.

<sup>b</sup> ANCOVA mit Behandlung und HbA1c-Basiswert als Einflussgrößen.

<sup>c</sup> Es ist unklar, ob eine LOCF-Auswertung vorgenommen wurde.

<sup>d</sup> ANCOVA mit Behandlung, gepoolten Zentren und HbA1c-Basiswert als Einflussgrößen.

<sup>e</sup> Für die 52-Wochen-Auswertung wurde keine Adjustierung durchgeführt.

<sup>f</sup> Eigene Berechnung t-Test.

<sup>g</sup> Die Angabe der HbA1c-Basiswerte beruht auf eine Auswertung des *Full-Analysis*-Sets (mindestens einmalige Aufnahme der Studienmedikation, mit HbA1c-Basiswert und einem Wert unter der Therapie). Für die 30-Wochen-Daten wurde eine *Complete-Case*-Analyse durchgeführt.

<sup>h</sup> Es ist unklar, ob eine adäquate ITT-Analyse mit LOCF durchgeführt wurde, da Angaben zu Studienabbruchern fehlen.

<sup>i</sup> Die Angaben wurden der Abbildung in der Publikation entnommen.

<sup>j</sup> Für die Auswertung wurde das *Full-Analysis*-Set (alle randomisierten Patienten nach mindestens einmaliger Aufnahme der Studienmedikation) verwendet (= ITT-Population) ohne LOCF.

<sup>k</sup> ANCOVA mit Behandlung, Zentrum und HbA1c-Basiswert als Einflussgrößen.

<sup>l</sup> ANCOVA mit Behandlung, Region und HbA1c-Basiswert als Einflussgrößen.

<sup>m</sup> Das Konfidenzintervall ergibt sich aus Dunnetts multipler Vergleichsprozedur zum Signifikanzniveau 0,0271. Daher ist das Konfidenzintervall breiter als das herkömmliche 95 %ige Konfidenzintervall.

<sup>n</sup> Eigene Berechnung

<sup>o</sup> Es wurde eine *Complete-Case*-Analyse durchgeführt.

<sup>p</sup> Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der randomisierten Patienten mit Werten vor Beginn der Behandlung und nach 32 Wochen.

<sup>q</sup> ANCOVA mit Behandlung, HbA1c-Basiswert, Geschlecht, Land, BMI und BMI-Geschlecht-Interaktion als Einflussgrößen. In der Publikation von Hamann 2008 nur Angaben ohne LOCF.

<sup>r</sup> Die Angaben beziehen sich auf die Anzahl der randomisierten Patienten.

<sup>s</sup> ANCOVA mit Zentren, Behandlung, HbA1c-Basiswert und BMI als Einflussgrößen.

<sup>t</sup> In der Publikation wurde für den HbA1c ein SEM angegeben, was jedoch aufgrund der Zahlenwerte nicht plausibel ist, daher vermutlich SD.

<sup>u</sup> Einfaktorielle Varianzanalyse und Post-hoc-Tukey-Test (2 \* 2 faktorielles Design). Im ANOVA-Test wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Veränderung des HbA1c zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt ( $p < 0,001$ ). In der Post-hoc-Analyse wurde untersucht welche Gruppenunterschiede statistisch signifikant unterschiedlich sind.

<sup>v</sup> Adjustierung für multiple Vergleiche mit Bonferroni ( $p < 0,017$  wird als statistisch signifikant bewertet).

<sup>w</sup> Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

<sup>x</sup> Lineares Modell mit der Zielgröße Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert und den Einflussgrößen Behandlung, Zeitpunkt und Interaktion Behandlung-Zeitpunkt.

### 5.3.4.2 Hypoglykämien

Tabelle 28 zeigt die in den jeweiligen Studien angewandte Definition eines hypoglykämischen Ereignisses und bewertet sie hinsichtlich ihrer Anfälligkeit für systematische Verzerrungen.

Tabelle 28: Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
<b>Studien mit Pio</b>		
<b>2-fach-Therapie</b>		
Pio + Met vs. SH + Met		
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>	Keine. Hypoglykämien wurden als UEs erfasst und dargestellt.	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als schwere oder schwerwiegende Hypoglykämien.
Umpierrez (2006)	<u>generell</u> : BZ < 70 mg/dL <u>schwere</u> : Fremdhilfe erforderlich, BZ-Selbstmessung < 36 mg/dL <u>schwerwiegend</u> : Hypoglykämische Ereignisse, die gleichzeitig mind. einem Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse entsprechen.	offene Studie; eine Verzerrung ist möglich, wenn sie nur auf Patientenangaben beruht; für schwere Hypoglykämien mit einem BZ < 36 mg/dL und notwendiger Fremdhilfe sowie bei schwerwiegenden Hypoglykämien weniger wahrscheinlich.
Pio + Met vs. Vilda + Met		
Bolli (2008) CLAF237A2354	1.) Bestätigte Hypoglykämien: Symptome bestätigt durch einen vom Patienten gemessenen BZ-Wert von < 3,1 mM (~ 56 mg/dL) 2.) schwer: Benötigen von Assistenz	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, da die Hypoglykämien durch eine BZ-Messung bestätigt wurden bzw. bei schweren Hypoglykämien die Hilfe durch eine andere Person notwendig war.
<b>3-fach-Therapie</b>		
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met		
<i>F-PIO-100</i>	Keine. Hypoglykämien wurden als UEs erfasst und dargestellt.	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als schwere oder schwerwiegende Hypoglykämien.

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
<b>Kombination mit Insulin</b>		
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30		
Jin (2007)	k. A.	nicht bewertbar
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>		
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung		
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444	UE mit Symptomen oder BZ von < 2,2 mmol/L (~ 40 mg/dL, eigene Berechnung)	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ ≤ 40 mg/dL.
Pio mit Therapieoptimierung vs. SH mit Therapieoptimierung		
Nissen (2008) PERISCOPE 01-01-TL-OPI-516	<i>Erfassung als UE nach den folgenden Kriterien:</i> <i>1.) Hypoglykämien</i> - ≥ 2 gewöhnliche hypoglykämische Symptome zur selben Zeit - Glukose- oder Laktoseaufnahme führt zur Auflösung hypoglykämischer Symptome - BZ < 60 mg/dL (Selbstmessung oder Laborwert) - Intervention von dritter Seite aufgrund veränderter mentaler Funktion <i>2.) Dokumentierte Hypoglykämien</i> - ≥ 2 gewöhnliche hypoglykämische Symptome zur selben Zeit und zusätzlich mindestens eine weitere der oben aufgeführten Definitionen einer Hypoglykämie	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ < 60 mg/dL oder einer Hospitalisierung bzw. Intervention.

(Fortsetzung)



Tabelle 28 (Fortsetzung): Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
<b>Studien mit Rosi</b>		
<b>2-fach-Therapie</b>		
Rosi + SH vs. Plac + SH		
49653/136	1.) UE „Hypoglykämie“ 2.) UE „Hypoglykämie“ + Nüchtern-BZ < 50 mg/dL 3.) UE „Hypoglykämie“ + Intervention von dritter Seite oder Hospitalisierung Hauptauswertung bzgl. Def. 1	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet, als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ <50 mg/dL oder einer Hospitalisierung bzw. Intervention.
Rosi + Met vs. Plac + Met		
Fonseca (2000) 49653/094	1.) UE „Hypoglykämie“ 2.) UE „Hypoglykämie“ + BZ < 50 mg/dL 3.) UE „Hypoglykämie“ + Intervention von dritter Seite oder Hospitalisierung <u>schwer:</u> UE + BZ < 50 mg/dL (Diese Def. steht nur in der Synopsis) Hauptauswertung bzgl. Def. 1	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ <50 mg/dL oder einer Hospitalisierung bzw. Intervention.
49653/093	1.) UE „Hypoglykämie“ 2.) UE „Hypoglykämie“ + BZ < 50 mg/dL 3.) UE „Hypoglykämie“ + Intervention von dritter Seite oder Hospitalisierung Hauptauswertung bzgl. Def. 1	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ <50 mg/dL oder einer Hospitalisierung bzw. Intervention.
49653/044	1.) UE „Hypoglykämie“ 2.) UE „Hypoglykämie“ + BZ < 50 mg/dL 3.) UE „Hypoglykämie“ + Intervention von dritter Seite oder Hospitalisierung („Diabetes Complication and Control Trial defined“) Hauptauswertung bzgl. Def. 1	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ <50 mg/dL oder einer Hospitalisierung bzw. Intervention.

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Negro (2005)	k. A.	nicht bewertbar
Rosi + Met vs. SH + Met		
Garber (2006) BMS-CV1380-61	1.) UE mit hypoglykämischen Symptomen 2.) UEs wie unter 1.) definiert, zusätzlich begleitet von „fingerstick“-BZ $\leq 2,8$ mmol/L ( $\leq 50$ mg/dL). Hauptauswertung bzgl. Def. 1	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ $\leq 50$ mg/dL.
Khanolkar (2008)	k. A.	nicht bewertbar
Hamann (2008) AVM 100264	1.) UE mit hypoglykämischen Symptomen 2.) Biochemische Hypoglykämie: BZ $< 50$ mg/dL ( $< 2,8$ mmol/L), identifiziert durch Selbst- oder Labormessung, ohne klinische Symptome beim Patienten 3.) UE mit hypoglykämischen Symptomen und biochemischer Bestätigung wie unter Punkt 2.) angegeben In die Hauptauswertung kam jede Hypoglykämie, die 1 dieser 3 Definitionen genügte	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden oder nur auf BZ-Messungen beruhen, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ $< 50$ mg/dL.
Bakris (2006) 49653/137	Keine. Hypoglykämien wurden als UEs erfasst und dargestellt.	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind leichte und milde Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als schwere oder schwerwiegende Hypoglykämien.
<b>3-fach-Therapie</b>		
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met		
Dailey (2004)	1.) Hypoglykämien oder hypoglykämische Symptome 2.) Hypoglykämien oder hypoglykämische Symptome + dokumentierter BZ („fingerstick“) $\leq 50$ mg/dL Hauptauswertung bzgl. Def. 1	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ $\leq 50$ mg/dL.

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
49653/134	1.) UE „Hypoglykämie“ 2.) UE „Hypoglykämie“ + BZ < 50 mg/dL 3.) UE „Hypoglykämie“ + korrektive Therapie Hauptauswertung bzgl. Def. 1	verblindet; eine Verzerrung ist eher unwahrscheinlich, allerdings sind Hypoglykämien, die nur aufgrund von Patientenangaben (Symptomen einer Hypoglykämie) als UE erfasst wurden, mit einer größeren Ergebnisunsicherheit behaftet als symptomatische Hypoglykämien mit einem BZ < 50 mg/dL oder korrektiver Therapie (Glukose i.v.).
Rosi + SH + Met vs. SH + Met		
Kadoglou (2007)	k. A.	nicht bewertbar
Kadoglou (2008)	k. A.	nicht bewertbar
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met		
Rosenstock (2006) & Vinik (2007)	<u>Generell (bestätigte symptomatische Hypoglykämie):</u> 1.) UE „Hypoglykämie“ + BZ < 70 mg/dL (3,9 mmol/L) 2.) UE „Hypoglykämie“ + BZ < 50 mg/dL (2,8 mmol/L) 3.) UE „Hypoglykämie“ + BZ < 36 mg/dL (2,0 mmol/L) <u>nächtlich:</u> Symptomatische Hypoglykämie nach der abendlichen Insulininjektion und vor dem morgendlichen Aufstehen <u>schwer:</u> Benötigung von Assistenz + entweder BZ < 36 mg/dL (2,0 mmol/L) oder sofortige Erholung nach oraler Kohlenhydratverabreichung, i.v. Glukose oder Gabe von Glukagon Hauptauswertung bzgl. Def. 1	offene Studie; eine Verzerrung ist möglich bei Symptomen und BZ-Bestimmung, wenn sie nur auf Patientenangaben beruht. Weniger wahrscheinlich bei schweren bzw. schwerwiegenden Hypoglykämien mit i.v. Glukose oder einer Hospitalisierung.
Reynolds (2007)	BZ < 70 mg/dL oder Symptome einer Hypoglykämie, die durch Nahrungsaufnahme beseitigt wurden	offene Studie; eine Verzerrung ist möglich bei Symptomen und BZ-Bestimmung, wenn sie nur auf Patientenangaben beruht.

(Fortsetzung)

Tabelle 28 (Fortsetzung): Definition des Ereignisses „Hypoglykämie“

Studie	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met		
Ko (2006)	Keine. Hypoglykämien wurden als UEs erfasst und dargestellt.	offene Studie; eine Verzerrung ist möglich bei Symptomen und BZ-Bestimmung, wenn sie nur auf Patientenangaben beruht. Weniger wahrscheinlich bei schweren bzw. schwerwiegenden Hypoglykämien mit i.v. Glukose oder einer Hospitalisierung.
[BZ]: Blutzucker [i.v.]: intravenös [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [UE]: unerwünschtes Ereignis [Vilda]: Vildagliptin <i>Kursiv:</i> Angaben laut Studienbericht		

Grundsätzlich ist die Möglichkeit der systematischen Verzerrung bei hypoglykämischen Ereignissen in verblindeten Studien gering. Die Zuverlässigkeit der ermittelten Ergebnisse hängt aber in hohem Maße von der Definition für ein hypoglykämisches Ereignis ab. So sind die Angaben zu den Symptomen einer Hypoglykämie in verblindeten Studien, die allein Patientenangaben wiedergeben oder die Hypoglykämien nur anhand von durch den Patienten gemessenen Blutzuckerwerten definieren, mit einer größeren Messunsicherheit versehen. Angaben zu symptomatischen Hypoglykämien mit ergänzenden Blutzuckermessungen weisen im Gegensatz dazu eine höhere Messsicherheit auf. Schwere Hypoglykämien, die gleichzeitig mindestens ein Kriterium für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllen oder die eine intravenöse Verabreichung von Glukose erforderten, lassen in diesem Kontext hingegen weniger Spielraum für subjektive Interpretation.

Diese Einschränkungen treffen verstärkt auf offene Studien zu. In den eingeschlossenen offenen Studien ist die Zuverlässigkeit der ermittelten Ergebnisse zu Hypoglykämien in hohem Maße abhängig davon, ob und in welchem Umfang die Definition für ein hypoglykämisches Ereignis Spielraum für gewollte oder ungewollte Einflussnahme lässt. Dies gilt umso mehr, wenn die Symptome unspezifisch sind und die Hypoglykämie nicht derart schwer ist, dass eine spezifische Behandlung durch Dritte erforderlich wird. Das Kriterium „Fremdhilfe notwendig“ als anamnestische Angabe allein ist bezüglich der Definition schwerer Hypoglykämien allerdings ebenfalls für subjektive Einflussnahme anfällig, da hierunter z. B. auch die Gabe von Traubenzucker durch eine andere Person bei unspezifischer Symptomatik verstanden werden könnte. Weniger wahrscheinlich ist die Verzerrung bei Hypoglykämien, die eine intravenöse Gabe von Glukose/Glukagon oder eine subkutane, intramuskuläre Glukagongabe erforderten oder als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurden. Eine mögliche Maßnahme zur Minimierung der Verzerrung durch gezielte Einflussnahme, z. B. die verblindete Erhebung der Endpunkte vonseiten einer unabhängigen Stelle, wurde in den eingeschlossenen offenen Studien nicht durchgeführt.

Damit die Ergebnisse bezüglich nicht schwerer Hypoglykämien aus offenen Studien dennoch berücksichtigt werden konnten, wurden sie hinsichtlich ihres Verzerrungspotenzials überprüft. Ist ein Effekt bei einem mit einem hohen Verzerrungspotenzial behafteten Endpunkt sehr klein, ist die Wahrscheinlichkeit nicht ausreichend hoch, dass dieser Effekt nicht allein auf Bias zurückgeführt werden kann. Bei einem größeren Behandlungseffekt nimmt diese Wahrscheinlichkeit jedoch ab. Ab einer bestimmten Größe des Behandlungseffektes ist der Unterschied zwischen den Studienarmen so groß, dass er nicht allein durch Bias zu erklären ist und zumindest zum Teil auf einem wahren Unterschied zwischen den zu untersuchenden Behandlungen beruht.

In verschiedenen empirischen Arbeiten, zuletzt größtenteils zusammengefasst in der Arbeit von Wood et al. [30], wurde gezeigt, dass ein offenes Studiendesign bei subjektiven Endpunkten – dazu sind Hypoglykämien zu zählen – im Mittel zu einer Verzerrung zugunsten der zu untersuchenden Intervention führt. In dieser Arbeit, in die 309 Studien aus 32 Meta-Analysen eingegangen sind, führte der Vergleich der *Odds Ratios* aus verblindeten und offenen Studien zu einem Verhältnis der *Odds Ratios* von 0,75, was als die mittlere Verzerrung durch fehlende Verblindung angesehen wurde. Diese mittlere Verzerrung wird im Folgenden für Hypoglykämien und nächtliche Hypoglykämien im Sinne einer adjustierten Entscheidungsgrenze berücksichtigt, um für eine mögliche systematische Verzerrung in den Studien zu kontrollieren. Da in der Arbeit von Wood et al. das *Odds Ratio* als Distanzmaß gewählt wurde, wird für Hypoglykämien ebenfalls – abweichend von der sonstigen Methodik – das *Odds Ratio* als Distanzmaß herangezogen. Nur wenn die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für das *Odds Ratio* des Behandlungsunterschiedes unterhalb von 0,75 liegt, wird der Behandlungseffekt als so groß angesehen, dass er nicht allein durch Bias erklärt werden kann. Das Verfahren wurde in den Fällen eingesetzt, in denen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den bewerteten Therapieoptionen hinsichtlich Hypoglykämien bzw. nächtlicher Hypoglykämien bestand. Dies war der Fall bei der Studie von Umpierrez (2006) und Rosenstock (2006).

In den folgenden Tabelle 29 und Tabelle 30 sind die Ergebnisse zu schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien bzw. symptomatischen Hypoglykämien, bestätigten symptomatischen Hypoglykämien und symptomatischen Hypoglykämien mit Intervention (z. B. Verabreichung von Glukose) in den eingeschlossenen Studien zusammengefasst.

Tabelle 29: Rate schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien

Studie	Schwere Hypoglykämien			Schwerwiegende Hypoglykämien [n (%)]
	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)	
Studien mit Pio				
2-fach-Therapie				
Pio + Met vs. SH + Met				
Matthews & Charbonnel (2005) AD-4833/EC410				
Pio	k. A.	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Glic	k. A.	k. A.	k. A.	1 (0,3) <sup>a</sup>
				p = 0,497 <sup>b</sup>
Umpierrez (2006)				
Pio	0 (0,0)	0	0	1 (< 1,0)
Glim	0 (0,0)	0	0	1 (1,0)
Pio + Met vs. Vilda + Met				
Bolli (2008) <sup>c</sup> CLAF237A2354				
Pio	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Vilda	unklar <sup>d</sup>	unklar	unklar	0 (0,0)
3-fach-Therapie				
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met				
F-PIO-100				
Pio	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Kombination mit Insulin				
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30				
Jin (2007)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Verschiedene Therapieansätze				
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung				
Dormandy (2005) AD-4833/EC444				
Pio	37 (1,4) <sup>e</sup>	k. A.	41 <sup>e</sup>	20 (0,8)
Plac	26 (1,0) <sup>e</sup>	k. A.	29 <sup>e</sup>	12 (0,5)
	p = 0,151 <sup>f</sup>			p = 0,147 <sup>f</sup>
Pio mit Therapieoptimierung vs. SH mit Therapieoptimierung				
Nissen (2008) PERISCOPE 01-01-TL-OPI-516				
Pio	1 (0,4)	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Glim	8 (2,9)	k. A.	k. A.	3 (1,1)
	p = 0,038 <sup>g</sup>			p = 0,249 <sup>g</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Rate schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien

Studie	Schwere Hypoglykämien			Schwerwiegende Hypoglykämien [n (%)]
	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)	
Studien mit Rosi				
2-fach-Therapie				
Rosi + SH vs. Plac + SH				
49653/136				
Rosi	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Rosi + Met vs. Plac + Met				
Fonseca (2000)				
49653/094				
Rosi 4 mg	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Rosi 8 mg	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
49653/093				
Rosi	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
49653/044				
Rosi 4 mg	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Rosi 8 mg	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Negro (2005)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi + Met vs. SH + Met				
Garber (2006)				
BMS-CV1380-61				
Rosi	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Glib	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Khanolkar (2008)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Hamann (2008)				
AVM 100264				
Rosi	1 (0,3)	k. A.	1	0 (0,0)
Glib / Glic	10 (3,3)	k. A.	16	1 (0,3)
	p = 0,007 <sup>f</sup>			p = 1 <sup>b</sup>
Bakris (2006)				
49653/137				
Rosi	0 (0,0)	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Glib	3 (1,6)	k. A.	k. A.	1 (0,5)
	p = 0,107 <sup>b</sup>			p = 0,476 <sup>b</sup>
3-fach-Therapie				
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met				
Dailey (2004)				
Rosi	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0	0	0 (0,0)

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Rate schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien

Studie	Schwere Hypoglykämien			Schwerwiegende Hypoglykämien [n (%)]
	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)	
49653/134				
Rosi 4 mg	1 (0,4)	k. A.	k. A.	1 (0,4)
Rosi 8 mg	3 (1,1)	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	k. A.	k. A.	0 (0,0)
	4 mg; p = 1 <sup>b</sup>			4 mg; p = 1 <sup>b</sup>
	8 mg; p = 0,249 <sup>b</sup>			
Rosi + SH + Met vs. SH + Met				
Kadoglou (2007)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Kadoglou (2008)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met				
Rosenstock (2006)				
Rosi	6 (5,4)	k. A.	k. A.	unklar <sup>h</sup>
Insulin Glargin	3 (2,9)	k. A.	k. A.	k. A.
	p = 0,501 <sup>b</sup>			
Reynolds (2007) <sup>i</sup>				
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Insulin Glargin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met				
Ko (2006)				
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
NPH-Insulin	0 (0,0) <sup>j</sup>	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [Vilda]: Vildagliptin				
Kursiv: Angaben laut Studienbericht				

<sup>a</sup> Im Studienbericht wird zusätzlich angegeben, dass es sich um eine schwere Hypoglykämie handelt. Da diese aber im Bericht nicht definiert wurde, wird sie als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft.

<sup>b</sup> Eigene Berechnung mit Fischers exaktem Test

<sup>c</sup> Daten nur zu Hypoglykämien innerhalb der ersten 24 Wochen. Für Vildagliptin fehlen Angaben, ob es sich um schwere Hypoglykämien handelt.

<sup>d</sup> 1 Patient unter Vildagliptin hatte Hypoglykämien, für die kein Schweregrad angegeben wurde.

<sup>e</sup> Im Studienbericht finden sich nur Angaben über schwere Hypoglykämien im Rahmen der Auswertung der nicht schwerwiegenden Hypoglykämien.

<sup>f</sup> Eigene Berechnung mittels Chi<sup>2</sup>-Test.

<sup>g</sup> Eigene Berechnung mit Fischers exaktem Test.

<sup>h</sup> In der Rosiglitazongruppe wurde eine schwerwiegende Hypoglykämie mit möglichem Zusammenhang zur Studienmedikation berichtet. Es blieb unklar, ob weitere schwerwiegende Hypoglykämien in der Studie auftraten.

<sup>i</sup> Für keine der in der Studie aufgetretenen Hypoglykämien wurde laut Publikation die Hilfe von einem Dritten in Anspruch genommen.

<sup>j</sup> Es traten laut Publikation nur leichte Hypoglykämien auf.



Tabelle 30: Hypoglykämien

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]; Anzahl (n) <sup>a</sup>	Patienten mit mind. einem Ereignis + BZ < 50 mg/dL [n (%)]; Anzahl (n) <sup>b</sup>	Patienten mit mind. einem Ereignis + Intervention [n (%)]; Anzahl (n) <sup>c</sup>
<b>Studien mit Pioglitazon</b>			
<b>2-fach-Therapie</b>			
Pio + Met vs. SH + Met			
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>			
Pio	7 (2,2); k. A.	k. A.	k. A.
Glic	36 (11,5); k. A. <b>p &lt; 0,001<sup>d</sup></b>	k. A.	k. A.
Umpierrez (2006)			
Pio	1 <sup>e</sup> (0,9); k. A.	k. A.	k. A.
Glim	33 <sup>e</sup> (33); k. A. <b>p &lt; 0,001<sup>d</sup></b>	k. A.	k. A.
Pio + Met vs. SH + Met			
Bolli (2008) <sup>f</sup> <i>CLAF237A2354</i>			
Pio	0 (0,0); 0	0 (0,0); 0	0 (0,0); 0
Vilda	1 (0,3); 3 <b>p = 1<sup>g</sup></b>	unklar <sup>h</sup>	unklar
<b>3-fach-Therapie</b>			
Pio + Met + SH vs. Plac + Met + SH			
<i>F-PIO-100</i>			
Pio	35 (24,1); 39	k. A.	k. A.
Plac	11 (7,1); 14 <b>p &lt; 0,001<sup>d</sup></b>	k. A.	k. A.
<b>Kombination mit Insulin</b>			
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30			
Jin (2007)	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>			
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung			
Dormandy (2005) <i>AD-4833/EC444</i>			
Pio	736 (28,3); 1689	k. A.	k. A.
Plac	531 (20,2); 1176 <b>p &lt; 0,001(<math>\chi^2</math>-Test)</b>	k. A.	k. A.
Pio mit Therapieoptimierung vs. SH mit Therapieoptimierung			
Nissen (2008) PERISCOPE <i>01-01-TL-OPI-516</i>			
Pio	41 (15,2)	k. A.	k. A.
Glim	101 (37,0) <b>p &lt; 0,001</b>	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Hypoglykämien

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]; Anzahl (n) <sup>a</sup>	Patienten mit mind. einem Ereignis + BZ < 50 mg/dL [n (%)]; Anzahl (n) <sup>b</sup>	Patienten mit mind. einem Ereignis + Intervention [n (%)]; Anzahl (n) <sup>c</sup>
<b>Studien mit Rosiglitazon</b>			
<b>2-fach-Therapie</b>			
Rosi + SH vs. Plac + SH			
49653/136			
Rosi	2 (5,6); k. A.	k. A.	k. A.
Plac	0 (0,0); 0	k. A.	k. A.
	p = 0,493 <sup>g</sup>		
Rosi + Met vs. Plac + Met			
Fonseca (2000)			
49653/094			
Rosi 4 mg	3 (2,5); k. A.	0 (0,0); 0	1 (0,8); k. A.
Rosi 8 mg	5 (4,4); k. A.	0 (0,0); 0.	2 (1,8); k. A.
Plac	2 (1,7); k. A.	0 (0,0); 0	0 (0,0); 0
	4 mg; p = 1 <sup>g</sup>		4 mg; p = 1 <sup>g</sup>
	8 mg; p = 0,276 <sup>g</sup>		8 mg; p = 0,242 <sup>g</sup>
49653/093			
Rosi	2 (1,9); 4	0 (0,0); 0	2 (1,9); 4
Plac	1 (0,9); 1	0 (0,0); 0	0 (0,0); 0
	p = 0,618 <sup>g</sup>		p = 0,242 <sup>g</sup>
49653/044			
Rosi 4 mg	1 (2,0); k. A.	0 (0,0); 0	1 (2,0); k. A.
Rosi 8 mg	2 (3,9); k. A.	0 (0,0); 0	0 (0,0); 0
Plac	0 (0,0); k. A.	0 (0,0); 0	0 (0,0); 0
	4 mg; p = 0,495 <sup>g</sup>		4 mg; p = 0,495 <sup>g</sup>
	8 mg; p = 0,495 <sup>g</sup>		
Negro (2005)	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi + Met vs. SH + Met			
Garber (2006)			
BMS-CV1380-61			
Rosi	41 (26,5); k. A.	2 (1,3); 3	k. A.
Glib	116 (73,0); k. A.	61 (38,4); 135	k. A.
	p < 0,001 <sup>d</sup>	p < 0,001 <sup>d</sup>	
Khanolkar (2008)	k. A.	k. A.	k. A.
Hamann (2008)			
AVM 100264			
Rosi	19 (6,5); 58 <sup>i</sup>	1 (0,3); k. A.	k. A.
Glib / Glic	91 (30,2); 482 <sup>i</sup>	13 (4,3); k. A.	k. A.
	p < 0,001 <sup>j</sup>	p = 0,001 <sup>d</sup>	
Bakris (2006)			
49653/137			
Rosi	2 (1,0); k. A.	k. A.	k. A.
Glib	23 (12,4); k. A.	k. A.	k. A.
	p < 0,001 <sup>d</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Hypoglykämien

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]; Anzahl (n) <sup>a</sup>	Patienten mit mind. einem Ereignis + BZ < 50 mg/dL [n (%)]; Anzahl (n) <sup>b</sup>	Patienten mit mind. einem Ereignis + Intervention [n (%)]; Anzahl (n) <sup>c</sup>
<b>3-fach-Therapie</b>			
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met			
Dailey (2004)			
Rosi	95 (52,5); k. A.	40 (22,1); k. A.	k. A.
Plac	45 (24,5); k. A.	6 (3,3); k. A.	k. A.
	<b>p &lt; 0,001<sup>d</sup></b>	<b>p &lt; 0,001<sup>d</sup></b>	
49653/134			
Rosi 4 mg	75 (26,7); k. A.	1 (0,4); k. A.	37 (13,2); k. A.
Rosi 8 mg	97 (34,6); k. A.	2 (0,7); k. A.	62 (22,1); k. A.
Plac	27 (9,8); k. A.	0 (0,0); 0	7 (2,5); k. A.
	<b>4 + 8 mg p &lt; 0,001<sup>d</sup></b>	4 mg p = 1 <sup>g</sup> 8 mg p = 0,499 <sup>g</sup>	<b>4 + 8 mg p &lt; 0,001<sup>d</sup></b>
Rosi + SH + Met vs. SH + Met			
Kadoglou (2007)	k. A.	k. A.	k. A.
Kadoglou (2008)	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met			
Rosenstock (2006)			
Rosi	k. A.	14 (12,5); k. A. <sup>k</sup>	k. A.
Insulin Glargin	k. A.	26 (24,8); k. A. <sup>k</sup>	k. A.
		<b>p = 0,017<sup>l</sup></b>	
		<b>Nächtliche Hypoglykämien + BZ &lt; 70 mg/dL</b>	
Rosi	k. A.	12 (10,7) <sup>m</sup>	k. A.
Insulin Glargin	k. A.	29 (27,6) <sup>m</sup>	k. A.
		<b>p = 0,02</b>	
Reynolds (2007)			
Rosi	3,3 (1) <sup>n</sup>	k. A.	k. A.
Insulin Glargin	2,85 (0,7) <sup>n</sup>	k. A.	k. A.
	<b>p = 0,71<sup>o</sup></b>		
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met			
Ko (2006)			
Rosi	0 (0,0)	k. A.	k. A.
NPH-Insulin	5 (8,9) <sup>p</sup>	k. A.	k. A.
	<b>p = 0,057<sup>g</sup></b>		

(Fortsetzung)

Tabelle 30 (Fortsetzung): Hypoglykämien

[BZ]: Blutzucker [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [Vilda]: Vildagliptin  
*Kursiv:* Angaben laut Studienbericht

<sup>a</sup> Angaben beziehen sich, wenn nicht anders aufgeführt, auf die *Safety*-Population. Die Gesamtrate der Hypoglykämien, die als unerwünschtes Ereignis anhand von Patientenangaben (Symptomen) oder Laborparametern (Blutzucker) erfasst wurden, ist dargestellt.

<sup>b</sup> Angaben beziehen sich, wenn nicht anders aufgeführt, auf die *Safety*-Population. Es sind nur Hypoglykämien aufgeführt, die durch eine Blutzuckermessung bestätigt wurden.

<sup>c</sup> Angaben beziehen sich, wenn nicht anders aufgeführt, auf die *Safety*-Population. Es sind nur Hypoglykämien angegeben, die eine korrektive Therapie (z. B. Verzehr kohlenhydratreicher Nahrung, Dosisreduzierung der blutzuckersenkenden Therapie durch den Prüfarzt, intravenöse Glukoseinfusion) benötigten.

<sup>d</sup> Eigene Berechnung mittels Chi<sup>2</sup>-Test.

<sup>e</sup> Eigene Berechnung.

<sup>f</sup> Daten nur zu Hypoglykämien innerhalb der ersten 24 Wochen. Für Vildagliptin fehlen Angaben, ob es sich um Hypoglykämien handelt, die mit einer Blutzuckermessung bestätigt wurden oder Assistenz von dritter Seite benötigten.

<sup>g</sup> Eigene Berechnung mit Fischers exaktem Test.

<sup>h</sup> Für den Patienten, der Hypoglykämien unter Vildagliptin zeigte ist nicht beschrieben, ob es sich um eine symptomatische Hypoglykämie bzw. um eine biochemisch bestätigte Hypoglykämie.

<sup>i</sup> Nach der Definition „Symptome“ waren es 12 Patienten (4,1 %) in der Rosiglitazon- und 69 Patienten (22,9 %) in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Nach der Definition „keine Symptome + Blutzucker  $< 50$  mg/dL“ waren es 7 (2,4 %) in der Rosiglitazon- und 29 (9,6 %) in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ).

<sup>j</sup> Logistisches Regressionsmodell adjustiert für Behandlung, Geschlecht, HbA1c-Wert vor Behandlungsbeginn, BMI und BMI-Geschlecht-Interaktion.

<sup>k</sup> Nach der Definition „hypoglykämisches Ereignis + Blutzucker  $< 70$  mg/dL“ wurden 47 (42 %) Hypoglykämien unter Rosiglitazon- und 57 (54,3 %) Hypoglykämien unter Insulin-Glargin-Therapie ermittelt ( $p = 0,053$ ). Dies entsprach einer berechneten durchschnittlichen Ereignisrate/Patient/Jahr von 3,4 (Rosiglitazon) und 7,7 (Insulin Glargin), adjustiert für BMI, mit einem statistisch signifikanten Unterschied von  $p = 0,007$ . Nach der Definition „hypoglykämisches Ereignis + Blutzucker  $< 36$  mg/dL“ wurden 3 (2,7 %) Ereignisse unter Rosiglitazon und 1 (1,0 %) Ereignis unter Insulin Glargin gemessen ( $p = 0,351$ ).

<sup>l</sup> Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit Adjustierung für Zentren (gepoolt).

<sup>m</sup> Nach der Definition „hypoglykämische nächtliche Ereignisse + Blutzucker  $< 50$  mg/dL“ waren es 3 (2,7 %) Hypoglykämien unter Rosiglitazon und 10 (9,5 %) Hypoglykämien unter Insulin Glargin ( $p < 0,05$ ).

<sup>n</sup> Hypoglykämische Ereignisse pro Patient über 6 Monate mit Standardfehler in Klammern.

<sup>o</sup> t-Test.

<sup>p</sup> Leichte Hypoglykämie in den frühen Morgenstunden.

*Schwere und schwerwiegende Hypoglykämien*

Schwere oder schwerwiegende Hypoglykämien traten nur selten auf, in vielen Studien wurden sogar keine schweren oder schwerwiegenden Hypoglykämien beobachtet. Mit 2 Ausnahmen waren die Raten schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien für die jeweils untersuchten Therapiealternativen vergleichbar. Diese Ausnahmen sind nachfolgend dargestellt.

*Verabreichung von Pioglitazon im Rahmen verschiedener Therapieansätze*

In der PERISCOPE-Studie, in der eine Therapie mit Pioglitazon mit einer Behandlung mit Glimepirid bei gleichzeitiger Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin verglichen wurde, zeigten sich statistisch signifikant häufiger schwere Hypoglykämien in der Glimepiridgruppe. Die Rate schwerwiegender Hypoglykämien unterschied sich dagegen in den beiden Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant.

*2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Metformin*

In der Studie AVM 100264, in der eine Kombinationstherapie aus Rosiglitazon und Metformin mit einer Therapie aus Sulfonylharnstoffen und Metformin verglichen wurde, zeigten unter Rosiglitazon / Metformin statistisch signifikant weniger Patienten schwere Hypoglykämien als unter Sulfonylharnstoff / Metformin. Die Rate schwerwiegender Hypoglykämien unterschied sich dagegen in den beiden Behandlungsgruppen nicht.

Innerhalb des Vergleichs der 2-fach-Therapien mit Rosiglitazon / Metformin und Sulfonylharnstoff / Metformin war AVM 100264 wegen der Studiendauer (52 Wochen) und Patientenzahl die aussagekräftigste Studie. Von den beiden anderen Studien dieses Vergleichs wurden in Garber 2006 keine schweren oder schwerwiegenden Hypoglykämien beobachtet. Die Ergebnisse von Bakris 2006 zeigten zu der Studie AVM 10264 gleichgerichtete Ergebnisse, die allerdings keine statistische Signifikanz erreichten.

*Zusammenfassende Bewertung*

In der Zusammenschau zeigten die Studienergebnisse bezüglich der schweren oder schwerwiegenden Hypoglykämien einen Vorteil für Pioglitazon im Vergleich zu dem Sulfonylharnstoff Glimepirid bei gleichzeitiger Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin und für Rosiglitazon im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen in der 2-fach-Therapie mit Metformin. Für die anderen Therapievergleiche ergab sich kein Unterschied bezüglich schwerer oder schwerwiegender Hypoglykämien. Diese Ergebnisse müssen im Zusammenhang mit der erreichten Blutzuckersenkung betrachtet werden (siehe Abschnitt 5.3.4.3).

## *Hypoglykämien*

### *2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin*

Unter der 2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin (AD-4833/EC410 und Umpierrez 2006) war die Rate von Patienten mit symptomatischen Hypoglykämien statistisch signifikant niedriger als unter Sulfonylharnstoff und Metformin. Für die Studie von Umpierrez mit einem offenen Studiendesign ergab sich ein *Odds Ratio* von 0,02 mit einem 95 %-Konfidenzintervall [0,00; 0,14] (eigene Berechnung durch das IQWiG). Daher bleibt auch unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials ein Behandlungsunterschied bestehen (obere Grenze des Konfidenzintervalls < 0,75). Somit ergab sich aus beiden Studien zusammen ein Beleg für einen Vorteil einer Behandlung mit Pioglitazon und Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff und Metformin hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien.

In der Studie CLAF237A2354 (Bolli 2008) traten nur bei 1 Patienten innerhalb der ersten 24 Wochen unter einer Behandlung mit Vildagliptin / Metformin Hypoglykämien auf, während unter Pioglitazon / Metformin keine Hypoglykämien berichtet wurden. Zur Häufigkeit von Hypoglykämien über 52 Wochen fanden sich keine Angaben. Insgesamt kann über den Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin hinsichtlich Hypoglykämien aufgrund der geringen Ereignisraten keine Aussage getroffen werden.

### *3-fach-Therapie mit Pioglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff*

Die 3-fach-Therapie mit Pioglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff (F-PIO-100) resultierte im Vergleich zu Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff bei statistisch signifikant mehr Patienten in einer symptomatischen Hypoglykämie. Daraus ergab sich ein Hinweis auf einen Nachteil von Pioglitazon im Vergleich zu Placebo in dieser Therapiekonstellation.

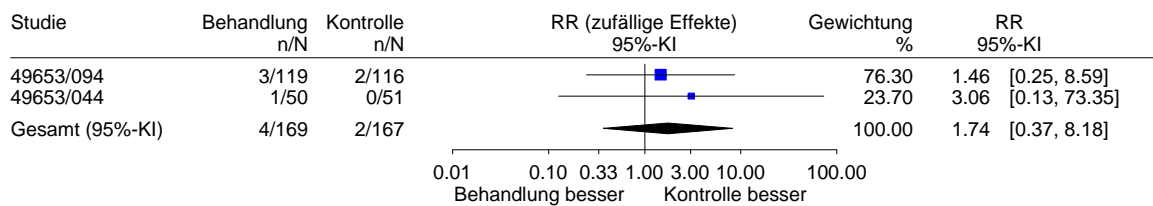
### *Verabreichung von Pioglitazon im Rahmen verschiedener Therapieansätze*

Unter einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon traten statistisch signifikant mehr symptomatische Hypoglykämien auf als unter einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon. Daraus ergab sich ein Nachteil für die Therapieoptimierung mit Pioglitazon in der PROactive-Studie. In der PERISCOPE-Studie wurden statistisch signifikant mehr Hypoglykämien unter Glimepirid beobachtet als unter Pioglitazon bei einer Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin. Daraus ergab sich ein Vorteil von Pioglitazon im Vergleich zu Glimepirid.

### *2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff bzw. Rosiglitazon und Metformin*

In den placebokontrollierten Studien zur 2-fach-Therapie (Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Sulfonylharnstoff bzw. Rosiglitazon / Metformin vs. Placebo / Metformin) zeigten sich keine Unterschiede in der Rate der Patienten mit Hypoglykämien. Eine Meta-Analyse der Studien zur 2-fach-Therapie mit Metformin bestätigte diese Ergebnisse.

Meta-Analyse: Rosiglitazone 4mg + Metformin vs. Placebo + Metformin  
Hypoglykämien  
Distanzmaß: RR

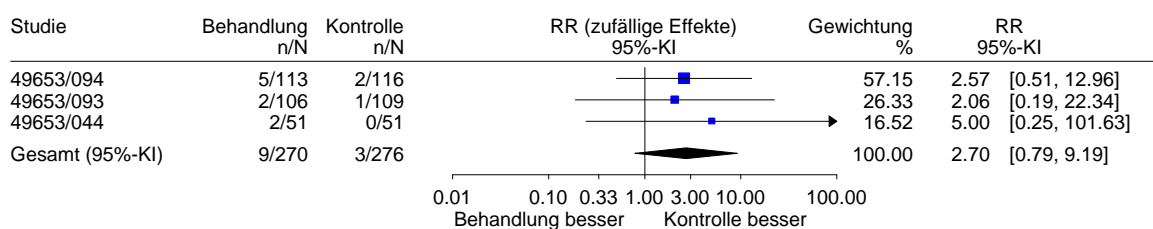


Heterogenität:  $Q=0.16$ ,  $df=1$  ( $p=0.690$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.7 ( $p=0.482$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 6: Meta-Analyse von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, Rosiglitazon 4 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einer Hypoglykämie; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko

Meta-Analyse: Rosiglitazone 8mg + Metformin vs. Placebo + Metformin  
Hypoglykämien  
Distanzmaß: RR



Heterogenität:  $Q=0.22$ ,  $df=2$  ( $p=0.898$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.59 ( $p=0.111$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 7: Meta-Analyse von Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie, Rosiglitazon 8 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einer Hypoglykämie; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko

Der Vergleich der Kombinationstherapie aus Rosiglitazon und Metformin mit der Kombination aus Sulfonylharnstoff und Metformin ergab durchgängig in allen Studien (Garber 2006, Bakris 2006, AVM 100264) und über alle Operationalisierungen von Hypoglykämien hinweg eine statistisch signifikant geringere Rate der Hypoglykämien unter Rosiglitazon und damit einen Vorteil für Rosiglitazon im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen.

### 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

Die Rate der symptomatischen Hypoglykämien und bestätigten Hypoglykämien war unter einer 3-Fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff statistisch signifikant höher als unter Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff (Dailey 2004, 49653/134). Die Tatsache, dass in der Studie 49653/134 für eine der Operationalisierungen (symptomatische Hypoglykämie einschließlich Blutzuckermessung) kein statistisch signifikanter Unterschied

erreicht wurde, erscheint angesichts der geringen Zahl der beobachteten Ereignisse und der statistisch signifikanten Unterschiede für 2 weitere Operationalisierungen nicht relevant. Die Ergebnisse zeigten damit einen Nachteil für Rosiglitazon im Vergleich zu Placebo.

In den Studien, die die 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon mit einer 3-fach-Therapie mit Insulin Glargin (Rosenstock 2006, Reynolds 2007) bzw. NPH-Insulin (Ko 2006) verglichen, waren die Ergebnisse wegen des offenen Studiendesigns mit einer hohen Unsicherheit behaftet. In der Studie von Rosenstock (2006) traten statistisch signifikant weniger Hypoglykämien unter Rosiglitazon im Vergleich zu Insulin Glargin auf, die mit einer Blutzuckermessung  $< 50$  mg/dL bestätigt wurden. Unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials war dieser Unterschied jedoch nicht mehr nachweisbar, da die obere 95 %-KI-Grenze den Wert von 0,75 überschritt (OR 0,43, 95 %-KI [0,21; 0,89]; IQWiG eigene Berechnung). Zusätzlich zeigte sich in der Studie von Reynolds (2007) zwischen Rosiglitazon und Insulin Glargin kein statistisch signifikanter Unterschied in der Rate hypoglykämischer Ereignisse pro Patient über 6 Monate. Zusammenfassend gibt es für den Vergleich einer Behandlung mit Rosiglitazon vs. eine Behandlung mit Insulin Glargin im Rahmen einer 3-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin keinen Beleg für einen Vor- oder Nachteil einer der Behandlungsoptionen hinsichtlich Hypoglykämien.

Für nächtliche Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung von  $< 50$  mg/dL und  $< 70$  mg/dL zeigte sich in der Rosenstock-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Rosiglitazon im Vergleich zu Insulin Glargin. Für nächtliche Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung von  $< 50$  mg/dL wurde ein *Odds Ratio* von 0,26 (95 %-KI [0,07; 0,98]) und für nächtliche Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung von  $< 70$  mg/dL ein *Odds Ratio* von 0,31 (95 %-KI [0,15; 0,66]) vom IQWiG berechnet. Unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials war damit für die nächtlichen Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung  $< 70$  mg/dL von einem Behandlungsunterschied auszugehen (KI obere Grenze  $< 0,75$ ), während der Behandlungsunterschied für nächtliche Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung  $< 50$  mg/dL nicht nachweisbar war. Zusammenfassend ergab sich somit ein Hinweis auf einen Vorteil einer Behandlung mit Rosiglitazon im Vergleich zu einer Behandlung mit Insulin Glargin (jeweils in Kombination mit Sulfonylharnstoff und Metformin) hinsichtlich bestätigter nächtlicher Hypoglykämien (BZ  $< 70$  mg/dL).

Im Vergleich zwischen Rosiglitazon und NPH-Insulin wurden mehr leichte Hypoglykämien unter NPH-Insulin festgestellt, der Unterschied zwischen den Gruppen erreichte aber keine statistische Signifikanz.



### **5.3.4.3 Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und Hypoglykämien**

Wie bereits in Abschnitt 5.3.4 dargestellt, lässt sich das Auftreten von Hypoglykämien nur unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung sinnvoll beurteilen. Deshalb wird in der folgenden Tabelle 31 eine Bewertung der Glitazone bezüglich des Auftretens von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Senkung des HbA1c vorgenommen.

Die Beurteilung der Ergebnisse wurde dabei aus Sicht des Auftretens von Hypoglykämien vorgenommen, da die Hypoglykämien die patientenrelevante Komponente darstellen.

Ein auffälliger Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen beim Auftreten von Hypoglykämien bei vergleichbarer langfristiger Blutzuckersenkung wurde als gewichtiger angesehen als ein Unterschied in der langfristigen Blutzuckersenkung bei vergleichbarem Auftreten von Hypoglykämien. Der erste Fall führte zu einem Hinweis auf die Über- oder Unterlegenheit einer Therapieoption. Der zweite Fall wurde lediglich als eingeschränkter Hinweis gewertet, da sich aus diesem Ergebnis nicht zwangsläufig folgern lässt, dass es bei gleicher langfristiger Blutzuckersenkung (z. B. durch eine erhöhte Dosis des Wirkstoffs, der im vorliegenden Vergleich die geringere Blutzuckersenkung erreichte) zu einem vermehrten Auftreten von Hypoglykämien kommt. War eine stärkere Blutzuckersenkung mit vermehrten Hypoglykämien verbunden, wurde dies nicht als Vor- oder Nachteil einer Therapieoption gewertet.

Bei der Beurteilung wurden zuerst Unterschiede in der Rate schwerer und schwerwiegender Hypoglykämien berücksichtigt.

Da das Ziel der Bewertung eine Aussage zum Nutzen (im Vergleich zu Placebo) bzw. zum Zusatznutzen (im Vergleich zu aktiven Therapiealternativen) ist, wurde die folgende Tabelle entsprechend strukturiert und besprochen. Ergänzend zeigt die Tabelle Informationen zum Therapieregime (2-fach- bzw. 3-fach-Therapie).

Tabelle 31: Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und Hypoglykämien (nur Studien mit Daten)

Therapieschema	Studien	Blutzucker-senkung	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien (Ereignisse)	Hypoglykämien (Ereignisse)	Gesamt-beurteilung
Pio vs. Plac 3-fach-Therapie	F-PIO-100	Pio > Plac	(Pio ~ Plac)	Pio > Plac	↔
Pio vs. SH 2-fach-Therapie	Matthews & Charbonnel (2005) Umpierrez (2006)	Pio ~ SH	(Pio ~ SH)	Pio < SH	<b>Pio+</b> <sup>a</sup>
Pio vs. Vilda 2-fach-Therapie	Bolli (2008) CLAF237A2354	Pio ~ Vilda	(Pio ~ Vilda)	(Pio ~ Vilda)	? <sup>b</sup>
Therapieoptimierung mit Pio vs. Therapieoptimierung ohne Pio	Dormandy (2005) PROactive	Pio > Therapie-optimierung ohne Pio	Pio ~ Therapie-optimierung ohne Pio	Pio > Therapie-optimierung ohne Pio	↔
Therapieoptimierung mit Pio vs. Therapieoptimierung mit SH	Nissen (2008) PERISCOPE	Pio > SH	Pio < SH	Pio < SH	<b>(Pio+)</b>
Rosi vs. Plac 2-fach-Therapie	49653/136 Fonseca (2000) 49653/093 49653/044	Rosi > Plac	(Rosi ~ Plac)	Rosi ~ Plac	<b>((Rosi+))</b>
3-fach-Therapie	Dailey (2004) 49653/134	Rosi > Plac	(Rosi ~ Plac)	Rosi > Plac	↔
Rosi vs. SH 2-fach-Therapie	Garber (2006) AVM 100264 Bakris (2006)	Rosi ~ SH	Rosi < SH <sup>c</sup>	Rosi < SH	<b>Rosi+</b>
Rosi vs. Insulin Glargin <sup>d</sup> 3-fach-Therapie	Rosenstock (2006) Reynolds (2007)	Rosi ~ Insulin Glargin	Rosi ~ Insulin Glargin	Rosi < Insulin Glargin <sup>e</sup>	<b>(Rosi+)<sup>e</sup></b>
Rosi vs. NPH-Insulin <sup>d</sup> 3-fach-Therapie	Ko (2006)	Rosi ~ NPH-Insulin	(Rosi ~ NPH-Insulin)	Rosi ~ NPH-Insulin	?
Pio/Rosi ~ Komparator: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Pio/Rosi ~ Komparator): Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei sehr unpräziser Schätzung (geringe Patientenzahl und / oder geringe Ereignisraten) Pio/Rosi > oder < Komparator: Statistisch signifikanter Unterschied ↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen <b>(Pio+)</b> : Hinweis auf einen Vorteil von Pioglitazon <b>((Rosi+))</b> : Eingeschränkter Hinweis auf einen Vorteil von Rosiglitazon <b>Rosi+</b> : Beleg eines Vorteils für Rosiglitazon ? : Ergebnisse unklar aufgrund unzureichender Datenlage					

(Fortsetzung)

Tabelle 31 (Fortsetzung): Gemeinsame Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien (nur Studien mit Daten)

[Met]: Metformin [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [Vilda]: Vildagliptin
--

<sup>a</sup> Gilt nur für nicht schwere / schwerwiegende Hypoglykämien.

<sup>b</sup> Bewertung beruht nur auf den Ergebnissen innerhalb der ersten 24 Wochen.

<sup>c</sup> Statistisch signifikanter Vorteil für Rosiglitazon in der AVM-Studie (längste und größte Studie), Ergebnisse in Bakris gleichgerichtet, in Garber 2006 keine Ereignisse.

<sup>d</sup> Ausschließlich offene Studien, Hypoglykämieraten deshalb anfällig für Verzerrung.

<sup>e</sup> Nächtliche Hypoglykämien mit einem BZ < 70 mg/dL. Hier wurde der Einfluss des Verzerrungspotenzials als ausreichend klein bewertet, um einen Hinweis auf einen Vorteil gegenüber einer Behandlung mit Insulin Glargin abzuleiten.

*Pioglitazon*

Der Vergleich von Pioglitazon und Placebo in der 3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff ergab unter Pioglitazon eine erhöhte Hypoglykämierate bei stärkerer Blutzuckersenkung. Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien traten nicht auf. Aus diesen Ergebnissen lässt sich kein Hinweis auf eine Unter- oder Überlegenheit der 3-fach-Therapie mit Pioglitazon im Vergleich zur 2-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff ableiten.

Im Vergleich zu Sulfonylharnstoff (in der 2-fach-Therapie mit Metformin) traten unter Pioglitazon weniger Hypoglykämien auf. Das Ausmaß der Blutzuckersenkung unterschied sich nicht zwischen den beiden Behandlungsoptionen. Zusammenfassend ergab sich aus den beiden bewerteten Studien ein Beleg für einen Zusatznutzen von Pioglitazon gegenüber Sulfonylharnstoffen in der 2-fach-Therapie mit Metformin hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien. Für schwere / schwerwiegende Hypoglykämien ist dieser Zusatznutzen nicht belegt.

Für den Vergleich Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin wurde kein Unterschied im Ausmaß der Blutzuckersenkung zwischen den beiden Therapieoptionen festgestellt und Hypoglykämien traten unter Vildagliptin nur in einem Einzelfall auf. Zusammenfassend ergab sich somit kein Hinweis auf eine Unter- oder Überlegenheit der 2-fach-Therapie mit Pioglitazon / Metformin im Vergleich zur Behandlung mit Vildagliptin / Metformin.

Die PROactive-Studie, die eine Therapieoptimierung mit Pioglitazon mit einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon vergleicht, zeigte in der Behandlungsgruppe mit Pioglitazon ein verstärktes Auftreten von Hypoglykämien. Die Rate der schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien war zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Da gleichzeitig unter Pioglitazon eine stärkere Blutzuckersenkung erreicht wurde, ergaben die Daten keinen Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Therapieoptionen.

In der PERISCOPE-Studie traten unter einer Behandlung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung mit Glimepirid (unter Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin in beiden Gruppen) schwere Hypoglykämien seltener auf und die Gesamtrate der Hypoglykämien war geringer bei einer gleichzeitig stärkeren Blutzuckersenkung. Aus diesen Ergebnissen ergab sich ein Hinweis auf einen Vorteil einer Behandlung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung mit Glimepirid bei einer parallel durchgeführten Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin.

*Rosiglitazon*

Der Vergleich von Rosiglitazon und Placebo in der 2-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff bzw. Metformin zeigte bei vergleichbar niedrigen Hypoglykämieraten (wobei keine schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien auftraten) eine stärkere Blutzuckersenkung unter Rosiglitazon. Dieses Ergebnis wurde als eingeschränkter Hinweis auf einen Vorteil der 2-fach-Therapie mit Rosiglitazon im Vergleich zur Monotherapie mit Sulfonylharnstoff oder Metformin gewertet.

Die Hypoglykämieraten unter einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff waren im Vergleich zu Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff erhöht, gleichzeitig wurde unter der 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon der Blutzucker stärker gesenkt. Die Rate der schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien war zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich bzw. es wurden keine Ereignisse registriert. Aus diesen Ergebnissen lässt sich kein Hinweis auf eine Unter- oder Überlegenheit einer der beiden Therapieoptionen ableiten.

Im Vergleich zu Sulfonylharnstoff / Metformin war die Rate schwerer und die Gesamtrate aller Hypoglykämien unter Rosiglitazon / Metformin bei vergleichbarer Blutzuckersenkung geringer, d. h. in der 2-fach-Therapie mit Metformin ist ein Zusatznutzen von Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff belegt.

Aus den Studien zur 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin bzw. NPH-Insulin/Metformin / Sulfonylharnstoff lagen wegen des offenen Studiendesigns und der damit verbundenen hohen Ergebnisunsicherheit keine Belege für einen Zusatznutzen einer der Therapieoptionen hinsichtlich der Gesamtrate aller Hypoglykämien vor. Zu schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien konnte aufgrund der geringen Ereignisraten keine Aussage getroffen werden.

Für nächtliche Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert von  $< 70$  mg/dL ergab sich für den Vergleich einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. eine 3-fach-Therapie mit Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für Rosiglitazon.

### 5.3.5 Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Bewertung der über die Hypoglykämien hinausgehenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfolgte auf Basis der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen. In den Publikationen der Studien lagen keine Definitionen (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse vor. Es wird deshalb davon ausgegangen, dass die international gebräuchliche Nomenklatur gemäß ICH E2 verwendet wurde.

Zunächst werden die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die Rate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und die Rate der Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse beschrieben (5.3.5.1). Es folgt eine Betrachtung der Ödembildung und Gewichtszunahme als unerwünschtes Ereignis sowie von kardialen Ereignissen (inkl. Herzinsuffizienz). Da im März 2007 in einem „Rote-Hand-Brief“ der Hersteller von Glitazonen auf die Gefahr von Frakturen unter einer Behandlung mit einem Glitazon hingewiesen wurde, wurde auch dieses unerwünschte Ereignis berücksichtigt. Für die PROactive-Studie stand im Studienbericht keine spezifische Auswertung zu Frakturen zur Verfügung, sodass die Angaben zu Frakturen aus dem „Rote-Hand-Brief“ entnommen wurden.

### 5.3.5.1 Generelle unerwünschte Ereignisse

Tabelle 32: Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
<b>Studien mit Pioglitazon</b>			
<b>2-fach-Therapie</b>			
Pio + Met vs. SH + Met			
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>			
Pio	207 (65,3); 800	36 (11,4); 43	22 (6,9)
Glic	214 (68,4); 933	35 (11,2); 53	21 (6,7)
	p = 0,413 <sup>a</sup>	p = 0,945 <sup>a</sup>	p = 0,909 <sup>a</sup>
Umpierrez (2006)			
Pio	k. A.	7 <sup>b</sup> (6,5); k. A.	4 (3,7 <sup>b</sup> )
Glim	k. A.	7 <sup>b</sup> (7,1); k. A.	1 (1,0 <sup>b</sup> )
		p = 0,866 <sup>a</sup>	p = 0,371 <sup>c</sup>
Pio + Met vs. Vilda + Met			
Bolli (2008) <i>CLAF237A2354</i>			
Pio	191 (68,2); k. A.	25 (8,9); k. A.	16 (5,7)
Vilda	200 (67,8); k. A.	12 (4,1); k. A.	12 (4,1)
	p = 0,915 <sup>a</sup>	<b>p = 0,018<sup>a</sup></b>	p = 0,359 <sup>a</sup>
<b>3-fach-Therapie</b>			
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met			
<i>F-PIO-100</i>			
Pio	101 (69,7); k. A.	7 (4,8); 12	4 (2,8)
Plac	91 (59,1); k. A.	5 (3,2); 5	7 (4,5)
	p = 0,057 <sup>a</sup>	p = 0,486 <sup>a</sup>	p = 0,412 <sup>a</sup>
<b>Kombination mit Insulin</b>			
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30			
Jin (2007) <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 32 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>			
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung			
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444			
Pio	2127 (81,7); 12264	1204 (46,2); 2720	235 (9,0)
Plac	2121 (80,6); 11212	1275 (48,4); 2978	202 (7,7)
	$p=0,311$ ( $\chi^2$ -Test)	$p=0,110^a$	$p=0,077^a$
Pio mit Therapieoptimierung vs. SH mit Therapieoptimierung			
Nissen (2008) PERISCOPE 01-01-TL-OPI-516			
Pio	234 (86,7); k. A.	76 (28,1); k. A.	32 (11,9)
Glim	230 (84,2); k. A.	77 (28,2); k. A.	35 (12,8)
	$p=0,424^a$	$p=0,988^a$	$p=0,731^a$
<b>Studien mit Rosiglitazon</b>			
<b>2-fach-Therapie</b>			
Rosi + SH vs. Plac + SH			
49653/136			
Rosi	26 (72,2); k. A.	5 (13,9); 7	1 (2,8)
Plac	23 (67,6); k. A.	0 (0); 0	0 (0)
	$p=0,676^a$	$p=0,054^c$	$p=1^c$
Rosi + Met vs. Plac + Met			
Fonseca (2000) 49653/094			
Rosi 4 mg	93 (78,2); k. A.	6 (5,0); 10	6 (5,0)
Rosi 8 mg	85 (75,2); k. A.	5 (4,4); 7	5 (4,4)
Plac	89 (76,7); k. A.	5 (4,3); 5	4 (3,4)
	4 mg; $p=0,794^a$	4 mg; $p=0,791^a$	4 mg; $p=0,749^c$
	8 mg; $p=0,790^a$	8 mg; $p=0,966^a$	8 mg; $p=0,746^c$
49653/093			
Rosi	88 (83,0); k. A.	2 (1,9); 4	5 (4,7)
Plac	82 (75,2); k. A.	3 (2,8); 4	8 (7,3)
	$p=0,160^a$	$p=1^c$	$p=0,420^a$

(Fortsetzung)



Tabelle 32 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
<i>49653/044</i>			
Rosi 4 mg	42 (84,0); k. A.	1 (2,0); 1	2 (4,0)
Rosi 8 mg	37 (72,5); k. A.	1 (2,0); 1	3 (5,9)
Plac	37 (72,5); k. A.	0 (0); 0	4 (7,8)
	4 mg; p = 0,163 <sup>a</sup> 8 mg; p = 1 <sup>a</sup>	4 mg; p = 0,495 <sup>c</sup> 8 mg; p = 1 <sup>c</sup>	4 mg; p = 0,678 <sup>c</sup> 8 mg; p = 1 <sup>c</sup>
Negro (2005)			
Rosi	k. A.	k. A.	0 (0)
Plac	k. A.	k. A.	0 (0)
Rosi + Met vs. SH + Met			
Garber (2006) <sup>e</sup> BMS-CV1380-61			
Rosi	98 (63,2); 233	9 (5,8); k. A.	2 (1,3)
Glib	108 (67,9); 252 p = 0,381 <sup>a</sup>	7 (4,4); k. A. p = 0,572 <sup>a</sup>	9 (5,7) <b>p = 0,035<sup>a</sup></b>
Khanolkar (2008)			
Rosi	k. A.	k. A.	0 (0)
Glic	k. A.	k. A.	0 (0)
Bakris (2006) <i>49653/137</i>			
Rosi	133 (65,2); k. A.	13 (6,4); k. A.	13 (6,4)
Glib	124 (67,0); k. A. p = 0,703 <sup>a</sup>	18 (9,7); k. A. p = 0,222 <sup>a</sup>	15 (8,1) p = 0,508 <sup>a</sup>
Hamann (2008) <i>AVM 100264</i>			
Rosi	165 (56,1); k. A.	18 (6,1); 20	10 (3,4)
Glib / Glic	175 (58,1); k. A. p = 0,619 <sup>a</sup>	13 (4,3); 16 p = 0,322 <sup>a</sup>	11 (3,7) p = 0,867 <sup>a</sup>
<b>3-fach-Therapie</b>			
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met			
Dailey (2004)			
Rosi	k. A.	3 (1,7); k. A.	10 (5,5)
Plac	k. A.	8 (4,3); k. A. p = 0,133 <sup>a</sup>	5 (2,7) p = 0,177 <sup>a</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 32 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
<i>49653/134</i>			
<i>Rosi 4 mg</i>	<i>225 (80,1); k. A.</i>	<i>15 (5,3); 22</i>	<i>12 (4,3)</i>
<i>Rosi 8 mg</i>	<i>233 (83,2); k. A.</i>	<i>12 (4,3); 15</i>	<i>13 (4,6)</i>
<i>Plac</i>	<i>218 (79,0); k. A.</i>	<i>11 (4,0); 13</i>	<i>12 (4,3)</i>
	4 mg; p = 0,751 <sup>a</sup>	4 mg; p = 0,449 <sup>a</sup>	4 mg; p = 0,964 <sup>a</sup>
	8 mg; p = 0,203 <sup>a</sup>	8 mg; p = 0,859 <sup>a</sup>	8 mg; p = 0,867 <sup>a</sup>
Rosi + SH + Met vs. SH + Met			
Kadoglou (2007)			
Rosi	k. A.	k. A.	0 (0,0)
K	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Kadoglou (2008)			
Rosi	k. A.	k. A.	0 (0,0)
K	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met			
Rosenstock (2006)			
Rosi	k. A.	11 (9,8); k. A.	9 (8,0)
Insulin Glargin	k. A.	5 (4,8); k. A. p = 0,154 <sup>a</sup>	2 (1,9) <b>p = 0,040<sup>a</sup></b>
Reynolds (2007)			
Rosi	k. A.	k. A.	3 (15,0)
Insulin Glargin	k. A.	k. A.	0 (0,0) p = 0,231 <sup>c</sup>
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met			
Ko (2006)			
Rosi	4 (7,1); k. A.	k. A.	4 (7,1)
NPH-Insulin	6 (10,7); k. A. p = 0,508 <sup>a</sup>	k. A.	0 (0,0) p = 0,118 <sup>c</sup>
[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [SUE]: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [UE]: unerwünschtes Ereignis [Vilda]: Vildagliptin <i>Kursiv: Angaben laut Studienbericht</i>			

<sup>a</sup> Eigene Berechnung mittels Chi<sup>2</sup>-Test.<sup>b</sup> Eigene Berechnung auf Grundlage der *Safety*-Population.<sup>c</sup> Eigene Berechnung mit Fischers exaktem Test.<sup>d</sup> Es werden nur einige ausgewählte UE beschrieben und Angaben über Studienabbrecher fehlen.<sup>e</sup> In der Anzahl der schwerwiegenden UEs sind Hypoglykämien und Hyperglykämien enthalten, in der Anzahl aller UEs und der UEs, die zum Studienabbruch führten, jedoch nicht.

*2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin*

Für den Therapievergleich Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin wurde eine statistisch signifikant höhere Rate von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Pioglitazon ermittelt. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und die Anzahl von Patienten mit einem Studienabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Todesfälle traten in der Studie nicht auf.

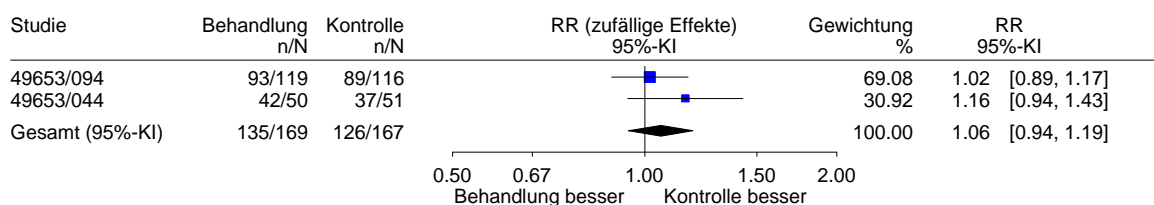
In den Studien zu Pioglitazon wurde für alle weiteren untersuchten Therapieschemata hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt.

Die Auswertung der Daten zu Rosiglitazon ergab für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Therapieoptionen, sofern die entsprechenden Daten zur Verfügung standen.

*2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Metformin*

Für die 2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Metformin im Vergleich zu Placebo und Metformin zeigte eine Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Abbildung 8 bis Abbildung 13).

Meta-Analyse: Rosiglitazone 4mg + Metformin vs. Placebo + Metformin  
UES  
Distanzmaß: RR

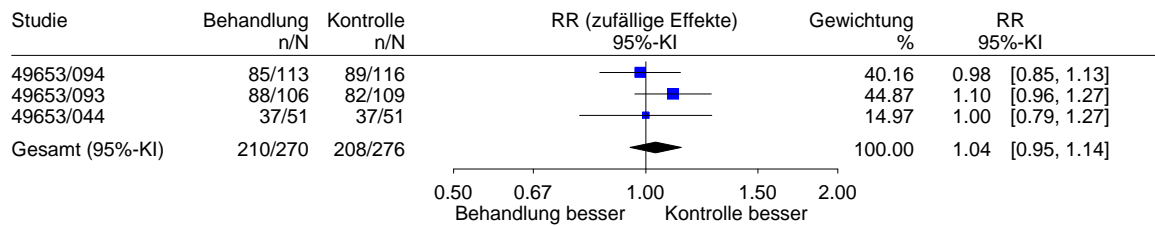


Heterogenität:  $Q=1.01$ ,  $df=1$  ( $p=0.314$ ),  $I^2=1.4\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.98$  ( $p=0.327$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 8: Meta-Analyse von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Rosiglitazon 4 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko

Meta-Analyse: Rosiglitazone 8mg + Metformin vs. Placebo + Metformin  
UES  
Distanzmaß: RR

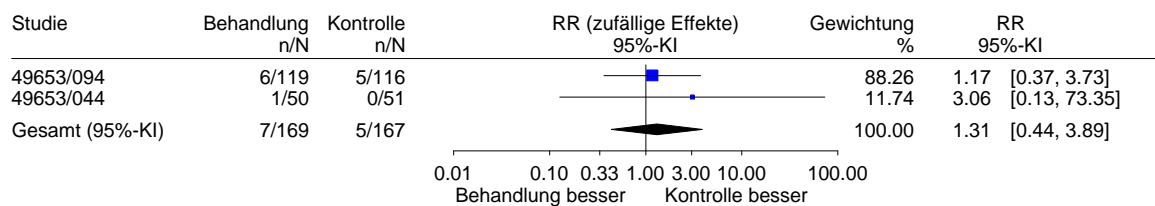


Heterogenität:  $Q=1.45$ ,  $df=2$  ( $p=0.485$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.77 ( $p=0.442$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 9: Meta-Analyse von Patienten mit unerwünschten Ereignissen, Rosiglitazon 8 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko

Meta-Analyse: Rosiglitazone 4mg + Metformin vs. Placebo + Metformin  
SUEs  
Distanzmaß: RR

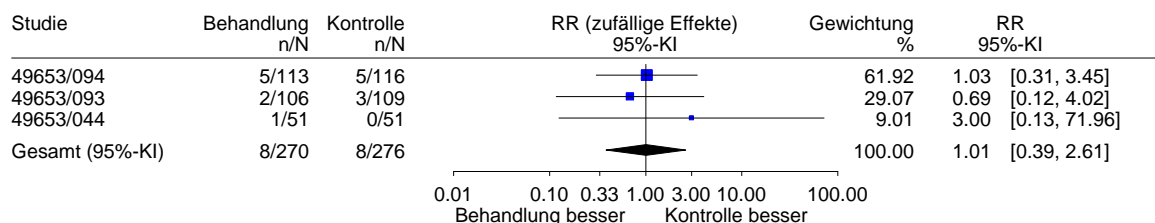


Heterogenität:  $Q=0.31$ ,  $df=1$  ( $p=0.577$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.49 ( $p=0.627$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 10: Meta-Analyse von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Rosiglitazon 4 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko

Meta-Analyse: Rosiglitazone 8mg + Metformin vs. Placebo + Metformin  
SUEs  
Distanzmaß: RR

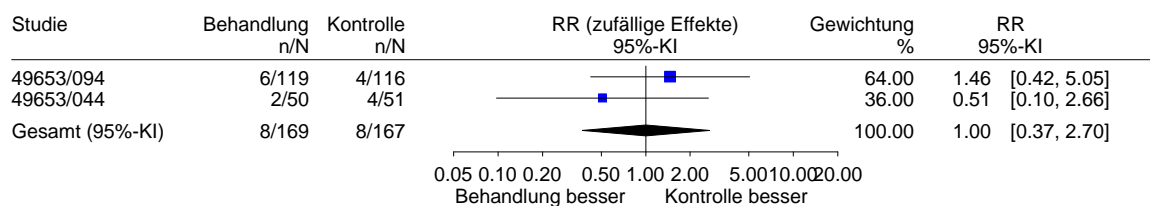


Heterogenität:  $Q=0.64$ ,  $df=2$  ( $p=0.727$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.01 ( $p=0.991$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 11: Meta-Analyse von Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, Rosiglitazon 8 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko

Meta-Analyse: Rosiglitazone 4mg + Metformin vs. Placebo + Metformin  
Studienabbrüche wegen UE  
Distanzmaß: RR

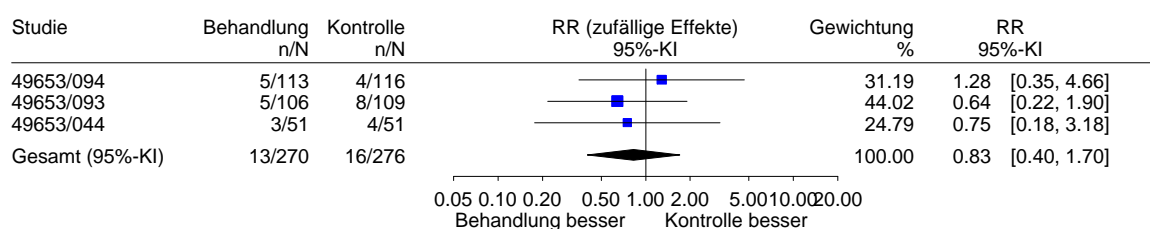


Heterogenität:  $Q=1$ ,  $df=1$  ( $p=0.317$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0 ( $p=0.999$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 12: Meta-Analyse von Patienten mit Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses, Rosiglitazon 4 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit Studienabbruch; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko

Meta-Analyse: Rosiglitazone 8mg + Metformin vs. Placebo + Metformin  
Studienabbrüche wegen UE  
Distanzmaß: RR



Heterogenität:  $Q=0.67$ ,  $df=2$  ( $p=0.715$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.51 ( $p=0.608$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 13: Meta-Analyse von Patienten mit Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses, Rosiglitazon 8 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit Studienabbruch; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko

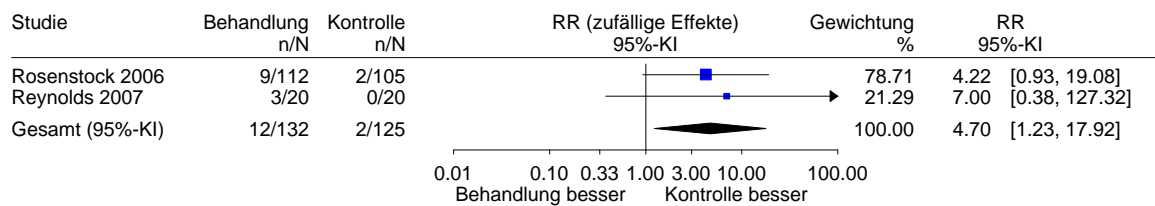
In den 3 aktivkontrollierten Studien zur 2-fach-Therapie, in denen Rosiglitazon / Metformin mit Sulfonylharnstoff / Metformin verglichen wurde, waren die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse vergleichbar. Die Rate von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse war in einer Studie (Garber 2006) in der Sulfonylharnstoff- / Metformingruppe statistisch signifikant höher als in der Rosiglitazon- / Metformingruppe (9 [5,7 %] vs. 2 [1,3 %] Patienten); dieses Ergebnis bestätigte sich aber in den beiden anderen Studien nicht (Bakris 2006 und AVM 100264).

### 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

In den placebokontrollierten Studien zur 3-fach-Therapie waren die Raten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse vergleichbar. In den aktivkontrollierten Studien zur 3-fach-Therapie zeigte eine Meta-Analyse

2 Studien für den Vergleich Rosiglitazon vs. Insulin Glargin eine statistisch signifikant erhöhte Rate von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse unter Rosiglitazon (Abbildung 14). Für den Vergleich Rosiglitazon vs. NPH-Insulin wurden in der Publikation von Ko 2006 mehr Patienten mit einem Studienabbruch wegen eines UE in der Rosiglitazongruppe erfasst, der Unterschied war aber nicht statistisch signifikant. Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen standen nur für eine Studie zur Verfügung. In dieser Studie war auch die Rate schwerwiegender Ereignisse unter Rosiglitazon höher als unter Insulin Glargin, der Unterschied erreichte allerdings keine statistische Signifikanz.

Meta-Analyse: Rosiglitazone + SH + Metf. vs. Insulin Glargin + SH + Metf.  
Studienabbrüche wegen UE  
Distanzmaß: RR



Heterogenität:  $Q=0.09$ ,  $df=1$  ( $p=0.761$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=2.27 ( $p=0.023$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 14: Meta-Analyse von Patienten mit Studienabbruch wegen eines unerwünschten Ereignisses in der 3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff – Rosiglitazon vs. Insulin Glargin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko

### 5.3.5.2 Ödeme

Ödeme sind häufig Symptome einer zugrunde liegenden Erkrankung wie einer Herz- oder Niereninsuffizienz oder können durch Medikamente wie Kortison verursacht werden. Die Körperflüssigkeit wird dabei nicht mehr ausreichend aus dem Gewebe abtransportiert und es kommt zu Schwellungen. Diese Einlagerung von Flüssigkeit kann in verschiedenen Körperteilen und Organen erfolgen, z. B. seltener in der Lunge (Lungenödem) und dem Auge (Makulaödem), aber besonders häufig in der Peripherie. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wurden Ödeme als unerwünschte Ereignisse, das Auftreten von schwerwiegenden Ödemen und die Studienabbrüche wegen Ödemen innerhalb der verschiedenen Therapieoptionen erfasst (Tabelle 33).

Tabelle 33: Ödeme (unerwünschte Ereignisse)

Studie	UE: Ödeme <sup>a</sup> n (%)	Schwerwiegende UE: Ödeme n (%)	Studienabbruch wegen Ödemen n (%)
<b>Studie mit Pio</b>			
<b>2-fach-Therapie</b>			
Pio + Met vs. SH + Met			
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>			
Pio	24 (7,6)	2 (0,6)	2 (0,6) <sup>d</sup>
Glic	11 (3,5)	1 (0,3)	0 (0,0) <sup>d</sup>
	<b>p = 0,026<sup>b</sup></b>	<b>p = 1<sup>c</sup></b>	<b>p = 0,499<sup>c</sup></b>
Umpierrez (2006)	<i>periphere Ödeme<sup>c</sup></i>		
Pio	4 (3,7)	k. A.	k. A.
Glim	1 (1,0)	k. A.	k. A.
	<b>p = 0,371<sup>c</sup></b>		
Pio + Met vs. Vilda + Met			
Bolli (2008)	<i>periphere Ödeme<sup>c</sup></i>		
Pio	31 (11,1)	0 (0,0)	k. A.
Vilda	32 (10,8)	0 (0,0)	k. A.
	<b>p = 0,932<sup>b</sup></b>		
<b>3-fach-Therapie</b>			
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met			
<i>F-PIO-100</i>	<i>periphere Ödeme<sup>f</sup></i>		
Pio	5 (3,4)	2 (1,4)	1 (0,7)
Plac	5 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
	<b>p = 1<sup>c</sup></b>	<b>p = 0,234<sup>c</sup></b>	<b>p = 0,485<sup>c</sup></b>
<b>Kombination mit Insulin</b>			
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30			
Jin (2007) <sup>g</sup>	<i>periphere Ödeme<sup>c</sup></i>		
Pio	19 (63,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Insulin	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	<b>p &lt; 0,001<sup>b</sup></b>		

(Fortsetzung)



Tabelle 33 (Fortsetzung): Ödeme (unerwünschte Ereignisse)

Studie	UE: Ödeme <sup>a</sup> n (%)	Schwerwiegende UE: Ödeme n (%)	Studienabbruch wegen Ödemen n (%)
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>			
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung			
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444			
Pio	712 (27,3)	5 (0,2)	70 (2,7)
Plac	419 (15,9)	3 (0,1)	22 (0,8)
	$p < 0,001$ ( $\chi^2$ -Test)	$p = 0,505^c$	$p < 0,001^b$
Pio mit Therapieoptimierung vs. SH mit Therapieoptimierung			
Nissen (2008) PERISCOPE 01-01-TL-OPI-516			
Pio	51 (18,9)	0 (0,0)	4 (1,5)
Glim	37 (13,6)	0 (0,0)	4 (1,5)
	$p = 0,092^b$		$p = 1^c$
<i>periphere Ödeme</i>			
Pio	48 (17,8)	0 (0,0)	unklar
Glim	30 (11,0)	0 (0,0)	unklar
	$p = 0,02$		
<b>Studien mit Rosi</b>			
<b>2-fach-Therapie</b>			
Rosi + SH vs. Plac + SH			
49653/136			
Rosi	3 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plac	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	$p = 0,615^c$		
Rosi + Met vs. Plac + Met			
Fonseca (2000) 49653/094			
Rosi 4 mg	3 (2,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rosi 8 mg	4 (3,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plac	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	4 mg; $p = 0,622^c$ 8 mg; $p = 0,209^c$		
49653/093			
Rosi	8 (7,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plac	4 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
	$p = 0,216^b$		

(Fortsetzung)

Tabelle 33 (Fortsetzung): Ödeme (unerwünschte Ereignisse)

Studie	UE: Ödeme <sup>a</sup> n (%)	Schwerwiegende UE: Ödeme n (%)	Studienabbruch wegen Ödemen n (%)
<i>49653/044</i>			
Rosi 4 mg	2 <sup>h</sup> (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rosi 8 mg	7 <sup>h</sup> (13,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	4 mg; p = 0,243 <sup>c</sup> 8 mg; p = 0,013 <sup>c</sup>		
Negro (2005)			
Rosi	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Plac	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Rosi + Met vs. SH + Met			
Garber (2006) BMS-CV1380-61			
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.
Glib	k. A.	k. A.	k. A.
Khanolkar (2008)			
Rosi	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Glic	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Bakris (2006) <i>49653/137</i>			
	<i>periphere Ödeme<sup>i</sup></i>		
Rosi	12 (5,9)	1 (0,5)	2 (1,0)
Glib	4 (2,2)	0 (0,0)	1 (0,5)
	p = 0,065 <sup>b</sup>	p = 1 <sup>c</sup>	p = 1 <sup>c</sup>
Hamann (2008) <i>AVM 100264</i>			
	12 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rosi	3 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Glib / Glic	p = 0,016 <sup>b</sup>		
<b>3-fach-Therapie</b>			
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met			
Dailey (2004)			
Rosi	14 (7,7)	k. A.	0 (0,0)
Plac	4 (2,2)	k. A.	0 (0,0)
	p = 0,014 <sup>b</sup>		
<i>49653/134</i>			
Rosi 4 mg	28 <sup>h</sup> (10,0)	0 (0,0)	1 (0,4 <sup>h</sup> )
Rosi 8 mg	40 <sup>h</sup> (14,3)	0 (0,0)	2 (0,7 <sup>h</sup> )
Plac	11 <sup>h</sup> (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	4 mg; p = 0,006 <sup>b</sup> 8 mg; p < 0,001 <sup>b</sup>		4 mg; p = 1 <sup>c</sup> 8 mg; p = 0,499 <sup>c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 33 (Fortsetzung): Ödeme (unerwünschte Ereignisse)

Studie	UE: Ödeme <sup>a</sup> n (%)	Schwerwiegende UE: Ödeme n (%)	Studienabbruch wegen Ödemen n (%)
Rosi + SH + Met vs. SH + Met			
Kadoglou (2007)			
Rosi	k. A.	k. A.	0 (0,0)
K	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Kadoglou (2008)			
Rosi	k. A.	k. A.	0 (0,0)
K	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met			
Rosenstock (2006) & Vinik (2007)	<i>periphere Ödeme<sup>e</sup></i>		
Rosi	14 <sup>b</sup> (12,5)	k. A.	unklar <sup>j</sup>
Insulin Glargin	0 (0,0)	k. A.	0 (0,0)
	<b>p &lt; 0,001</b>		
Reynolds (2007)			
Rosi	k. A.	k. A.	2 (10,0)
Insulin Glargin	k. A.	k. A.	0 (0,0)
			p = 0,487 <sup>c</sup>
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met			
Ko (2006)	<i>periphere Ödeme<sup>e</sup></i>		
Rosi	2 (3,6)	k. A.	k. A.
NPH-Insulin	0 (0,0)	k. A.	0 (0,0)
	p = 0,496 <sup>c</sup>		
[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [n]: Patienten mit Ereignis [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [UE]: unerwünschtes Ereignis [Vilda]: Vildagliptin <i>Kursiv: Angaben laut Studienbericht</i>			

<sup>a</sup> Gepoolte Analysen über verschiedene Vorzugsbenennungen, wenn nicht anders vermerkt.

<sup>b</sup> Eigene Berechnung mittels Chi<sup>2</sup>-Test.

<sup>c</sup> Eigene Berechnung mit Fischers exaktem Test.

<sup>d</sup> So ist es in der gepoolten Analyse beschrieben, dabei handelte es sich um 2 periphere Ödeme. Allerdings fanden sich in den Fallbeschreibungen der schwerwiegenden UEs 2 weitere Ödeme in der Pioglitazongruppe, die zum Studienabbruch führten: 1 Patient hatte nach ca. 1-jähriger Studienmedikation ein akutes pulmonares Ödem, auf das etwa 3,5 Monate später ein zum Tode führender Herzinfarkt folgte. Ein weiterer Patient hatte nach ca. 5-monatiger Studienmedikation ein pulmonares Ödem in Verbindung mit einem Herzinfarkt, der zwar nicht zum Tode, aber zum Studienabbruch führte.

<sup>e</sup> Es wurde nur das Auftreten von Ödemen dieser Art beschrieben.

<sup>f</sup> In der UE-Tabelle des Studienberichts wurden nur die häufigsten UEs (System Organ Class ≥ 5 % und Vorzugsbenennung ≥ 1 %) dargestellt. Daher können seltener vorkommende Ödemarten hier nicht mit einbezogen werden.

<sup>g</sup> Für Ödeme erfolgt keine Darstellung nach dem Schweregrad der chronischen Nierenerkrankung.

<sup>h</sup> Eigene Berechnung auf Grundlage der *Safety*-Population.

<sup>i</sup> Zusätzlich trat ein Pittingödem auf.

<sup>j</sup> Aus den Angaben in der Publikation nicht klar ersichtlich, mindestens aber 1 Abbruch wegen Ödem.

### *2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin*

In der 2-Jahres-Studie von Matthews & Charbonell (2005) traten unter Pioglitazon statistisch signifikant häufiger Ödeme auf als unter Gliclazid. Bei den schwerwiegenden Ödemen und den Studienabbrüchen wegen Ödemen fand sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und die Ereignisrate war gering. In einer offenen Studie wurde über 6 Monate, ebenfalls unter Pioglitazon, im Vergleich zu Glimepirid eine höhere Rate von peripheren Ödemen ermittelt, die aber nicht statistisch signifikant war.

Für den Vergleich Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin in der Studie CLAF237A2354 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtrate von peripheren Ödemen gefunden. Schwerwiegende Ödeme als unerwünschtes Ereignis traten nicht auf und über Studienabbrüche wegen Ödemen wurden keine Angaben gemacht.

### *3-fach-Therapie mit Pioglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff*

In der Studie F-PIO-100 fand sich kein Unterschied in den Ereignisraten von peripheren Ödemen. Die vereinzelt aufgetretenen schwerwiegenden Ödeme und ein Studienabbruch wegen Ödem wurden jedoch ausschließlich in der Pioglitazongruppe beobachtet.

### *Pioglitazon in Kombination mit Humaninsulin*

Periphere Ödeme traten bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung unter Pioglitazon statistisch signifikant häufiger auf als unter der Monotherapie mit Humaninsulin (63 % vs. 0 %). Eine Stratifizierung nach dem Schweregrad der Nierenerkrankung wurde nicht durchgeführt. Schwerwiegende Ödeme und Studienabbrüche wegen Ödemen wurden allerdings nicht berichtet.

### *Verabreichung von Pioglitazon im Rahmen verschiedener Therapieansätze*

In der PROactive-Studie traten innerhalb der Pioglitazongruppe im Vergleich zur Placebogruppe vermehrt Ödeme auf (27 % vs. 16 % der Patienten). Schwerwiegende Ödeme wurden deutlich seltener beobachtet und waren nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen verteilt. Allerdings brachen statistisch signifikant mehr Patienten in der Pioglitazongruppe aufgrund von Ödemen die Studie ab (2,7 % vs. 0,8 % der Patienten). Im Rahmen der PERISCOPE-Studie war die Gesamtrate von Ödemen bei Patienten, die mit Pioglitazon bzw. Glimepirid (in beiden Gruppen jeweils unter einer Optimierung der Therapie mit Metformin und / oder Insulin) behandelt wurden, statistisch nicht signifikant

unterschiedlich. Periphere Ödeme traten allerdings statistisch signifikant häufiger unter Pioglitazontherapie auf. Schwerwiegende Ödeme traten nicht auf und Studienabbrüche wegen eines Ödems waren seltene Ereignisse, bezüglich derer sich kein Vor- oder Nachteil einer der Therapieoptionen zeigte.

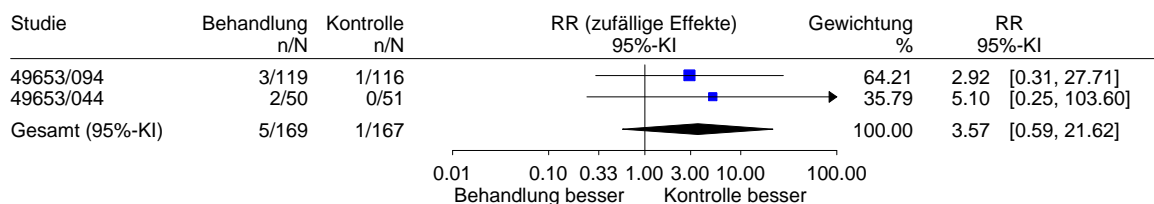
### *2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff*

Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten von Ödemen zwischen den Behandlungsgruppen in der Studie 49653/136 identifiziert. Schwerwiegende Ödeme und Studienabbrüche wegen Ödem traten nicht auf.

### *2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Metformin*

Für die placebokontrollierten Studien ergab eine Meta-Analyse bei einer Dosierung von 4 mg Rosiglitazon keinen signifikanten Unterschied gegenüber einer Behandlung mit Placebo. Bei einer Rosiglitazondosis von 8 mg war der Unterschied zu Placebo statistisch signifikant mit einem etwa 3-fach erhöhten Risiko. Schwerwiegende Ödeme oder Studienabbrüche wegen Ödemen wurden in den 3 Studien nicht beobachtet.

Meta-Analyse: Rosiglitazone 4mg + Metformin vs. Placebo + Metformin  
Ödeme  
Distanzmaß: RR

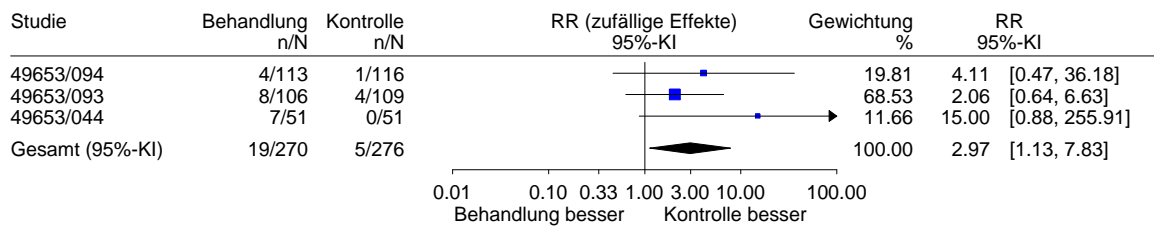


Heterogenität:  $Q=0.08$ ,  $df=1$  ( $p=0.771$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.38 ( $p=0.166$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 15: Meta-Analyse von Patienten mit Ödem, Rosiglitazon 4 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit Ödem; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko

Meta-Analyse: Rosiglitazone 8mg + Metformin vs. Placebo + Metformin  
 Ödeme  
 Distanzmaß: RR



Heterogenität:  $Q=1.87$ ,  $df=2$  ( $p=0.392$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score= $2.21$  ( $p=0.027$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 16: Meta-Analyse von Patienten mit Ödem, Rosiglitazon 8 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit Ödem; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko

In den aktivkontrollierten Studien wurde in der 32-Wochen-Studie (Bakris 2006) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt. Unter Rosiglitazon wurden aber für mehr Patienten periphere Ödeme dokumentiert als unter Sulfonylharnstoff. In der 1-Jahres-Studie AVM 100264 traten Ödeme unter Rosiglitazon im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Glibenclamid/Gliclazid statistisch signifikant häufiger auf (4,1 % vs. 1,0 % der Patienten). Es wurden in dieser Studie keine schwerwiegenden Ödeme oder Studienabbrüche aufgrund von Ödemen registriert.

### 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

Unter der 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon traten in der Studie 49653/134 über 6 Monate statistisch signifikant häufiger Ödeme auf als unter Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff. Dabei nahm die Rate von Ödemen mit der Rosiglitazondosierung gegenüber Placebo zu. In der Studie von Dailey 2006 fand sich ebenfalls eine statistisch signifikant höhere Rate von Ödemen unter Rosiglitazon. Schwerwiegende Ödeme wurden in den beiden Studien nicht identifiziert bzw. nicht berichtet und bei den Studienabbrüchen traten keine signifikanten Unterschiede auf.

Auch in der aktivkontrollierten Studie von Rosenstock 2006 wurde in der Rosiglitazongruppe über eine erhöhte Rate von peripheren Ödemen berichtet, während unter Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff keine Ödeme auftraten. Der Gruppenunterschied war statistisch signifikant. Über schwerwiegende Ödeme und Studienabbrüche wegen Ödemen wurde nicht berichtet. In Reynolds 2007, einer weiteren Studie mit Insulin Glargin, lagen keine Angaben zur Gesamtrate der Ödeme oder zu schwerwiegenden Ödemen vor, es wurde nur über den Studienabbruch 2 Patienten aus der Rosiglitazongruppe aufgrund von Ödemen berichtet. Im Vergleich Rosiglitazon mit NPH-Insulin wurden 2 periphere Ödeme bei Patienten unter Rosiglitazontherapie identifiziert. Angaben zu schwerwiegenden Ödemen wurden nicht gemacht; ob Studienabbrüche aufgrund von Ödemen auftraten, ist unklar.

*Zusammenfassende Bewertung*

Zusammenfassend wurde für die meisten der bewerteten Therapievergleiche ein erhöhtes Risiko für (periphere) Ödeme unter einer Behandlung mit Pioglitazon oder mit Rosiglitazon gezeigt. Eine Ausnahme waren der Vergleich a.) einer 2-fach-Kombination aus Pioglitazon / Metformin vs. eine 2-fach-Kombination aus Vildagliptin / Metformin, b.) einer 3-fach-Kombination aus Pioglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin vs. eine 3-fach-Kombination aus Placebo / Sulfonylharnstoff / Metformin und c.) einer Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin vs. eine Behandlung mit NPH-Insulin / Sulfonylharnstoff / Metformin. Für diese Vergleiche zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtrate von peripheren Ödemen. In allen Studien, in denen schwerwiegende Ödeme und Studienabbrüche wegen Ödemen beobachtet bzw. berichtet wurden, lagen die Raten dieser Ereignisse unter der Glitazonbehandlung höher als unter der Kontrolltherapie, auch wenn die Gruppenunterschiede nur in Ausnahmefällen statistische Signifikanz erreichten. Eine Ausnahme stellt die PERISCOPE-Studie dar – hier war die Abbruchrate in beiden Studienarmen für Patienten, die mit Pioglitazon bzw. Glimepirid behandelt wurden, gleich hoch.

**5.3.5.3 Körpergewicht und BMI**

Veränderungen im Körpergewicht bzw. BMI treten häufig bei einer Behandlung mit blutzuckersenkenden Medikamenten auf und werden als unerwünschtes Ereignis eingestuft. In den folgenden Tabelle 34 und Tabelle 35 sind die Ergebnisse zu den unterschiedlichen Therapieoptionen für das Körpergewicht bzw. den BMI aufgeführt.

Tabelle 34: Körpergewicht (kg)

Studie <sup>a</sup>	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	p-Wert
Studien mit Pio						
2-fach-Therapie						
Pio + Met vs. SH + Met						
Matthews & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i> <sup>b</sup>			104 W [MW (SE)]			p < 0,001 <sup>d</sup>
Pio	91,8 (16,2)		k. A.	k. A.	2,5 (0,3 <sup>c</sup> )	
Glic	92,7 (17,4)		k. A.	k. A.	1,2 (0,2 <sup>c</sup> )	
Umpierrez (2006) <sup>c</sup>					[MW (SE)]	p = 0,838
Pio	k. A.	k. A.			1,9 (0,4)	
Glim	k. A.	k. A.			1,7 (0,4)	
Pio + Met vs. Vilda + Met						
Bolli (2008) <sup>f</sup>	[MW (SE)]				[MW (SE)]	p < 0,001 <sup>d</sup>
Pio	91,3 (1,0)	k. A.	k. A.		2,61 (0,25)	
Vilda	91,5 (1,1)	k. A.	k. A.		0,21 (0,19)	
3-fach-Therapie						
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met						
<i>F-PIO-100</i> <sup>g</sup>		30 W				p < 0,001 <sup>d</sup>
Pio	81,9 (11,8)	k. A.			3,9 (3,0)	
Plac	82,4 (13,1)	k. A.			-0,2 (2,2)	

(Fortsetzung)



Tabelle 34 (Fortsetzung): Körpergewicht (kg)

Studie <sup>a</sup>	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	p-Wert
<b>Kombination mit Insulin</b>						
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30						
Jin (2007) <sup>h</sup>						
<u>Pio</u>						
Stadium 3	64,1 (9,1)		64,7 (8,5)		0,6 (1,4)	Stadium 3
Stadium 4	60,9 (8,0)		61,2 (7,8)		0,3 (1,4)	p = 0,89
<u>K</u>						
Stadium 3	63,1 (6,4)		64,3 (7,0)		0,5 (3,1)	Stadium 4
Stadium 4	61,9 (6,2)		61,7 (6,9)		-0,2 (1,6)	p = 0,33
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>						
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung						
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444 <sup>i</sup>						
Pio	87,6 (15,5)			<b>34,5 Monate</b> 91,2 (16,9)	3,8 (6,4)	p < 0,001 <sup>d</sup>
Plac	88,5 (15,6)			88,1 (16,1)	-0,6 (5,6)	
Pio mit Therapieoptimierung vs. SH mit Therapieoptimierung						
Nissen (2008) PERISCOPE 01-01-TL-OPI-516 <sup>j</sup>						
Pio	94,4 (19,7)		<b>72 W</b> k. A.		<b>72 W</b> 2,9 (5,8)	p = 0,002 <sup>k</sup>
Glim	93,1 (18,5)		k. A.		1,6 (4,3)	

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Körpergewicht (kg)

Studie <sup>a</sup>	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	p-Wert
Studien mit Rosi						
2-fach-Therapie						
Rosi + SH vs. Plac + SH						
49653/136 <sup>1</sup>					2,8 (2,8) 0,2 (2,0)	p < 0,001 <sup>d</sup>
Rosi	84,4 (11,7)	86,6 (13,1)				
Plac	78,5 (12,3)	78,9(12,6)				
Rosi + Met vs. Plac + Met						
Fonseca (2000) 49653/094 <sup>m</sup>					0,7 (2,8) 1,9 (3,7) −1,2 (2,4)	8 mg; p < 0,001
Rosi 4 mg	89,4 (15,7)	90,1 (16,7)				
Rosi 8 mg	87,6 (13,7)	89,4 (14,8)				
Plac	90,5 (17,9)	89,4 (17,8)				
49653/093 <sup>m</sup>					2,3 (3,6) −1,3 (2,9)	p < 0,001
Rosi	88,1(15,1)	90,4 (15,9)				
Plac	90,3(16,9)	89,0 (17,2)				
49653/044 <sup>m</sup>					0,3 (3,1) 2,3 (3,3) −0,9 (2,5)	4 mg; p = 0,090 8 mg; p < 0,001
Rosi 4 mg	75,6 (14,7)	75,9 (15,0)				
Rosi 8 mg	68,7 (12,0)	71,0 (13,1)				
Plac	71,8 (14,7)	71,0 (15,5)				
Negro (2005)			86,8 (4,6)		2,7 (k. A.) <sup>n</sup> 0,3 (k. A.) <sup>n</sup>	k. A.
Rosi	84,1 (4,6)		83,9 (4,5)			
Plac	83,6 (4,4)					

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Körpergewicht (kg)

Studie <sup>a</sup>	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	p-Wert
Rosi + Met vs. SH + Met						
Garber (2006) BMS-CV1380-61 <sup>o</sup>						p <0,001
Rosi	94,2 (18,0)	k. A.			1,4 (k. A.)	
Glib	92,5 (17,1)	k. A.			2,9 (k. A.)	
Khanolkar (2008) <sup>p</sup>						k. A.
Rosi	k. A.	k. A.			k. A.	
Glic	k. A.	k. A.			k. A.	
Bakris (2006) <sup>m</sup> 49653/137		32 W				p = 0,33
Rosi	88,3 (19,0)	90,3 (20,4)			1,9 (4,6)	
Glib	90,8 (18,9)	92,3 (19,2)			1,5 (3,5)	
Hamann (2008) <sup>m</sup> AVM 100264					[MW (SE)]	p = 0,002 <sup>q</sup>
Rosi	92,1 (17,2)		94,7 (18,2)		2,7 (0,3) <sup>q</sup>	
Glib / Glic	89,8 (16,6)		91,2 (17,0)		1,6 (0,3) <sup>q</sup>	
3-fach-Therapie						
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met						
Dailey (2004) <sup>f</sup>						k. A.
Rosi	93 (18)	k. A.			3 (k. A.)	
Plac	93 (18)	k. A.			0,03 (k. A.)	

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Körpergewicht (kg)

Studie <sup>a</sup>	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	p-Wert
49653/134 <sup>m</sup>						
Rosi 4 mg	97,1 (22,0)	100,2 (22,5)			3,1 (3,2)	4 + 8 mg p < 0,001 <sup>d</sup>
Rosi 8 mg	97,8 (21,7)	102,8 (22,9)			5,1 (3,9)	
Plac	93,8 (19,8)	93,9 (19,6)			0,1 (3,9)	
Rosi + SH + Met vs. SH + Met						
Kadoglou (2007) <sup>p</sup>		35 W				
Rosi	k. A.	k. A.			k. A.	k. A.
Rosi + Sport	k. A.	k. A.			k. A.	
K	k. A.	k. A.			k. A.	
K + Sport	k. A.	k. A.			k. A.	
Kadoglou (2008) <sup>p</sup>						
Rosi	k. A.	k. A.			k. A.	k. A.
K	k. A.	k. A.			k. A.	
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met						
Rosenstock (2006)					[MW (SE)]	
Rosi	k. A.	k. A.			3,0 (0,4)	p = 0,02
Insulin Glargin	k. A.	k. A.			1,7 (0,4)	
Reynolds (2007) <sup>s</sup>						
Rosi	k. A.	k. A.			3,2 (2,2)	k. A.
Insulin Glargin	k. A.	k. A.			n. s.	

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Körpergewicht (kg)

Studie <sup>a</sup>	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	p-Wert
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met						
Ko (2006) <sup>p</sup>						
Rosi	k. A.		k. A.		k. A.	k. A.
NPH-Insulin	k. A.		k. A.		k. A.	
[ANCOVA]: Analyse der Kovarianz [BMI]: Body-Mass-Index [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [ITT]: <i>Intention-to-Treat</i> [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [KI]: Konfidenzintervall [LOCF]: <i>Last Observation Carried Forward</i> [Met]: Metformin [MW]: Mittelwert [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>Standard Deviation</i> , Standardabweichung [SE]: <i>Standard Error</i> , Standardfehler [SH]: Sulfonylharnstoff [UE]: unerwünschtes Ereignis [Vilda]: Vildagliptin [W]: Wochen <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht						

<sup>a</sup> Angaben beruhen auf der Auswertung der ITT-Population, ggf. mit ersetzten Werten für fehlende Daten, sofern nicht anders angegeben.<sup>b</sup> Werte aus der *Safety*-Population. Es ist unklar, ob es sich um eine ITT- oder *Complete-Case*-Analyse handelt.<sup>c</sup> Angaben der Abbildung im Studienbericht entnommen.<sup>d</sup> Eigene Berechnung mittels t-Test.<sup>e</sup> ITT-Analyse – analysiert mit ANCOVA ohne Angabe der Imputationsmethode für fehlende Daten.<sup>f</sup> Für die 24-Wochen-Daten liegt nur eine Analyse der PP-Population vor. Die 52-Wochen-Ergebnisse wurden für die ITT-Population ausgewertet, wobei unklar ist, ob fehlende Werte durch LOCF ersetzt wurden. Für die 52-Wochen-Daten wurde keine Adjustierung vorgenommen.<sup>g</sup> Die Angaben der Basiswerte beruhen auf einer Auswertung des *Full-Analysis*-Sets (mindestens einmalige Aufnahme der Studienmedikation, mit HbA1c-Basiswert und einem Wert unter der Therapie). Für die 30-Wochen-Daten wurde eine *Complete-Case*-Analyse durchgeführt.<sup>h</sup> Es ist unklar, ob eine adäquate ITT-Analyse durchgeführt wurde. Angaben zu Studienabbrechern fehlen.<sup>i</sup> Für die Auswertung wurde das *Full-Analysis*-Set (alle randomisierten Patienten nach mindestens einmaliger Aufnahme der Studienmedikation) verwendet (= ITT-Population) ohne LOCF.<sup>j</sup> Auswertung der *Safety*-Population mit LOCF. Berücksichtigt wurden Patienten, die einen Wert vor Studienbeginn und mindestens einen Wert während der Behandlung aufwiesen.<sup>k</sup> ANCOVA mit den Einflussgrößen Behandlung, Zentren und Basiswert.<sup>l</sup> Nur vorhandene Daten in Woche 26 berücksichtigt. Keine Imputation fehlender Werte wie z. B. LOCF.<sup>m</sup> Beschränkung auf die Patienten, die sowohl eine Messung zum Basis- als auch zum Endzeitpunkt hatten. Die Ausfallrate betrug in allen Studien > 10 %, somit ist von einer potenziellen Verzerrung in diesen Studien auszugehen.<sup>n</sup> Eigene Berechnung.

<sup>o</sup> Werte aus der randomisierten Population.

<sup>p</sup> Keine Auswertung des Körpergewichtes.

<sup>q</sup> ANCOVA mit den Einflussgrößen Basiswert, Behandlung, Land, Geschlecht, BMI und Geschlecht-BMI-Interaktion.

<sup>r</sup> Werte aus der randomisierten Population. Es ist unklar, ob es sich um eine ITT- oder *Complete-Case*-Analyse handelt.

<sup>s</sup> *Complete-Case*-Analyse.

Tabelle 35: BMI (kg/m<sup>2</sup>)

Studie <sup>a</sup>	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	p-Wert
Studien mit Pio						
2-fach-Therapie						
Pio + Met vs. SH + Met						
Matthews & Charbonnel (2005) <sup>b</sup> <i>AD-4833/EC410</i>						
Pio	32,6 (5,0)		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Glic	32,6 (5,8)		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	
Umpierrez (2006) <sup>c</sup>					[MW (SE)]	p = 0,550
Pio	33,8 (6,6)	<i>k. A.</i>			0,7 (0,1)	
Glim	34,5 (6,7)	<i>k. A.</i>			0,6 (0,1)	
Pio + Met vs. Vilda + Met						
Bolli (2008) <sup>b</sup> CLAF237A2354						
Pio	32,1 (5,1)	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>		<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
Vilda	32,2 (5,6)	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>		<i>k. A.</i>	
3-fach-Therapie						
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met						
<i>F-PIO-100</i> <sup>d</sup>		30 W				p < 0,001 <sup>e</sup>
Pio	29,2 (3,1)	<i>k. A.</i>			1,4 (1,1)	
Plac	29,1 (3,3)	<i>k. A.</i>			-0,1 (0,7)	

(Fortsetzung)

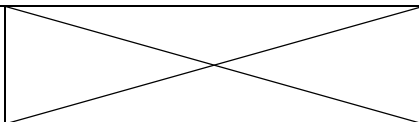
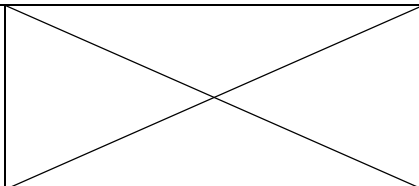
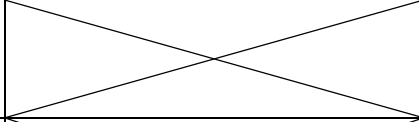
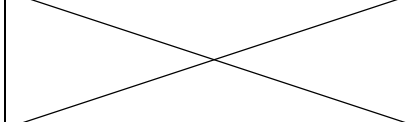
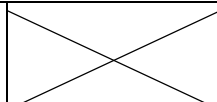
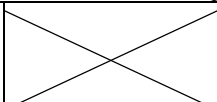
Tabelle 35 (Fortsetzung): BMI (kg/m<sup>2</sup>)

Studie <sup>a</sup>	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	p-Wert
<b>Kombination mit Insulin</b>						
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30						
Jin (2007) <sup>f</sup>						
Pio	<b>Median (Range)</b>					
Stadium 3	26,5 (16,1; 37,7)		k. A.		k. A.	Stadium 3
Stadium 4	29,0 (14,2; 35,7)		k. A.		k. A.	n. s.
K						
Stadium 3	28,9 (16,1; 35,0)		k. A.		k. A.	Stadium 4
Stadium 4	30,6 (16,5; 35,2)		k. A.		k. A.	n. s.
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>						
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung						
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444 <sup>g</sup>						
Pio	30,7 (4,7)			34,5 Monate		
Plac	31,0 (4,8)					
				32,0 (5,4)	1,3 (2,3)	p < 0,001
				30,9 (4,9)	-0,2 (2,0)	
Pio mit Therapieoptimierung vs. SH mit Therapieoptimierung						
Nissen (2008) PERISCOPE 01-01-TL-OPI-516 <sup>b</sup>						
Pio	32,1 (5,3)		72 W			
Glim	32,0 (5,2)		k. A.		k. A.	k. A.
			k. A.		k. A.	

(Fortsetzung)



Tabelle 35 (Fortsetzung): BMI (kg/m<sup>2</sup>)

Studie <sup>a</sup>	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	p-Wert
Studien mit Rosi						
2-fach-Therapie						
Rosi + SH vs. Plac + SH						
49653/136 <sup>b</sup>						
Rosi	k. A.	k. A.			k. A.	k. A.
Plac	k. A.	k. A.			k. A.	
Rosi + Met vs. Plac + Met						
Fonseca (2000) <sup>b</sup>						
49653/094					k. A.	k. A.
Rosi 4 mg	30,2 (4,2)	k. A.			k. A.	
Rosi 8 mg	29,8 (3,9)	k. A.			k. A.	
Plac	30,3 (4,4)	k. A.	k. A.	k. A.		
49653/093 <sup>b</sup>						
Rosi	30,3 (4,5)	k. A.			k. A.	k. A.
Plac	31,1 (4,4)	k. A.			k. A.	
49653/044 <sup>b</sup>						
Rosi 4 mg	28,4 (3,9)	k. A.			k. A.	k. A.
Rosi 8 mg	28,0 (3,4)	k. A.			k. A.	
Plac	28,9 (3,7)	k. A.			k. A.	
Negro (2005)						
Rosi	28,3 (1,7)		29,2 (1,7)		0,9 (k. A.) <sup>h</sup>	k. A.
Plac	28,7 (1,9)		28,8 (1,9)		0,1 (k. A.) <sup>h</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 35 (Fortsetzung): BMI (kg/m<sup>2</sup>)

Studie <sup>a</sup>	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	p-Wert
Rosi + Met vs. SH + Met						
Garber (2006) <sup>b</sup> BMS-CV1380-61						
Rosi	31,8 (5,0)	k. A.			k. A.	
Glib	31,8 (5,0)	k. A.			k. A.	
Khanolkar (2008)	[MW (95 %-KI)]	[MW (95 %-KI)]				
Rosi	34,6 (31,2; 38,2)	34,9 (31,4; 38,3)			0,4 (k. A.) <sup>h</sup>	n. s.
Glic	33,7 (30,5; 36,9)	33,6 (30,5; 36,7)			-0,1 (k. A.) <sup>h</sup>	
Bakris (2006) <sup>b</sup> 49653/137		32 W				
Rosi	31,6 (5,6)	k. A.			k. A.	k. A.
Glib	31,8 (6,0)	k. A.			k.A	
Hamann (2008) AVM 100264 <sup>i</sup>						p < 0,001 <sup>e</sup>
Rosi	33,0 (5,9)		33,8 (6,5)			
Glib / Glic	32,2 (4,9)		32,7 (5,1)			
3-fach-Therapie						
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met						
Dailey (2004) <sup>b</sup>						
Rosi	32 (5)	k. A.			k. A.	k. A.
Plac	32 (5)	k. A.			k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 35 (Fortsetzung): BMI (kg/m<sup>2</sup>)

Studie <sup>a</sup>	Beginn [MW (SD)]	24-26 Wochen (Endpunkt) [MW (SD)]	52 Wochen (Endpunkt) [MW (SD)]	104 Wochen (Endpunkt) [MW (SD)]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW (SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) p-Wert
49653/134 <sup>b</sup>						
Rosi 4 mg	33,3 (6,7)	k. A.			k. A.	k. A.
Rosi 8 mg	33,2 (6,9)	k. A.			k. A.	
Plac	32,0 (5,8)	k. A.			k. A.	
Rosi + SH + Met vs. SH + Met						
Kadoglou (2007) <sup>i k</sup>		35 W				
Rosi	30,0 (3,0)	k. A.			0,9 (0,8)	Rosi vs. K
Rosi + Sport	29,9 (1,8)	k. A.			0,01 (0,7)	Rosi + Sport vs. K + Sport
K	29,0 (1,0)	k. A.			0,2 (0,9)	n. s.
K + Sport	31,1 (3,6)	k. A.			-0,2 (0,8)	Rosi vs. K + Sport p = 0,044 <sup>l</sup>
Kadoglou (2008)						
Rosi	29,5 (3,8)	30,4 (4,0)			0,9 (k. A.) <sup>h</sup>	p < 0,001
K	29,9 (4,3)	30,1 (4,4)			0,2 (k. A.) <sup>h</sup>	
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met						
Rosenstock (2006) <sup>b</sup>						
Rosi	33,6 (6,3)	k. A.			k. A.	
Insulin Glargin	34,6 (7,0)	k. A.			k. A.	k. A.
Reynolds (2007) <sup>b</sup>						
Rosi	30,7 (5,1)	k. A.			k. A.	k. A.
Insulin Glargin	32,4 (5,3)	k. A.			k. A.	
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met						
Ko (2006) <sup>m</sup>						
Rosi	25,3 (3,8)		26,5 (3,7)		0,9 (1,3)	p = 0,637 <sup>e</sup>
NPH-Insulin	24,0 (2,7)		24,9 (2,4)		0,8 (0,9)	

(Fortsetzung)

Tabelle 35 (Fortsetzung): BMI (kg/m<sup>2</sup>)

[ANCOVA]: Analyse der Kovarianz [BMI]: Body-Mass-Index [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [ITT]: *Intention-to-Treat* [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [KI]: Konfidenzintervall [LOCF]: *Last Observation Carried Forward* [Met]: Metformin [MW]: Mittelwert [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: *Standard Deviation*, Standardabweichung [SE]: *Standard Error*, Standardfehler [SH]: Sulfonylharnstoff [UE]: unerwünschtes Ereignis [W]: Wochen [Vilda]: Vildagliptin  
*Kursiv*: Angaben laut Studienbericht

<sup>a</sup> Angaben beruhen auf der Auswertung der ITT-Population, ggf. mit ersetzten Werten für fehlende Daten, sofern nicht anders angegeben.

<sup>b</sup> Keine Auswertung des BMI.

<sup>c</sup> ITT-Analyse – analysiert mit ANCOVA ohne Angabe der Imputationsmethode für fehlende Daten.

<sup>d</sup> Die Angaben der Basiswerte beruhen auf einer Auswertung des *Full-Analysis*-Sets (mindestens einmalige Aufnahme der Studienmedikation, mit HbA1c-Basiswert und einem Wert unter der Therapie). Für die 30-Wochen-Daten wurde eine *Complete-Case*-Analyse durchgeführt.

<sup>e</sup> Eigene Berechnung mittels t-Test.

<sup>f</sup> Es ist unklar, ob eine adäquate ITT-Analyse durchgeführt wurde. Angaben zu Studienabbrechern fehlen.

<sup>g</sup> Für die Auswertung wurde das *Full-Analysis*-Set (alle randomisierten Patienten nach mindestens einmaliger Aufnahme der Studienmedikation) verwendet (= ITT-Population) ohne LOCF.

<sup>h</sup> Eigene Berechnung.

<sup>i</sup> Basisdaten aus der *Safety*-Population. In Woche 52 nur vorhandene Daten berücksichtigt. Keine Imputation fehlender Werte (*Complete-Case*-Analyse).

<sup>j</sup> Die Abbruchrate war mit < 10 % gering, sodass die Auswertung im Rahmen einer *Complete-Case*-Analyse akzeptabel ist.

<sup>k</sup> In der Publikation wurde für den BMI ein SEM angegeben, was jedoch aufgrund der Zahlenwerte nicht plausibel ist, daher vermutlich SD.

<sup>l</sup> Einfaktorielle Varianzanalyse und Post-hoc-Tukey-Test (2 \* 2 faktorielles Design). Im ANOVA-Test wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis für die Veränderung des BMI zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt (p = 0,036). In der Post-hoc-Analyse wurde untersucht welche Gruppenunterschiede statistisch signifikant unterschiedlich sind.

<sup>m</sup> Es ist unklar, ob eine LOCF-Auswertung vorgenommen wurde.

### *2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin*

In der 2-Jahres-Studie von Matthews & Charbonnel (2005) wurde in der Pioglitazon-/Metformingruppe im Vergleich zur Gliclazid-/Metformingruppe ein statistisch signifikant größerer Gewichtsanstieg gemessen. In einer offenen 6-Monats-Studie (Umpierrez 2006) stieg das mittlere Gewicht (BMI) unter Pioglitazon / Metformin im Vergleich zu Glimepirid / Metformin ebenfalls an, die Unterschiede zwischen den Gruppen waren aber nicht signifikant. Das Ergebnis der 2-Jahres-Studie wurde als Hinweis auf eine größere Körpergewichtszunahme unter einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff / Metformin bewertet. Bei der Bewertung wurde primär das Ergebnis der doppelblinden Studie berücksichtigt, da diese Studie eine höhere Ergebnissicherheit aufweist und eine Aussage über den längerfristigen Therapieeffekt ermöglicht.

Für den Vergleich einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin vs. eine Behandlung mit Vildagliptin / Metformin zeigte sich in der Studie CLAF237A2354 (Bolli 2008) nach 24 Wochen ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied in der Körpergewichtszunahme von ca. 1,6 kg in der PP-Population. Für die ITT-Population wurde dieser Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen über 52 Wochen mit einer ca. 2,4 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Pioglitazon im Vergleich zu Vildagliptin bestätigt. Dieses Ergebnis wird als Hinweis auf eine größere Körpergewichtszunahme unter Pioglitazon / Metformin im Vergleich zu Vildagliptin / Metformin bewertet.

### *3-fach-Therapie mit Pioglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff*

Innerhalb von 30 Wochen nahm das Gewicht (BMI) unter Pioglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff in der Studie F-Pio-100 zu und in der Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff-Gruppe ab. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant. Dieses Ergebnis wird als Hinweis auf eine größere Körpergewichtszunahme (BMI) unter Pioglitazon bewertet.

### *Pioglitazon in Kombination mit Humaninsulin*

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wurde unter Pioglitazon in Kombination mit Insulin im Vergleich zur Insulinmonotherapie in der Publikation von Jin (2007) keine höhere Gewichtszunahme beobachtet. Ein Unterschied der Pioglitazon-Humaninsulin-Therapie im Vergleich zur Humaninsulinmonotherapie in der Körpergewichtszunahme ergab sich somit aus diesen Ergebnissen nicht.

### *Verabreichung von Pioglitazon im Rahmen verschiedener Therapieansätze*

Die Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zur Therapieoptimierung ohne Pioglitazon in der PROactiv-Studie ergab eine statistisch signifikant größere

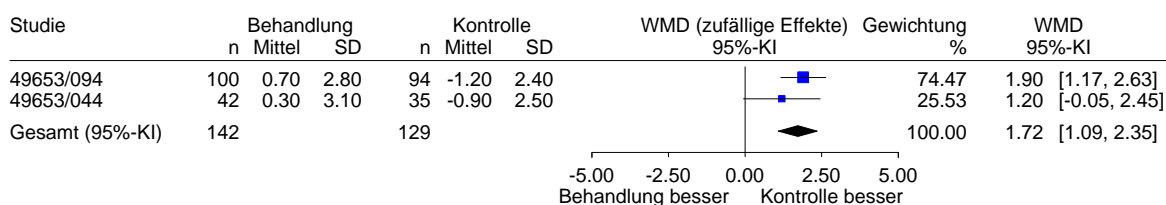
Gewichtszunahme unter der Behandlung mit Pioglitazon. Damit liegt ein Hinweis auf eine größere Körpergewichtszunahme unter der *Add-on*-Behandlung mit Pioglitazon vor.

In der PERISCOPE-Studie wurde in der Pioglitazongruppe im Vergleich zur Glimepiridgruppe (in beiden Gruppen Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin) eine statistisch signifikant größere Gewichtszunahme gemessen. Damit liegt für diesen Vergleich ein Hinweis auf eine größere Gewichtszunahme unter Pioglitazon vor.

### *2-fach-Therapie mit Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff bzw. Rosiglitazon und Metformin*

Im Vergleich von Rosiglitazon / Metformin bzw. Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff gegenüber Placebo / Metformin bzw. Placebo/Sulfonylharnstoff nahmen die Patienten unter Rosiglitazon statistisch signifikant stärker im Körpergewicht zu als unter Placebo. Eine Meta-Analyse der Studien zur 2-fach-Therapie mit Metformin bestätigte diese Ergebnisse (Abbildung 17 und Abbildung 18). Da diese Ergebnisse nur auf *Complete-Case-Analysen* mit einer hohen Anzahl fehlender Werte beruhen, wurden diese als Hinweis und nicht als Beleg für eine größere Körpergewichtszunahme unter der Behandlung mit Rosiglitazon im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo bewertet. Für die Studie von Negro (2005), in der der Unterschied in die gleiche Richtung ging, lag keine statistische Auswertung vor.

Meta-Analyse: Rosiglitazone 4mg + Metformin vs. Placebo + Metformin  
Gewicht (kg) nach 6 Monaten, Differenzen zum Basiswert  
Distanzmaß: WMD

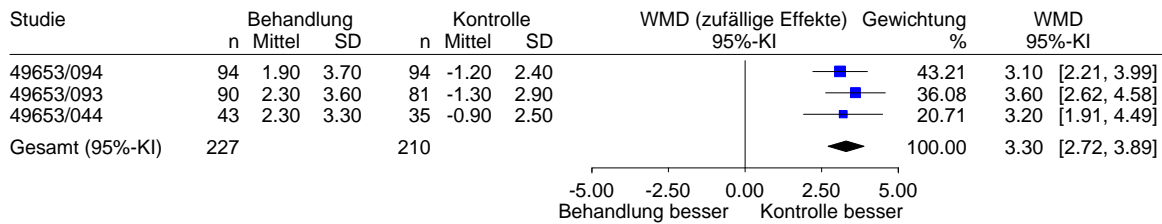


Heterogenität:  $Q=0.9$ ,  $df=1$  ( $p=0.344$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=5.34 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 17: Meta-Analyse Gewicht (kg), Differenz zum Ausgangswert, Rosiglitazon 4 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; WMD: gewichtete Mittelwertdifferenz

Meta-Analyse: Rosiglitazone 8mg + Metformin vs. Placebo + Metformin  
Gewicht (kg) nach 6 Monaten, Differenzen zum Basiswert  
Distanzmaß: WMD



Heterogenität:  $Q=0.58$ ,  $df=2$  ( $p=0.748$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=11.04 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 18: Meta-Analyse Gewicht (kg), Differenz zum Ausgangswert, Rosiglitazon 8 mg + Metformin vs. Placebo + Metformin

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung; WMD: gewichtete Mittelwertdifferenz

In den aktivkontrollierten Studien waren die Ergebnisse inkonsistent. Eine Studie (AVM 100264) zeigte eine statistisch signifikant größere Gewichtszunahme (BMI) unter Rosiglitazon über 52 Wochen. In 2 24-Wochen-Studien zeigte sich eine größere Körpergewichtszunahme unter Sulfonylharnstoff (Garber 2006), während für den BMI in einer zweiten Studie (Khanolkar 2008) kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied für den Vergleich Rosiglitazon / Metformin vs. Gliclazid / Metformin festgestellt wurde. Eine vierte Studie über 32 Wochen ergab keinen Unterschied in der Körpergewichtszunahme (Bakris 2006). Ob es unter einer Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin vs. eine Behandlung mit Sulfonylharnstoff / Metformin zu einer erhöhten Körpergewichtszunahme kommt, blieb somit unklar.

### 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff

In der 6-Monats-Studie 49653/134 stieg unter Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff das Körpergewicht dosisabhängig an, während sich das Gewicht unter Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff nicht veränderte. Der Unterschied zwischen Rosiglitazon und Placebo war statistisch signifikant. Da das Ergebnis nur auf einer *Complete-Case*-Analyse mit einer hohen Anzahl fehlender Werte beruht, ist eine Verzerrung des Ergebnisses nicht auszuschließen. In der Publikation von Dailey 2004 wurde ebenfalls ein Anstieg unter Rosiglitazon gemessen, während sich das Gewicht in der Placebogruppe nicht veränderte. Ein statistischer Gruppenvergleich lag nicht vor.

In 2 offenen Studien (Kadoglou 2007 und Kadoglou 2008) wurde in einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer 2-fach-Therapie mit Metformin / Sulfonylharnstoff jeweils ein Anstieg im BMI um ca.  $0,9 \text{ kg/m}^2$  gegenüber  $0,2 \text{ kg/m}^2$  ermittelt. Der Unterschied zwischen den Gruppen im BMI-Anstieg war in der Studie von Kadoglou 2008 statistisch signifikant. In der Studie von Kadoglou 2007 wurden in 2 Studienarmen zusätzlich sportliche Übungen durchgeführt. Dabei zeigte sich für die Patienten

unter Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff bzw. Metformin / Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Studienbeginn keine Veränderung im BMI. Der Unterschied zwischen den Gruppen im BMI-Anstieg war für eine Behandlung mit Metformin / Sulfonylharnstoff (mit zusätzlichen sportlichen Übungen) und Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff (ohne zusätzliche sportliche Übungen) statistisch signifikant mit einem höheren Anstieg unter Rosiglitazon. Aufgrund der groben Mängel in beiden Studien (fehlende Zuteilungsverdeckung) liegt eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse vor.

Zusammenfassend ergab sich aus diesen Studien aufgrund der potenziellen Verzerrung der Ergebnisse ein Hinweis und kein Beleg für eine größere Körpergewichtszunahme (BMI) unter der 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon im Vergleich zu einer 2-fach-Therapie mit Metformin / Sulfonylharnstoff (mit / ohne Placebo) und einer Behandlung mit Metformin / Sulfonylharnstoff und sportlichen Übungen.

In einer aktivkontrollierten Studie (Rosenstock 2006) wurde innerhalb von 6 Monaten unter Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff eine statistisch signifikant höhere Gewichtszunahme gemessen. Dieses Ergebnis liefert einen Hinweis auf eine größere Gewichtszunahme unter Rosiglitazon im Vergleich zu Insulin Glargin. In einer Studie, die Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. NPH-Insulin / Metformin / Sulfonylharnstoff testete (Ko 2006), war die Zunahme im BMI vergleichbar. Damit gibt es keinen Hinweis auf eine Zunahme des BMI unter Rosiglitazon im Vergleich zu NPH-Insulin.

#### **5.3.5.4 Kardiale unerwünschte Ereignisse**

Obwohl nur die PROactive-Studie darauf ausgelegt war, makrovaskuläre Folgeerkrankungen als Studienendpunkt zu untersuchen, wurden ergänzend aus den eingeschlossenen Studien Informationen zu kardialen unerwünschten Ereignissen extrahiert. Für Pioglitazon und Rosiglitazon wurden, soweit vorhanden, die Angaben unter „*cardiac disorders*“ nach dem MedDRA-System verwendet (Tabelle 36). Nicht ausgewertet wurden die Angaben zu kardialen unerwünschten Ereignissen, die sich innerhalb der verwendeten Kodierungssysteme über verschiedene „*body systems*“ verteilten, da die Summe der Patienten mit kardialen Ereignissen nicht ermittelt werden konnte. Zusätzlich wurden auch Informationen für das unerwünschte Ereignis Herzinsuffizienz dargestellt.



Tabelle 36: Kardiale unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Kodierung

Studien	Kardiale Ereignisse <sup>a</sup>	
	UE [n (%)]	SUE [n (%)]
<b>Studien mit Pio</b>		
<b>2-fach-Therapie</b>		
Pio + Met vs. SH + Met		
Matthews (2005) & Charbonnel (2005) <i>AD-4833/EC410</i>		
Pio	25 (7,9)	12 <sup>c</sup> (3,8)
Glic	12 (3,8)	4 <sup>c</sup> (1,3)
	<b>p = 0,031<sup>b</sup></b>	<b>p = 0,045<sup>b</sup></b>
Umpierrez (2006)		
Pio	2 <sup>c</sup> (1,9)	k. A. <sup>e</sup>
Glim	3 <sup>c</sup> (3,0)	k. A. <sup>e</sup>
	<b>p = 0,672<sup>d</sup></b>	
Pio + Met vs. Vilda + Met		
Bolli (2008) <i>CLAF237A2354</i>		
Pio	11 (3,9)	k. A.
Vilda	14 (4,7)	k. A.
	<b>p = 0,631<sup>b</sup></b>	
<b>3-fach-Therapie</b>		
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met		
<i>F-PIO-100</i>		
Pio	k. A.	1 (0,7)
Plac	k. A.	1 (0,6)
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>		
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung		
Dormandy (2005) <i>AD-4833/EC444 (PROactive)</i>		
Pio	684 (26,3)	470 (18,0)
Plac	691 (26,2)	515 (19,6)
	<b>p = 0,991 <math>\chi^2</math>-Test</b>	<b>p = 0,160 <math>\chi^2</math>-Test</b>
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung		
Nissen (2008) PERISCOPE <i>01-01-TL-OPI-516</i>		
Pio	72 (26,7)	40 (14,8)
Glim	81 (29,7)	42 (15,4)
	<b>p = 0,437<sup>b</sup></b>	<b>p = 0,853<sup>b</sup></b>

(Fortsetzung)

Tabelle 36 (Fortsetzung): Kardiale unerwünschte Ereignisse nach MedDRA-Kodierung

Studien	Kardiale Ereignisse <sup>a</sup>	
	UE [n (%)]	SUE [n (%)]
<b>Studien mit Rosi</b>		
<b>2-fach-Therapie</b>		
Rosi + Met vs. SH + Met		
Hamann (2008) <i>AVM 100264</i>		
Rosi	8 (3)	4 (1)
Glib / Glic	4 (1)	3 (< 1)
	p = 0,227 <sup>b</sup>	p = 0,722 <sup>d</sup>
Bakris (2006) <i>49653/137</i>		
Rosi	10 (4,9)	4 (2,0)
Glib	10 (5,4)	9 (4,3) <sup>f</sup>
	p = 0,822 <sup>b</sup>	p = 0,111 <sup>b</sup>
[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [k. A.]: keine Angaben [MedDRA]: Medical Dictionary for Regulatory Activities [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [UE]: unerwünschtes Ereignis [SUE]: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht		

<sup>a</sup> Angaben entsprechend dem *MedDRA system organ class level (cardiac disorders)*.

<sup>b</sup> Eigene Berechnung mittels Chi<sup>2</sup>-Test.

<sup>c</sup> Die Zahl der Patienten wurde berechnet anhand der im Studienbericht angegebenen Prozentzahl der Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignis und der Anzahl randomisierter und behandelter Patienten (*Safety*-Population).

<sup>d</sup> Eigene Berechnung mittels Fishers exaktem Test.

<sup>e</sup> In der Publikation wird nur angegeben, dass bei < 1 % der Patienten in der Pioglitazongruppe und 1 % der Patienten in der Glimepiridgruppe ein häufigeres schwerwiegendes Ereignis auftrat (u. a. Myokardinfarkte).

<sup>f</sup> Inklusive eines Todesfalles (Myokardinfarkt).

Für Pioglitazon lassen sich die Ergebnisse zu kardialen (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen für die untersuchten Therapieoptionen wie folgt zusammenfassen:

#### *2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin*

Über 2 Jahre traten in der Studie AD-4833/EC410 unter Pioglitazon / Metformin mit 7,9 % der Patienten im Vergleich zu Gliclazid / Metformin mit 3,8 % der Patienten statistisch signifikant häufiger kardiale unerwünschte Ereignisse auf. Eine Angina pectoris wurde dabei als häufigstes kardiales Ereignis berichtet und trat bei 7 mit Pioglitazon behandelten Patienten (2,2 %) und bei keinem der mit Gliclazid behandelten Patienten auf.

Bei den schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen war die Anzahl der Ereignisse in der Pioglitazongruppe mit 3,8 % ebenfalls höher als in der Gliclazidgruppe

(1,3 %) und der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant. Das häufigste schwerwiegende Ereignis war der Myokardinfarkt, der bei 5 Patienten (1,6 %) unter Pioglitazon und bei 1 Patienten (0,3 %) unter Gliclazidbehandlung auftrat.

Die Häufigkeit einer Herzinsuffizienz<sup>4</sup> wurde in der Pioglitazongruppe mit 1,6 % (5 Patienten) und unter Gliclazid mit 0,6 % (2 Patienten) angegeben ( $p = 0,451$ , Fischers exakter Test, eigene Berechnung IQWiG).

In einer weiteren offenen Studie über 6 Monate (Umpierrez 2006) wurden bei geringen Ereignisraten keine Unterschiede in der Rate kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse im Vergleich zwischen Pioglitazon / Metformin und Glimepirid / Metformin festgestellt.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse ergab sich ein Hinweis auf einen Nachteil von Pioglitazon / Metformin bezüglich kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff / Metformin. Bei der Bewertung wird primär das Ergebnis der doppelblinden Studie berücksichtigt, da diese Studie eine höhere Ergebnissicherheit aufweist und eine Aussage über den längerfristigen Therapieeffekt ermöglicht.

Beim Vergleich Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Rate kardialer unerwünschter Ereignisse ermittelt. Angaben zu schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen ließen sich anhand der aufgeführten Vorzugsbenennungen nicht darstellen, da mehrere schwerwiegende Ereignisse bei einem Patienten möglicherweise gleichzeitig bzw. in zeitlicher Aufeinanderfolge auftraten. Herzinsuffizienzen traten als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in dieser Studie nicht auf.

### *3-fach-Therapie mit Pioglitazon, Metformin und Sulfonylharnstoff*

Zur Rate der kardialen unerwünschten Ereignisse wurden in der Studie F-PIO-100 keine Angaben gemacht, bei den schwerwiegenden kardialen unerwünschten Ereignissen war aus jeder Behandlungsgruppe ein Patient betroffen. Herzinsuffizienzen traten in dieser Studie nicht auf. Eine Unterlegenheit oder Überlegenheit der beiden untersuchten Therapieoptionen kann aufgrund der geringen Ereignisraten aus dem Ergebnis nicht abgeleitet werden.

---

<sup>4</sup> Eingeschlossene Vorzugsbenennungen: cardiac failure NOS, cardiac failure acute, cardiac failure aggravated, left ventricular failure, cardiac failure congestive, congestive cardiac failure aggravated, cardiac failure chronic, pulmonary oedema NOS, acute pulmonary oedema, pulmonary oedema aggravated.

*Pioglitazon in Kombination mit Humaninsulin*

In der Publikation von Jin 2007 wird erwähnt, dass im Rahmen der Studie keine Herzinsuffizienzen auftraten. Eine Unterlegenheit oder Überlegenheit der beiden untersuchten Therapieoptionen kann aus diesem Ergebnis nicht abgeleitet werden.

*Verabreichung von Pioglitazon im Rahmen verschiedener Therapieansätze*

In der PROactive- und in der PERISCOPE-Studie zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Rate kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse. Für das Auftreten einer Herzinsuffizienz als unerwünschtes Ereignis wurde in der PROactive-Studie eine zusätzliche Auswertung vorgenommen (Tabelle 37). Dabei ergab sich für die Patienten unter Pioglitazontherapie gegenüber Placebo eine statistisch signifikant höhere Rate von schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Herzinsuffizienzen. Zu beachten ist hierbei, dass die Rate der nicht schwerwiegenden Herzinsuffizienzen nur auf einer Auswertung der Vorzugsbenennung *cardiac failure* beruht, während die der schwerwiegenden Herzinsuffizienzen auf eine Auswertung des Begriffs *heart failure* beruht, der mehrere Vorzugsbenennungen umfasst. Die Rate der tödlichen Herzinsuffizienzen war zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. In der PERISCOPE-Studie wurden Herzinsuffizienzen unter den Vorzugsbenennungen *cardiac failure congestive*, *acute pulmonary oedema* und *pulmonary oedema* erfasst. Insgesamt traten nur sehr wenige Herzinsuffizienzen auf, wobei alle Herzinsuffizienzen als schwerwiegend eingestuft wurden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Pioglitazon und einer mit Glimepirid bei gleichzeitiger Therapieoptimierung in beiden Behandlungsgruppen in der Rate schwerwiegender Herzinsuffizienzen (5 [1,9 %] unter Pioglitazon und 5 [1,8 %] unter Glimepirid;  $p = 1$ ; IQWiG eigene Berechnung mit Fischers exaktem Test.)

Tabelle 37: Herzinsuffizienz

Studien	Herzinsuffizienz		
	Tödliche [n (%)]	SUE <sup>a</sup> [n (%)]	Nicht SUE <sup>b</sup> [n (%)]
Dormandy (2005) PROactive <i>AD-4833/EC444</i>			
Pio	25 (1,0)	149 (5,7)	168 (6,4)
Plac	22 (0,8)	108 (4,1)	114 (4,3)
	p = 0,634 <sup>c</sup>	p = 0,007 <sup>c</sup>	p < 0,001
[Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [SUE]: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht			

<sup>a</sup> Eingeschlossene Vorzugsbenennungen: *Acute left ventricular failure, cardiac asthma, cardiac failure, cardiac failure acute, cardiac failure chronic, cardiac failure congestive, cardiopulmonary failure, congestive cardiomyopathy, left ventricular failure, low cardiac output syndrome, pulmonary oedema, right ventricular failure, ventricular dysfunction.*

<sup>b</sup> Vorzugsbenennung: *Cardiac failure*

<sup>c</sup> Eigene Berechnung mittels Chi<sup>2</sup>-Test

Zusammenfassend zeigten die PROactive- und die PERISCOPE-Studie keine Unter- oder Überlegenheit der Pioglitazonbehandlung bezüglich der Gesamtheit kardialer unerwünschter Ereignisse; bezüglich des Auftretens nicht schwerwiegender und schwerwiegender Herzinsuffizienzen ergab sich aus der PROactive-Studie ein Hinweis auf eine Unterlegenheit der Pioglitazonbehandlung gegenüber einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon. In der PERISCOPE-Studie zeigte sich bei geringen Ereignisraten kein Unterschied in der Rate schwerwiegender Herzinsuffizienzen zwischen den Behandlungsgruppen.

Für Rosiglitazon lagen Angaben zu kardialen (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen basierend auf der MedDRA-Kodierung „*cardiac disorders*“ nur für den Vergleich einer Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin vor. In der Studie von Bakris 2006 und der Studie AVM 100264 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse zwischen den Therapieoptionen. Allerdings traten kardiale schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Studie von Bakris 2006 über 32 Wochen numerisch häufiger unter Sulfonylharnstoff / Metformin (9 Patienten mit Ereignissen) als unter Rosiglitazon / Metformin (4 Patienten mit Ereignissen) auf. Solch ein numerischer Unterschied bei den kardialen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde in der Studie AVM 100264 über 52 Wochen aber nicht bestätigt.

Die Raten für das unerwünschte Ereignis Herzinsuffizienz waren in den Studien Bakris 2006 und AVM 100264 sehr gering, sodass keine Aussage über den Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin hinsichtlich des Auftretens einer Herzinsuffizienz getroffen werden konnte.

### 5.3.5.5 Frakturen

Die Hersteller von Pioglitazon und Rosiglitazon hatten im März 2007 in einem sogenannten „Rote-Hand Brief“ vor Frakturen gewarnt, die bei einer Behandlung mit einem Glitazon auftreten könnten. Die Daten aus der PROactive-Studie (Tabelle 38) zeigten, dass bei 5,1 % der Frauen unter Behandlung mit Pioglitazon und 2,5 % der Frauen in der Placebogruppe Frakturen auftraten. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant. Angaben zur Häufigkeit von Frakturen bei Männern waren in der Auswertung im „Rote-Hand-Brief“ nicht enthalten. Für Pioglitazon gibt es damit aus der PROactive-Studie einen Hinweis auf einen Nachteil durch erhöhte Frakturnraten bei Frauen. In der PERISCOPE-Studie traten bei 8 Patienten unter Pioglitazon Frakturen auf, bei keinem Patienten unter Glimepirid. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant ( $p = 0,004$ ; [141]). Insgesamt waren 6 Frauen und 2 Männer von Frakturen unter Pioglitazon betroffen. Aus der PERISCOPE-Studie ergibt sich somit ein Hinweis auf einen Nachteil für Pioglitazon im Vergleich zu Glimepirid (bei gleichzeitiger Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin) hinsichtlich Frakturen.

Ob Rosiglitazon im Rahmen der bestehenden Zulassung zu Frakturen führt, ist unklar, da der Warnhinweis der Behörden auf Ergebnissen der ADOPT-Studie beruhte. In dieser Studie wurden Patienten nicht entsprechend der aktuellen Zulassung von Rosiglitazon behandelt. Die Ergebnisse zur ADOPT-Studie finden sich in Anhang I.

Tabelle 38: Frakturen bei Frauen in der PROactive-Studie

Frakturen [n/N (%)]		
Pioglitazon	Placebo	p-Wert
44/870 (5,1)	23/905 (2,5)	<b>0,005<sup>a</sup></b>
[n]: Zahl der Frauen mit Fraktur [N]: Zahl der Frauen in der Behandlungsgruppe		

<sup>a</sup> Eigene Berechnung mittels Chi<sup>2</sup>-Test

### 5.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in 2 offenen Studien zum Vergleich einer Behandlung von Pioglitazon und Metformin gegenüber Glimepirid und Metformin (Umpierrez 2006) und einem Vergleich von Rosiglitazon gegenüber Insulin Glargin in einer Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Rosenstock 2006 & Vinik 2007) erhoben. Tabelle 39 und Tabelle 40 geben einen Überblick über die allgemeinen Informationen zu den in den Studien verwendeten Instrumenten zur Erhebung der Lebensqualität. Tabelle 41 beschreibt die Anwendung der Fragebögen in den Studien, die in die Bewertung eingegangen sind.

Tabelle 39: Allgemeine Beschreibung des Instrumentes HUI 3 zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

<b>Health Utility Index Mark 3 (HUI 3)<sup>a</sup></b>	
<b>Dimensionen (Subskalen)</b>	Vision (6 levels) Hearing (6 levels) Speech (5 levels) Ambulation (6 levels) Dexterity (6 levels) Emotion (5 levels) Cognition (6 levels) Pain (5 levels)
<b>Instrument ist validiert</b>	ja [142]
<b>Antwortmöglichkeiten</b>	Deskriptive Sätze aus dem HUI-Gesundheitsstatus Klassifizierungssystem
<b>Verfügbare Scores</b>	Gesamtscores; Scores für Dimensionen
<b>Minimum Score (Nutzwert)</b>	–0,36. Dem Tod wurde der Wert 0,00 zugeordnet, sodass negative Werte einem Gesundheitszustand entsprechen, der schlechter als der Tod empfunden wird [143].
<b>Maximum Score (Nutzwert)</b>	1,00 [143]
<b>Gewichtung für Scores</b>	ja
<b>Richtung der Skalen</b>	Höhere Werte bedeuten eine Verbesserung.
<b>Minimal Important Difference (MID)</b>	Wert: 0,03 für den Gesamtscore [144,145] Wert: 0,05 für einzelne Attribute [143]

<sup>a</sup> Quelle: Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database (<http://www.proqolid.org/>)

Tabelle 40: Allgemeine Beschreibung des Instrumentes HRQOL 40-Items zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

<b>Health-related quality of life (HRQOL) 40-Items<sup>a</sup></b>	
<b>Dimensionen (Subskalen)</b>	<i>Hyperglycaemic symptoms</i> (4 items) <i>Hypoglycaemic symptoms</i> (3 items) <i>Cardiovascular symptoms</i> (4 items) <i>Polyneuropathic sensory symptoms</i> (6 items) <i>Polyneuropathic pain symptoms</i> (4 items) <i>Psychology fatigue symptoms</i> (4 items) <i>Psychology cognitive symptoms</i> (4 items) <i>Ophthalmology symptoms</i> (5 items) <i>Mental health</i> (5 items) <i>General health perception</i> (1 item)
<b>Instrument ist validiert</b>	ja <sup>b</sup>
<b>Antwortmöglichkeiten</b>	Fragen zu den Symptomen werden in Abhängigkeit davon, ob ein Symptom auftritt, mit Ja oder Nein beantwortet. Beim Auftreten eines Symptoms wird nachfolgend gefragt, inwieweit der Patient sich gestört fühlt. Diese Frage kann auf einer 5-Punkte-Likert-Skala beantwortet werden („not at all bothered“ bis „extremely bothered“). In der Auswertung wird dies als <i>distress</i> bezeichnet. Die Antwortmöglichkeiten zu den Fragen <i>mental health</i> und <i>general health perception</i> sind nicht beschrieben.
<b>Verfügbare Scores</b>	Scores für Dimensionen Gesamtscores für <i>symptoms</i> und <i>distress</i>
<b>Minimum Score</b>	0 (Angabe für <i>distress</i> )
<b>Maximum Score</b>	100 (Angabe für <i>distress</i> )
<b>Gewichtung für Scores</b>	ja
<b>Richtung der Skalen</b>	Höhere Werte bedeuten größeren <i>distress</i> bzw. bessere <i>general health perception</i> . Keine Angaben für <i>symptoms</i> und <i>mental health</i> .
<b>Minimal Important Difference (MID)</b>	k. A.
[k. A.]: keine Angaben [DSC-R]: Diabetes Symptom Checklist revised [SF36]: Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey	

<sup>a</sup> Der Fragebogen setzt sich zusammen aus 34 Items der DSC-R und 6 Items aus dem SF36<sup>b</sup> Die Validierung erfolgte im Rahmen der für die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie von Vinik (2007).



Tabelle 41: Übersicht über die für die Bewertung der Studien wichtigen Kriterien für die verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

<b>Studien</b>	<b>Umpierrez (2006)</b>	<b>Rosenstock (2006) &amp; Vinik (2007)</b>
<b>Kriterium</b>		
<b>Instrumente</b>	HUI 3	HRQOL 40-Items
<b>Instrument valide für Studienpopulation</b>	ja	ja
<b>Gruppen zu Studienbeginn vergleichbar</b>	ja	nein; höhere Scores in der Insulin Glargin-Gruppe für <i>symptoms</i> und <i>distress</i> ( <i>fatigue distress</i> signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen)
<b>Richtung der Skalen laut Studie</b>	gleiche Angaben wie in Tabelle 39	gleiche Angaben wie in Tabelle 40
<b>Standardscore</b>	ja	gleiche Angaben wie in Tabelle 40
<b>Standardskalierung</b>	ja	gleiche Angaben wie in Tabelle 40
<b>Umgang mit fehlenden Werten</b>	k. A.	k. A.
<b>Erhebung in gesamter Studienpopulation</b>	unklar	ja
<b>Fallzahlplanung für PROs</b>	k. A.	k. A.
<b>MID / klinische Relevanz</b>	k. A.	k. A.
[HRQOL]: Health-related quality of life [HUI 3]: <i>Health Utility Index Mark 3</i> [k. A.]: keine Angabe [MID]: <i>Minimal Important Difference</i>		

Tabelle 42 und Tabelle 43 zeigen die Ergebnisse der Studien. Nach Angaben der Autoren traten in der Studie von Umpierrez 2006 keine Unterschiede zwischen Pioglitazon / Metformin und Glimepirid / Metformin am Beginn der Studie, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten für die einzelnen Attribute des HUI 3 und den Gesamtscore auf. Beide Gruppen wiesen über den gesamten Verlauf der Studie nach den Angaben aus dem HUI 3 eine relativ gute Lebensqualität auf, da die Werte aller Attribute um den Wert 1 lagen. Insgesamt sind die Angaben in der Publikation wenig detailliert; so liegen keine Angaben zu den individuellen Attributen und zum Gesamtscore zu den einzelnen Messzeitpunkten vor, es werden lediglich Spannweiten von Mittelwerten angegeben und generelle Aussagen zur Vergleichbarkeit der Gruppen gemacht.

In der Publikation von Vinik (2007) wurden in der Insulin Glargin-Gruppe zu Studienbeginn für *symptoms* und *distress* höhere Scores als in der Rosiglitazongruppe ermittelt. Insgesamt weist dies auf eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität innerhalb der Insulin Glargin-Gruppe zu Studienbeginn hin. Die Veränderungen im Vergleich zum Studienbeginn für *mood symptoms*, *fatigue distress*, *ophthalmologic symptoms* und *distress*, *total symptoms*, *total distress* und *perception of general health* waren statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass

im Verlauf der Studie unter Insulin Glargin-Therapie bei schlechteren Ausgangswerten eine größere Zunahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erzielt wurde als unter Rosiglitazon. Für alle anderen *symptoms*- und *distress*-Parameter wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede gefunden. Ergebnisse zu Veränderungen im *emotional well-being* wurden nicht angegeben, obwohl diese Daten im Rahmen der Untersuchung erhoben wurden. Die Aussagekraft dieser Studie ist allerdings limitiert, da a.) Angaben zur Anzahl der Patienten, die den Fragebogen am Studienende ausfüllten, fehlen und der Umgang mit fehlenden Daten unklar ist, b.) es unklar ist, wie anhand einer Ja / Nein Antwort für *symptoms* die dargestellten Scores errechnet wurden, c.) selektiv nur signifikante Ergebnisse dargestellt wurden und es sich d.) um eine Studie mit offenem Design und damit hohem Verzerrungspotenzial für subjektive Endpunkte wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität handelt. Zusammenfassend lässt sich aus den vorliegenden Daten ein Nutzen oder Schaden für eine der Behandlungsoptionen nicht ableiten.

Tabelle 42: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HUI 3)

Studie	Instrument	Analysen	Studienbeginn MW Bereich für die individuellen Attribute des HUI3	Studienende MW Bereich für die individuellen Attribute des HUI3	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
<b>Pioglitazon</b>						
<b>2-fach-Therapie</b>						
Pio + Met vs. SH + Met						
Umpierrez (2006)	HUI 3	Veränderungen der HUI-3-Scores wurden relativ zum Studienbeginn berechnet und zusammenfassend mithilfe der deskriptiven Statistik dargestellt. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem t-Test oder mit ANCOVA analysiert. Die Angaben in der Publikation hierzu sind nicht eindeutig.	Pio: 0,95 – 0,99 Glimepirid: 0,96 – 1,00  Gesamtscore: k. A.	Pio: 0,96 – 1,00 Glimepirid: 0,95 – 1,00  Gesamtscore: k. A.	k. A.	n. s. für die individuellen Attribute und den Gesamtscore
[HUI 3]: Health Utility Index Mark 3 [MW]: Mittelwerte [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon						

Tabelle 43: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL 40-Items)

Studie	Analysen	Studienbeginn MW (SD), N [Behandlung]	Studienende MW (SD)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle); MWD; p-Wert
<b>Rosiglitazon</b>					
<b>3-fach-Therapie</b>					
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met					
Rosenstock (2006) & Vinik (2007)	Vergleich der Scores zwischen den Behandlungsgruppen am Studienende. Veränderungen im Vergleich zum Studienbeginn zwischen den und innerhalb der Gruppen wurden mit einer <i>Repeated-Measure-Analyse</i> mit gemischten Effekten untersucht.	<i>Hyperglycemia symptoms</i>			
		35,7 (34,4), N = 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.
		42,8 (36,1), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.	
		<i>Hyperglycemia distress</i>			
		32,2 (16,1), N = 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.
		33,8 (16,3), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.	
		<i>Mood symptoms</i>			
		27,4 (35,9), N = 112 [Rosi]	k. A.	6,72 (19,7)	k. A.; p = 0,007
		34,3 (38,2), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	-6,14 (17,9)	
		<i>Mood distress</i>			
		28,8 (14,2), N = 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.
		30,6 (14,2), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.	
		<i>Cardiovascular symptoms</i>			
		19,5 (24,8), N = 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.
		23,1 (29,8), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.	
		<i>Cardiovascular distress</i>			
		26,0 (8,9), N = 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.
		27,5 (10,9), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.	
		<i>Neuropathic sensory symptoms</i>			
		29,5 (32,1), N = 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.
		30,9 (31,2), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.	

(Fortsetzung)

Tabelle 43 (Fortsetzung): Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL 40-Items)

Studie	Analysen	Studienbeginn MW (SD), N [Behandlung]	Studienende MW (SD)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle); MWD; p-Wert
	<i>Neuropathic sensory distress</i>				
	29,2 (12,3), N = 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.	
	29,7 (12,1), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.		
	<i>Neuropathic pain symptoms</i>				
	15,6 (24,1), N = 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.	
	19,3 (31,1), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.		
	<i>Neuropathic pain distress</i>				
	25,2 (8,8), N = 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.	
	27,1 (14,0), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.		
	<i>Fatigue symptoms</i>				
	47,8 (37,0), N = 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.	
	55,5 (39,9), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.		
	<i>Fatigue distress</i>				
	36,2 (17,1), N = 112 [Rosi]	k. A.	-2,04 (5,7)	k. A.; p = 0,033	
	42,5 (21,2), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	-7,02 (16,5)		
	<i>Cognitive symptoms</i>				
	30,8 (32,9), N = 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.	
	35,8 (35,9), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.		
	<i>Cognitive distress</i>				
	29,4 (12,5), N = 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.; n. s.	
	32,5 (15,7), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.		
	<i>Ophthalmologic symptoms</i>				
21,9 (27,8), N = 112 [Rosi]	k. A.	0,63 (2,8)	k. A.; p = 0,007		
26,9 (31,0), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	-9,4 (34,9)			

(Fortsetzung)

Tabelle 43 (Fortsetzung): Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL 40-Items)

Studie	Analysen	Studienbeginn MW (SD), N [Behandlung]	Studienende MW (SD)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD)	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle); MWD; p-Wert
	<i>Ophthalmologic distress</i>				
	25,6 (7,9), N = 112 [Rosi]	k. A.	0,7 (2,7)	k. A.; p = 0,013	
	27,9 (11,6), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	-2,44 (8,8)		
	<i>Total symptoms</i>				
	28,4 (21,4), N = 112 [Rosi]	k. A.	-1,15 (4,1)	7,59; p = 0,005	
	33,3 (23,8), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	-5,67 (17,0)	(adjustiert)	
	<i>Total distress</i>				
	29,0 (8,7), N = 112 [Rosi]	k. A.	-1,06 (3,7)	1,92; p = 0,03	
	31,3 (10,5), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	-2,81 (9,0)	(adjustiert)	
	<i>Perception of general health</i>				
	50,5 (21,0), N = 112 [Rosi]	52,7 (k. A.)	k. A.	-5,38; p = 0,047	
	46,3 (21,6), N = 104 [Insulin Glargin]	53,1 (k. A.)	k. A.	(adjustiert)	
	<i>Emotional well-being</i>				
	76,7 (18,4), N = 112 [Rosi]	k. A.	k. A.	k. A.	
74,1 (18,4), N = 104 [Insulin Glargin]	k. A.	k. A.			
[HRQOL]: <i>Health related quality of life</i> [k. A.]: keine Angaben [M]: Metformin [MW]: Mittelwerte [MWD]: Differenz des Mittelwertes [n. s.]: nicht signifikant [Rosi]: Rosi [SD]: <i>standard deviation</i> , Standardabweichung [SH]: Sulfonylharnstoff					

### 5.3.7 Therapiezufriedenheit

Daten zur Therapiezufriedenheit wurden in der Studie AVM 100264 zum Vergleich einer Therapie mit dem Kombipräparat Rosiglitazon / Metformin gegenüber einer Sulfonylharnstoff (Gliclazid/Glibenclamid)–Metformin-Therapie erhoben. Die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie wurde mithilfe des *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* – Status Version (DTSQs) und der Veränderungsversion (DTSQc) untersucht.

Tabelle 44 beschreibt die Charakteristika der Fragebögen, Tabelle 45 fasst die wichtigsten Kriterien zur Validität der verwendeten Fragebögen für die ausgewerteten Studien zusammen und Tabelle 46 zeigt die Studienergebnisse.

Tabelle 44: Allgemeine Beschreibung der in der Studie verwendeten Instrumente zur Behandlungszufriedenheit

<b>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Statusversion (DTSQs)<sup>a</sup></b>	
<b>Dimensionen (Subskalen)</b>	Behandlungszufriedenheit (6 Items) Hyperglykämieempfindung (1 Item) Hypoglykämieempfindung (1 Item)
<b>Instrument ist validiert</b>	ja [146]
<b>Antwortmöglichkeiten</b>	7-Punkte-Likert-Skala
<b>Verfügbare Scores</b>	Gesamt Scores für die Behandlungszufriedenheit; Item Scores für die Hyper- und Hypoglykämieempfindung
<b>Minimum Score</b>	Behandlungszufriedenheit: 0 Hyperglykämieempfindung: 0 Hypoglykämieempfindung: 0
<b>Maximum Score</b>	Behandlungszufriedenheit: 36 Hyperglykämieempfindung: 6 Hypoglykämieempfindung: 6
<b>Gewichtung für Scores</b>	nein
<b>Richtung der Skalen</b>	Behandlungszufriedenheit: höhere Werte bedeuten Verbesserung Hyper- und Hypoglykämieempfindung: niedrigere Werte bedeuten Verbesserung
<b>Minimal Important Difference (MID)</b>	nicht evaluiert
<b>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Veränderungsversion (DTSQc)<sup>a</sup></b>	
<b>Dimensionen (Subskalen)</b>	Behandlungszufriedenheit (6 Items) Hyperglykämieempfindung (1 Item) Hypoglykämieempfindung (1 Item)
<b>Instrument ist validiert</b>	ja
<b>Antwortmöglichkeiten</b>	7-Punkte-Likert-Skala
<b>Verfügbare Scores</b>	Gesamtscores für die Behandlungszufriedenheit; Item Scores für die Hyper- und Hypoglykämieempfindung
<b>Minimum Score</b>	Behandlungszufriedenheit: -18 Hyperglykämieempfindung: -3 Hypoglykämieempfindung: -3
<b>Maximum Score</b>	Behandlungszufriedenheit: 18 Hyperglykämieempfindung: 3 Hypoglykämieempfindung: 3
<b>Gewichtung für Scores</b>	nein
<b>Richtung der Skalen</b>	Behandlungszufriedenheit: positive Werte bedeuten Verbesserung, negative Werte bedeuten Verschlechterung, null keine Veränderung Hyper- und Hypoglykämieempfindung: negative Werte bedeuten Verbesserung, positive Werte bedeuten eine Verschlechterung, null keine Veränderung
<b>Minimal Important Difference (MID)</b>	nicht evaluiert

<sup>a</sup> Quelle: Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database (<http://www.proqolid.org/>)



Tabelle 45: Übersicht über die für die Bewertung der Studie wichtigen Kriterien zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit mittels DTSQ<sub>s+c</sub>

Studien Kriterium	Hamann (2008) <i>AVM 100264</i>
<b>Instrumente</b>	DTSQs DTSQc
<b>Instrument valide für Studienpopulation</b>	ja
<b>Gruppen zu Studienbeginn vergleichbar</b>	ja
<b>Richtung der Skalen laut Studie</b>	Gleiche Angaben wie in Tabelle 46.
<b>Standardscoreing</b>	Gleiche Angaben wie in Tabelle 46.
<b>Standardskalierung</b>	k. A.
<b>Umgang mit fehlenden Werten</b>	Es wurde kein ITT mit LOCF-Auswertung vorgenommen, was möglich gewesen wäre.
<b>Erhebung in gesamter Studienpopulation</b>	DTSQs: Ja, aber es wurden nur Patienten mit einem Basiswert und einem Wert aus der 52 Studienwoche in die Auswertung aufgenommen. DTSQc: Ja
<b>Fallzahlplanung für PROs</b>	k. A.
<b>MID / klinische Relevanz</b>	DTSQs: Eine statistisch signifikante Veränderung eines Scores wird als klinisch relevant betrachtet.
[DTSQ]: <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i> [DTSQs]: Statusversion des DTSQ [DTSQc]: Veränderungsversion des DTSQ [k. A.]: keine Angabe [LOCF]: <i>last observation carried forward</i> [MID]: <i>Minimal Important Difference</i>	

Tabelle 46: Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit

Studie	Instrument	Analysen	Werte vor Behandlungsbeginn MW (SD), N [Behandlung]	Ergebnisse zum Studienende MW (SD), N [Behandlung]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SE), N [Behandlung]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) MWD, KI, p-Wert
Studien mit Rosi						
2-fach-Therapie						
Rosi + Met vs. SH + Met						
Hamann (2008) <i>AVM</i> 100264	DTSQs	ANCOVA adjustiert für Behandlung, Geschlecht, BMI, Land, Geschlecht- BMI- Interaktion und Baselinewerte.	Behandlungszufriedenheit	Behandlungszufriedenheit	Behandlungszufriedenheit	Behandlungszufriedenheit
			27,3 (6,9), N = 198 [Rosi/M]	29,6 (5,7), N = 198 [Rosi/M]	2,1 (0,5), N = 198 [Rosi/M]	0,04; [-1,01; 1,09]
			28,1 (6,6), N = 198 [M/SH]	29,8 (5,7), N = 198 [M/SH]	2,1 (0,4), N = 198 [M/SH]	p = 0,937
			Hyperglykämieempfindung	Hyperglykämieempfindung	Hyperglykämieempfindung	Hyperglykämieempfindung
			2,5 (2,0), N = 198 [Rosi/M]	1,7 (1,8), N = 198 [Rosi/M]	-0,7 (0,1), N = 198 [Rosi/M]	-0,1; [-0,4; 0,2]
			2,6 (1,9), N = 197 [M/SH]	1,8 (1,7), N = 197 [M/SH]	-0,6 (0,1), N = 197 [M/SH]	p = 0,523
			Hypoglykämieempfindung	Hypoglykämieempfindung	Hypoglykämieempfindung	Hypoglykämieempfindung
			0,9 (1,4), N = 198 [Rosi/M]	0,8 (1,4), N = 198 [Rosi/M]	-0,2 (0,1), N = 198 [Rosi/M]	-0,6; [-0,9; -0,3]
	1,1 (1,6), N = 198 [M/SH]	1,5 (1,7), N = 198 [M/SH]	0,4 (0,1), N = 198 [M/SH]	p < 0,001		
	DTSQc	ANCOVA adjustiert für Behandlung, Geschlecht, BMI, Geschlecht- BMI- Interaktion und Land.	MW (SE), N [Behandlung]			
			Behandlungszufriedenheit			
			12,0 (0,4), N = 221 [Rosi/M]			
			12,8 (0,4), N = 210 [M/SH]			
			Hyperglykämieempfindung			
			-0,6 (0,1), N = 222 [Rosi/M]			
			-0,6 (0,1), N = 209 [M/SH]			
			Hypoglykämieempfindung			
			-0,8 (0,1), N = 222 [Rosi/M]			
			-0,5 (0,1), N = 208 [M/SH]			
Behandlungszufriedenheit						
-0,7; [-1,8; 0,3]						
p = 0,160						
Hyperglykämieempfindung						
0,05; [-0,30; 0,40]						
p = 0,767						
Hypoglykämieempfindung						
-0,30; [-0,62; 0,02]						
p = 0,063						
[ANCOVA]: Analyse der Kovarianz [BMI]: Body-Mass-Index [DTSQ]: <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i> [DTSQs]: Statusversion des DTSQ [DTSQc]: Veränderungsversion des DTSQ [KI]: Konfidenzintervall [M]: Metformin [MW]: Mittelwert [MWD]: Differenz der Mittelwerte [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>standard deviation</i> . Standardabweichung [SE]: <i>standard error</i> . Standardfehler [SH]: Sulfonylharnstoff <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht						

Für die Auswertung der Therapiezufriedenheit mit dem DTSQs wurden nur Patienten eingeschlossen, die einen Wert vor Behandlungsbeginn und einen Wert am Ende der Studie (52. Woche) aufwiesen. Dies entsprach ca. 85 % aller Patienten am Studienende (die damit in die Auswertung mit dem DTSQc eingegangen sind). Da allerdings im Verlauf der Studie für den DTSQs nach 4, 8, 12 und 18 Wochen eine Analyse vorgenommen wurde, hätte auch eine ITT-Analyse mit LOCF durchgeführt werden können. Da die Abbruchquote in beiden Gruppen ungefähr gleich groß war und keine Unterschiede zwischen den unerwünschten Ereignissen, die zu einem Abbruch führten, bestanden, ist wahrscheinlich nur von einer geringen Verzerrung zwischen den Behandlungsgruppen auszugehen. Ein Einfluss der Studienabbrüche auf die Ergebnisse innerhalb der Gruppen ist jedoch nicht auszuschließen.

Die Ergebnisse der Studie zeigten für den DTSQs, dass zu Studienbeginn die Zufriedenheit der Patienten mit der bis dahin erhaltenen Therapie und die Hypo- bzw. Hyperglykämieempfindung vergleichbar waren. Im Laufe der Studie nahm die Zufriedenheit der Patienten mit der Behandlung in beiden Gruppen in vergleichbarem Ausmaß zu und die Empfindung, dass die Blutzuckerspiegel unannehmbar hoch waren, nahm in beiden Behandlungsgruppen ab. Unter Rosiglitazon hatten weniger Patienten das Empfinden, dass ihr Blutzuckerspiegel unannehmbar niedrig war, während unter Sulfonylharnstoff die Empfindung unannehmbar niedriger Blutzuckerspiegel zunahm. Der Unterschied zwischen den Gruppen war bezüglich der Hypoglykämieempfindung statistisch signifikant. Damit spiegeln die Ergebnisse des DTSQs die der direkten Erhebung der Hypoglykämien wider (siehe Abschnitt 5.3.4.2).

Für den DTSQc, der auf einer einmaligen Befragung am Ende der Studie zur Behandlungszufriedenheit und der Hyper- und Hypoglykämieempfindung beruht, war das Risiko einer Verzerrung zwischen den Gruppen und innerhalb der Gruppen am geringsten, da von den Patienten, die bis zum Ende in der Studie verblieben, mit 95,3 % der Patienten unter Rosiglitazon und 90,4 % unter Sulfonylharnstoff ein hoher Anteil in die Auswertung des DTSQc einfluss. Die Patienten berichteten mit diesem Fragebogen ebenfalls über eine steigende Zufriedenheit mit der Behandlung im Vergleich zur Vorbehandlung, ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wurde nicht ermittelt. Die negativen Scores für die Hyper- und Hypoglykämieempfindung in beiden Behandlungsgruppen weisen darauf hin, dass die Hypo- und Hyperglykämieempfindung abnahm. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen wurde dabei nicht gefunden. Allerdings war die Abnahme in der Hypoglykämieempfindung auch in dieser Auswertung innerhalb der Rosiglitazongruppe tendenziell größer als in der Sulfonylharnstoffgruppe. Die Unterschiede zwischen den beiden Testverfahren für die Hypoglykämieempfindung könnten u. a. auf der höheren Anzahl an ausgewerteten Personen im DTSQc beruhen. Insgesamt zeigen die abweichenden Ergebnisse bezüglich der statistischen Signifikanz des Gruppenunterschieds, dass das Ergebnis nicht robust ist.

Zusammenfassend ergab die Studie keinen Hinweis auf einen Unterschied bezüglich der Behandlungszufriedenheit zwischen Rosiglitazon / Metformin und Sulfonylharnstoff / Metformin.

#### 5.4 Sensitivitätsanalysen

In den durchgeführten Meta-Analysen wurden bei einer sehr geringen Anzahl an eingeschlossenen Studien keine auffälligen Heterogenitäten ( $I^2$ -Wert  $\geq 50\%$ ) festgestellt. Entsprechend wurden keine weiteren Analysen durchgeführt.

#### 5.5 Subgruppenanalysen

Eigene Subgruppenanalysen bezüglich der in der Projektskizze vorgesehenen Merkmale wurden nicht vorgenommen, da keine entsprechenden Daten zur Verfügung standen. In der PROactive-Studie wurden prospektiv geplante Subgruppenanalysen durchgeführt, die im Ergebnisteil zu makrovaskulären Folgeerkrankungen ausführlich dargestellt wurden (siehe Abschnitt 5.3.1).

#### 5.6 Zusammenfassung

Insgesamt wurden 7 Studien für die Bewertung von Pioglitazon und 16 Studien für die Bewertung von Rosiglitazon identifiziert. In den eingeschlossenen Studien wurden die folgenden Therapieoptionen für Pioglitazon bzw. Rosiglitazon untersucht:

Pioglitazon	Rosiglitazon
<b>2-fach-Therapie mit Metformin</b> - vs. Metformin u. Sulfonylharnstoff - vs. Metformin u. Vildagliptin <b>3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff</b> - vs. Placebo, Metformin u. Sulfonylharnstoff <b>Kombination mit Humaninsulin</b> - vs. Humaninsulin in der Monotherapie <b>Verabreichung im Rahmen verschiedener Therapieansätze</b> - vs. Placebo mit verschiedenen Therapieansätzen (z. B. Metformin, Sulfonylharnstoff, Insulin, Diät) - vs. Glimepirid mit verschiedenen Therapieansätzen (Metformin und / oder Insulin)	<b>2-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff</b> - vs. Placebo u. Sulfonylharnstoff <b>2-fach-Therapie mit Metformin</b> - vs. Placebo u. Metformin - vs. Sulfonylharnstoff u. Metformin <b>3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff</b> - vs. Metformin u. Sulfonylharnstoff (mit / ohne Placebo) - vs. Insulin Glargin, Metformin u. Sulfonylharnstoff - vs. NPH-Insulin, Metformin u. Sulfonylharnstoff

Zu den Endpunkten Dialysenotwendigkeit und hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik standen in den eingeschlossenen Studien keine relevanten Daten zur Verfügung.

***Makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität***

In der PROactive-Studie, die eine Therapieoptimierung mit und ohne Pioglitazon miteinander vergleicht (Pioglitazon vs. Placebo bei Optimierung der blutzuckersenkenden Therapie in beiden Gruppen), konnte kein Vorteil einer Behandlung mit Pioglitazon gegenüber Placebo bei Patienten mit makrovaskulärer Vorschädigung in Bezug auf einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (inkl. stiller Myokardinfarkt), Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom, kardialer Intervention (inkl. koronarer Bypassoperation oder PCI), größeren Beinamputationen oder einer Bypassoperation bzw. Revaskularisierung im Bein identifiziert werden (*Hazard Ratio* 0,90 [95 %-KI 0,80; 1,02]). Auch für die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt.

Für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zur Therapie ohne Pioglitazon (*Hazard Ratio* 0,84 [95 %-KI 0,72; 0,98]). Die Effekte zugunsten von Pioglitazon zeigten sich auch für 3 von 4 weiteren Endpunkten, die Teilaspekte des kombinierten Endpunktes aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall abbildeten<sup>5</sup>. Für 2 dieser Endpunkte erreichte die Gruppendifferenz statistische Signifikanz. Für einen weiteren Teilaspekt, die kardiovaskuläre Mortalität, war mit einem *Hazard Ratio* von 0,94 (95 %-KI 0,74; 1,20) der Effekt geringer und nicht statistisch signifikant.

Für transiente ischämische Attacken und Todesursachen wie Myokardinfarkt, andere kardiale (z. B. Herzrhythmusstörungen), kardiovaskuläre (z. B. pulmonale Embolie), zerebrovaskuläre und nicht kardiovaskuläre Todesursachen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden.

Ein statistisch signifikanter Interaktionstest wies auf unterschiedliche Effekte von Pioglitazon in den Subgruppen von Patienten mit und ohne Schlaganfall hin. In einer Subgruppenanalyse fand sich für Patienten, die bereits einen Schlaganfall vor Beginn der Studie erlitten hatten, ein statistisch signifikanter Vorteil von Pioglitazon gegenüber Placebo für den Endpunkt Häufigkeit des Schlaganfalls (*Hazard Ratio* 0,53 [95 %-KI 0,33; 0,85]). Hinsichtlich kombinierter Endpunkte aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall bzw. kardiovaskulärer Mortalität und Schlaganfall wurde dieser Vorteil für Pioglitazon in dieser Subgruppe nicht gesondert nachgewiesen. Für Patienten, die bereits einen Myokardinfarkt erlitten hatten, ergab ein Interaktionstest keinen Hinweis darauf, dass sich die Effekte von Pioglitazon in diesen Subgruppen von denen in der Subgruppe der Patienten ohne Myokardinfarkt unterschieden.

---

<sup>5</sup> A.) Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI) + Schlaganfall; statistisch signifikanter Gruppenunterschied, B.) Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI) und C.) Tödlicher oder nicht tödlicher MI (exkl. stiller MI); statistisch signifikanter Gruppenunterschied.

Hinsichtlich einer Behandlung mittels Fotokoagulation zur Vermeidung von mikrovaskulären Folgeschäden (Erblindungen) durch eine diabetische Retinopathie oder eines diabetischen Makulaödems wurde zwischen der Pioglitazon- und der Placebogruppe kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden (*Hazard Ratio* 1,01 [95 %-KI 0,82; 1,25]).

In der PERISCOPE-Studie konnte für den Vergleich einer Behandlung mit Pioglitazon gegenüber einer Behandlung mit Glimepirid unter einer Therapieoptimierung mit / ohne Metformin und / oder Insulin für keinen der kombinierten Endpunkte zu kardiovaskulären Ereignissen bzw. keine der Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gezeigt werden. Allerdings waren die Ereignisraten mit Ausnahme der koronaren Revaskularisierung relativ gering. Für die koronare Revaskularisierung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Pioglitazon und einer mit Glimepirid (10,7 % vs. 11,0 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis).

Zum Einfluss einer Behandlung mit Glitazonen auf die Mortalität und auf mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen lassen sich mit Ausnahme der PROactive-Studie und mit Einschränkungen für kardiale Interventionen in der PERISCOPE-Studie keine Aussagen anhand der eingeschlossenen Studien treffen.

Zusammenfassend ergab sich somit ein Hinweis auf einen Vorteil einer Behandlung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung ohne Pioglitazon (bei Optimierung der blutzuckersenkenden Therapie in beiden Gruppen) bezüglich des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall sowie bezüglich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls für Patienten, die bereits einen Schlaganfall in der Anamnese aufwiesen. Diesem Hinweis auf einen Vorteil von Pioglitazon ist insbesondere der Hinweis auf einen größeren Schaden unter Pioglitazon bezüglich der Herzinsuffizienzen gegenüberzustellen.

### ***Krankenhausaufenthalte***

In keiner der eingeschlossenen Studien mit Pioglitazon und Rosiglitazon wurde für den patientenrelevanten Endpunkt Krankenhausaufenthalte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapieoptionen identifiziert, soweit die entsprechenden Informationen den Studienberichten bzw. Publikationen entnommen werden konnten.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Informationen kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer Glitazonbehandlung im Vergleich zu anderen Therapieoptionen hinsichtlich des Endpunktes Krankenhausaufenthalte.

***Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und Hypoglykämien*****Pioglitazon**

Der Vergleich von Pioglitazon und Placebo in der 3-fach-Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff ergab unter Pioglitazon eine erhöhte Hypoglykämierate (24,1 % vs. 7,1 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) bei stärkerer Blutzuckersenkung (MWD  $-1,18$  [95 %-KI  $-1,39$ ;  $-0,97$ ]). Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien traten nicht auf. Damit ergab sich kein Vorteil für eine der Therapieoptionen.

Im Vergleich zu Sulfonylharnstoff (in der 2-fach-Therapie mit Metformin) traten unter Pioglitazon in 2 Studien weniger Hypoglykämien auf (2,2 % vs. 11,5 % bzw. 0,9 % vs. 33 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Das Ausmaß der Blutzuckersenkung unterschied sich nicht zwischen den beiden Behandlungsoptionen. Diese Daten zeigen einen Vorteil für Pioglitazon. Für schwere / schwerwiegende Hypoglykämien konnte keine Aussage getroffen werden.

Für den Vergleich von Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin zeigte sich kein Unterschied im Ausmaß der Blutzuckersenkung zwischen den beiden Behandlungsoptionen. Hypoglykämien traten in nur einem Einzelfall unter Vildagliptin auf. Ein Vorteil einer der Behandlungsoptionen kann aus diesen Daten nicht abgeleitet werden.

Die PROactive-Studie, die eine Therapieoptimierung mit Pioglitazon mit einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon vergleicht, zeigte in der Behandlungsgruppe mit Pioglitazon ein verstärktes Auftreten von Hypoglykämien (28,3 % vs. 20,2 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) bei einer stärkeren Blutzuckersenkung (MWD  $-0,53$  [95 %-KI  $-0,61$ ;  $-0,45$ ]). Die Rate der schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien war zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Damit ergab sich kein Vorteil für eine der untersuchten Behandlungen.

In der PERISCOPE-Studie traten unter einer Behandlung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung mit Glimepirid (unter Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin in beiden Gruppen) schwere Hypoglykämien seltener auf (0,4 % vs. 2,9 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) und die Gesamtrate der Hypoglykämien war geringer (15,2 % vs. 37 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) bei einer gleichzeitig stärkeren Blutzuckersenkung (MWD  $-0,41$  [95 %-KI  $-0,61$ ;  $-0,22$ ]). Die Ergebnisse zeigen einen Vorteil für Pioglitazon.

**Rosiglitazon**

Der Vergleich von Rosiglitazon und Placebo in der 2-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff bzw. Metformin zeigte bei vergleichbar niedrigen Hypoglykämieraten eine stärkere Blutzuckersenkung unter Rosiglitazon (im Vergleich zu Sulfonylharnstoff: MWD  $-0,74$  [95 %-KI  $-1,15$ ;  $-0,33$ ]; im Vergleich zu Metformin: Rosiglitazon 4 mg: MWD  $-1,01$  [95 %-

KI  $-1,28$ ;  $-0,73$ ], Rosiglitazon 8 mg: WMD  $-1,07$  [95 %-KI  $-1,40$ ;  $-0,75$ ]). Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien traten nicht auf. Aus diesen Daten kann mit Einschränkungen ein Vorteil von Rosiglitazon abgeleitet werden.

Die Hypoglykämieraten unter einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff waren im Vergleich zu Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff in 2 Studien erhöht, gleichzeitig wurde unter der 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon der Blutzucker stärker gesenkt. Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien traten nicht auf bzw. waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Ein Vorteil einer der Therapieoptionen ergab sich damit nicht.

Im Vergleich von Rosiglitazon / Metformin mit Sulfonylharnstoff / Metformin war die Rate schwerer Hypoglykämien in 1 Studie statistisch signifikant unterschiedlich (0,3 % vs. 3,3 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) und die Gesamtrate aller Hypoglykämien in 3 Studien unter Rosiglitazon / Metformin bei vergleichbarer Blutzuckersenkung geringer. Die Ergebnisse zeigen einen Vorteil für Rosiglitazon.

Aus den Studien zur 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff ergab sich wegen des offenen Studiendesigns und der damit verbundenen hohen Ergebnisunsicherheit bei der Erfassung von Hypoglykämien kein hinreichend ergebnissicherer Anhaltspunkt für einen Unterschied in der Hypoglykämierate zwischen Rosiglitazon und Insulin Glargin. Im Vergleich zu NPH-Insulin / Metformin / Sulfonylharnstoff wurde ebenfalls kein Unterschied in der Hypoglykämierate beobachtet. Zu schweren / schwerwiegenden Hypoglykämien konnte aufgrund der geringen Ereignisraten keine Aussage getroffen werden. Für die Gesamtrate der Hypoglykämien und schwerwiegenden Hypoglykämien ergab sich damit kein Vorteil einer der Therapieoptionen.

Für nächtliche Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert von  $< 70$  mg/dL ergab sich für den Vergleich einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff eine geringere Rate dieser Hypoglykämien (10,7 % vs. 27,6 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) bei einer vergleichbaren Blutzuckersenkung. Daraus lässt sich ein Vorteil für Rosiglitazon ableiten.



### ***Unerwünschte Ereignisse***

Unter Pioglitazon wurde für keine der untersuchten Therapieoptionen hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten statistisch signifikant häufiger unter einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin als unter Vildagliptin / Metformin auf (8,9 % vs. 4,1 % Patienten mit mindestens 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis).

Die Auswertung für Rosiglitazon ergab für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse keinen signifikanten Unterschied zwischen den untersuchten Therapieoptionen.

In den placebokontrollierten Studien mit Rosiglitazon in der 2-fach- oder 3-fach-Therapie wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse beobachtet.

In den aktivkontrollierten Studien zur 2-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin wurde in 1 Studie eine statistisch signifikant höhere Rate von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse in der Rosiglitazon- / Metformin-Gruppe beobachtet (1,3 % vs. 5,7 % Patienten mit Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse). In 2 längeren Studien mit höheren Patientenzahlen trat jedoch kein Unterschied bezüglich der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf, sodass insgesamt von vergleichbaren Raten dieser Ereignisse unter Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff – jeweils in Kombination mit Metformin – ausgegangen wird.

In der Meta-Analyse zweier Studien mit dem Vergleich einer 3-fach-Therapie aus Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff mit einer 3-fach-Therapie aus Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff wurde ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko eines Studienabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter Rosiglitazon identifiziert (relatives Risiko 4,7; [95 %-KI 1,23; 17,92]). Auch im Vergleich zu NPH-Insulin war die Abbruchrate innerhalb eines Jahres unter Rosiglitazon höher, der Unterschied erreichte aber keine statistische Signifikanz (4 Patienten [7 %] vs. 0 Patienten). Die Aussagekraft dieser Daten ist durch das offene Design der Studien eingeschränkt.

Zusammenfassend ergab sich aus diesen Informationen ein Hinweis auf einen Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Vildagliptin / Metformin hinsichtlich des Auftretens von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Für alle weiteren Therapievergleiche mit Pioglitazon zeigte sich kein Vor- oder Nachteil hinsichtlich unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und von Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Auch für Rosiglitazon zeigte sich mit einer Ausnahme für alle Therapievergleiche kein Vor- oder Nachteil bezüglich

der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Bei der Ausnahme handelt es sich um den Vergleich Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff, aus dem sich ein Nachteil für Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen unter Rosiglitazontherapie ergab.

### **Ödeme**

Ödeme traten als unerwünschtes Ereignis unter Pioglitazon in der 2-fach-Kombination mit Metformin im Vergleich zu Metformin / Sulfonylharnstoff (7,6 % vs. 3,5 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) und in der PROactive-Studie unter einer optimierten antidiabetischen Therapie im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon (27,3 % vs. 15,9 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) statistisch signifikant häufiger auf als in den Kontrollgruppen. In der PERISCOPE-Studie traten periphere Ödeme statistisch signifikant häufiger unter Pioglitazon als unter der Vergleichsbehandlung mit Glimepirid auf (17,8 % vs. 11,0 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Die Gesamtrate der Ödeme zwischen den Therapiegruppen in der PERISCOPE-Studie war hingegen nicht statistisch signifikant unterschiedlich bei einer numerisch höheren Ereignisrate bei Patienten, die mit Pioglitazon behandelt wurden (18,9 % vs. 13,6 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Periphere Ödeme traten auch in der Kombination von Pioglitazon und Humaninsulin 70/30 im Vergleich zu einer Monotherapie mit Humaninsulin 70/30 (19 [63,3 %] vs. 0 [0 %] Patienten mit mindestens 1 Ereignis) statistisch signifikant häufiger auf. Im Vergleich zwischen einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff und einer Behandlung mit Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff wurden in beiden Gruppen gleich viele periphere Ödeme registriert, wobei die Anzahl insgesamt nur sehr klein war. Auch für den Vergleich zwischen einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin vs. eine Behandlung mit Vildagliptin / Metformin wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Rate peripherer Ödeme festgestellt.

In der PROactive-Studie wurden außerdem Studienabbrüche aufgrund von Ödemen unter einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon statistisch signifikant häufiger beobachtet als unter einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon (2,7 % vs. 0,8 % Patienten). In den anderen Studien wurden nur vereinzelt Studienabbrüche aufgrund von Ödemen registriert. Weiterhin war in den eingeschlossenen Studien die Rate schwerwiegender Ödeme relativ niedrig bzw. es traten keine schwerwiegenden Ödeme auf und in keiner der Studien wurden in den Behandlungsarmen statistisch signifikante Unterschiede beobachtet.

In den Studien mit Rosiglitazon war in allen placebokontrollierten Studien die Rate der Ödeme in der 2-fach-Kombination mit Metformin oder Sulfonylharnstoff und in der 3-fach-Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff unter Rosiglitazon höher als unter Placebo. Die Anzahl der Ödeme stieg dabei mit der Rosiglitazondosis an. Der Unterschied zwischen den Gruppen erreichte in 1 von 4 Studien zur 2-fach-Therapie sowie in einer Meta-

Analyse der Studien zu Rosiglitazon / Metformin (8 mg) im Vergleich zu Placebo / Metformin (relatives Risiko 2,97 [95 %-KI 1,13; 7,83]) und in beiden Studien zur 3-fach-Therapie statistische Signifikanz. Auch in den aktivkontrollierten Studien war die Rate der Ödeme unter Rosiglitazon in der 2-fach-Kombination mit Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff und Metformin und in der 3-fach-Kombination mit Sulfonylharnstoff und Metformin gegenüber Insulin Glargin bzw. NPH-Insulin (in Kombination mit Sulfonylharnstoff und Metformin) höher. Der Gruppenunterschied war für die 2-fach-Therapie (5,9 % vs. 2,2 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) und für die 3-fach-Therapie (12,5 % vs. 0 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) jeweils in 1 von 2 Studien, für die Daten zu Ödemen zur Verfügung standen, statistisch signifikant. Mit Ausnahme der Studie 49653/137, mit einem schwerwiegenden Ödem unter Rosiglitazonbehandlung, traten unter Rosiglitazon keine schwerwiegenden Ödeme auf bzw. es wurden keine Daten zu Ödemen berichtet. Studienabbrüche aufgrund von Ödemen wurden in der 2-fach-Therapie mit Metformin und in der 3-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin berichtet, wobei kein statistisch signifikanter Unterschied zu den jeweiligen Vergleichsgruppen bestand.

Zusammenfassend ergab sich aus diesen Ergebnissen ein Hinweis auf einen Nachteil für eine Behandlung mit Pioglitazon für (periphere) Ödeme als unerwünschte Ereignisse a.) in Kombination mit Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin, b.) in Kombination mit Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30, c.) im Rahmen einer Therapieoptimierung im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon und d.) im Vergleich zu einer Behandlung mit Glimperid bei gleichzeitiger Therapieoptimierung. Für eine Behandlung in der 2-fach-Therapie mit Pioglitazon / Metformin vs. eine 2-fach-Therapie mit Vildagliptin / Metformin konnte kein Vor- oder Nachteil einer Therapieoption hinsichtlich des Auftretens von peripheren Ödemen gezeigt werden. In der 3-fach-Therapie mit Pioglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff konnte für das unerwünschte Ereignis periphere Ödeme bei sehr kleinen Ereignisraten keine abschließende Bewertung hinsichtlich eines Vor- oder Nachteils einer der Therapieoptionen getroffen werden. Zusätzlich ergab sich aus den vorliegenden Informationen ein Hinweis auf einen Nachteil für eine Behandlung mit Pioglitazon im Rahmen einer Therapieoptimierung im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon bezüglich eines Studienabbruches aufgrund von Ödemen. Für die Rate schwerwiegender unerwünschter Ödeme ergab sich für diesen Therapievergleich kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil. Für alle weiteren Therapieansätze mit Pioglitazon ließ sich aufgrund der geringen Ereignisraten keine abschließende Aussage über eine Über- oder Unterlegenheit einer der Therapieoptionen hinsichtlich der Häufigkeit von durch Ödeme verursachten Studienabbrüchen oder der Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ödeme treffen.

Für eine Behandlung mit Rosiglitazon 8 mg in der 2-fach-Therapie mit Metformin im Vergleich zu Placebo / Metformin und in der 3-fach-Therapie mit Metformin / Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff ist ein Nachteil hinsichtlich der Gesamtrate von Ödemen als unerwünschtes Ereignis belegt. Für den

Vergleich von Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin und den Vergleich von Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff lag ein entsprechender Hinweis auf einen Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon vor. Keine Aussage über einen Vor- oder Nachteil bezüglich der Häufigkeit von Ödemen ließ sich aufgrund der geringen Ereignisraten für den Vergleich von Rosiglitazon mit NPH-Insulin jeweils in Kombination mit Metformin / Sulfonylharnstoff treffen. Zum Auftreten von schwerwiegenden Ödemen und Studienabbrüchen aufgrund von Ödemen konnte aufgrund der geringen Ereignisraten keine Aussage über Vor- oder Nachteile einer Behandlung mit Rosiglitazon getroffen werden.

### ***Körpergewicht und BMI***

#### **Pioglitazon**

Eine Behandlung mit Pioglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff war im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff mit einer statistisch signifikant höheren Gewichts- bzw. BMI-Zunahme verbunden. Der Gruppenunterschied betrug im Mittel 4,1 kg ( $1,5 \text{ kg/m}^2$ ). Für die Kombination von Pioglitazon und Humaninsulin 70/30 wurde im Vergleich mit der Insulinmonotherapie kein Unterschied in der Gewichts- bzw. BMI-Zunahme ermittelt. In einer aktivkontrollierten Studie wurde über 2 Jahre unter Pioglitazon / Metformin im Vergleich zu Gliclazid / Metformin eine statistisch signifikant größere Gewichtszunahme mit einem mittleren Gruppenunterschied von 1,3 kg gemessen. Für den Vergleich von Pioglitazon / Metformin vs. Glimepirid / Metformin über 6 Monate bei einem offenen Studiendesign wurde hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gewichtszunahme ermittelt. Unter einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin wurde eine statistisch signifikant größere Gewichtszunahme unter Pioglitazon gemessen. Der mittlere Gruppenunterschied betrug 2,4 kg innerhalb 1 Jahres. Unter einer optimierten antidiabetischen Therapie mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon wurde über 34,5 Monate ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied beobachtet, unter Pioglitazon war die Gewichtszunahme bzw. der BMI-Anstieg um 4,4 kg bzw.  $1,5 \text{ kg/m}^2$  höher. Für den Vergleich einer Behandlung mit Pioglitazon mit einer Behandlung mit Glimepirid unter einer begleitenden Therapieoptimierung wurde über 18 Monate eine um 1,3 kg höhere Gewichtszunahme unter Pioglitazon gemessen. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant.

#### **Rosiglitazon**

Unter der 2-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin bzw. Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff und in der 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff stieg das Körpergewicht innerhalb von 6 Monaten im Vergleich zu den Placebogruppen statistisch signifikant an. In der Meta-Analyse wurde für den Vergleich Rosiglitazon / Metformin ein dosisabhängiger mittlerer Gruppenunterschied von 1,7 kg (4 mg Rosiglitazon) bzw. 3,3 kg (8 mg Rosiglitazon) ermittelt. Für Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff (Dosierung 4 bis 8 mg

Rosiglitazon) betrug der Gruppenunterschied 2,6 kg und in der 3-fach-Therapie 3 kg (4 mg Rosiglitazon) bzw. 5 kg (8 mg Rosiglitazon).

Die Ergebnisse einer 3-fach-Therapie mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin wurden auch in 2 Studien mit einem offenen Design bestätigt. Im Vergleich zu einer 2-fach-Therapie mit Sulfonylharnstoff / Metformin wurde ein mittlerer Gruppenunterschied im BMI von 0,7 kg/m<sup>2</sup> über 24 bzw. 35 Wochen festgestellt. Wurden ergänzend in der 2-fach Therapie mit Sulfonylharnstoff / Metformin auch sportliche Übungen durchgeführt, betrug der mittlere Gruppenunterschied 1,1 kg/m<sup>2</sup>.

In den aktivkontrollierten Studien zum Vergleich Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin waren die Ergebnisse inkonsistent. Über 24 Wochen (Garber 2006) nahmen die Patienten unter Glibenclamid im Vergleich zu Rosiglitazon statistisch signifikant stärker an Gewicht zu (Gruppenunterschied 1,5 kg), während in einer 32-Wochen-Studie (Bakris 2006) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen gemessen wurde. In Vergleich Rosiglitazon vs. Gliclazid zeigte sich in 24 Wochen für den BMI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Im Gegensatz dazu war die Gewichtszunahme nach 52 Wochen (AVM 100264) statistisch signifikant höher unter Rosiglitazon im Vergleich zu einer Behandlung mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid / Gliclazid (im Mittel 1,1 kg bzw. 0,5 kg/m<sup>2</sup>).

Für die 3-fach-Kombination aus Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff wurde im Vergleich zu einer Kombination aus Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff in einer Studie über 6 Monate ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied von 1,3 kg ermittelt. Dabei zeigte sich eine größere Gewichtszunahme unter Rosiglitazon. Für eine weitere Studie wurde keine adäquate Auswertung durchgeführt, die eine Beurteilung erlaubt. Für den Vergleich mit NPH-Insulin wurde in der 3-fach-Kombination über 52 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied im BMI zwischen den Gruppen ermittelt.

Zusammenfassend ergab sich für Pioglitazon ein Hinweis auf eine größere Gewichtszunahme für die folgenden Therapievergleiche: a.) Pioglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff, b.) Pioglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin, c.) Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin und d.) für eine Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon. Für den Vergleich Pioglitazon / Humaninsulin 70/30 gegenüber einer Monotherapie mit Humaninsulin 70/30 ergab sich kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für Rosiglitazon ergaben sich Hinweise auf eine größere Gewichtszunahme für die folgenden Therapievergleiche: a.) Rosiglitazon / Metformin bzw. Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Metformin bzw. Placebo / Sulfonylharnstoff, b.) Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Metformin / Sulfonylharnstoff (mit / ohne Placebo) bzw. Metformin / Sulfonylharnstoff mit ergänzenden sportlichen Übungen und c.) Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff. Für den Vergleich

Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. NPH-Insulin / Metformin / Sulfonylharnstoff zeigte sich kein Gruppenunterschied hinsichtlich einer Veränderung im BMI. Keine Aussage aufgrund der inkonsistenten Studienergebnisse ließ sich für die Gewichtszunahme im Vergleich Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin treffen.

### ***Kardiale Ereignisse***

Unter einer 2-fach-Therapie mit Pioglitazon und Metformin (AD-4833/EC410) traten über eine Studiendauer von 2 Jahren im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Gliclazid und Metformin statistisch signifikant häufiger kardiale unerwünschte Ereignisse auf (bei 7,9 % vs. 3,8 % der Patienten). Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war die Rate der Patienten mit kardialen Ereignissen in der Pioglitazongruppe mit 3,8 % ebenfalls höher als in der Gliclazidgruppe (1,3 %) und statistisch signifikant unterschiedlich. Eine Herzinsuffizienz trat bei 1,6 % der Patienten unter Pioglitazon- und 0,6 % der Patienten unter Gliclazidbehandlung auf; der Unterschied zwischen den Gruppen war bei geringen Ereignisraten aber nicht statistisch signifikant. In einer offenen Studie über 6 Monate (Umpierrez 2006) wurden dagegen bei geringen Ereignisraten keine Unterschiede in der Rate kardialer (schwerwiegender) Ereignisse im Vergleich zwischen Pioglitazon und Glimepirid festgestellt. Für eine Bewertung sind hier die Ergebnisse der doppelblinden Studie mit einer längeren Laufzeit und höheren Ereignisraten relevant.

Kein Gruppenunterschied in der Rate kardialer unerwünschter Ereignisse zeigte sich für den Vergleich Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin. Die Rate schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse konnte nicht aufgeschlüsselt werden, da die Darstellung in der Studie nicht auf der Ebene der System-Organ-Klasse (nach dem MedDRA-System) erfolgte. Herzinsuffizienzen als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten nicht auf.

In der PROactive-Studie (Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon) und der PERISCOPE-Studie (Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung mit Glimepirid) wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Rate kardialer (schwerwiegender) Ereignisse identifiziert. Für das Auftreten einer Herzinsuffizienz als unerwünschtes Ereignis ergab sich für die Patienten unter Pioglitazontherapie in der PROactive-Studie eine statistisch signifikant höhere Rate schwerwiegender (5,7 % vs. 4,1 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) und nicht schwerwiegender Herzinsuffizienzen (6,4 % vs. 4,3 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Die Rate der tödlichen Herzinsuffizienzen war zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich (1,0 % vs. 0,8 % Patienten). In der PERISCOPE-Studie traten mit jeweils 5 schwerwiegenden Herzinsuffizienzen gleich viele Ereignisse unter Pioglitazon bzw. Glimepirid auf.

Für die weiteren eingeschlossenen Pioglitazonstudien war eine Bewertung aufgrund fehlender Daten bzw. sehr kleiner Ereignisraten nicht möglich.

Unter der Kombinationstherapie aus Rosiglitazon / Metformin vs. eine Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff / Metformin (Bakris 2006 und AVM 100264) wurde hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt. Die numerisch höhere Anzahl kardialer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoff / Metformin in der Studie von Bakris 2006 wurde in der Studie AVM 100264 nicht bestätigt. Die Rate der Herzinsuffizienzen war in beiden Studien zu gering, um eine Bewertung durchzuführen.

Da für alle weiteren eingeschlossenen Rosiglitazonstudien keine Daten zu kardialen (schwerwiegenden) Ereignissen, basierend auf einer MedDRA-Kodierung („*cardiac disorders*“), vorlagen, konnte für diese Studien keine Bewertung vorgenommen werden.

Zusammenfassend ergab sich ein Hinweis auf einen Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff / Metformin für unerwünschte (schwerwiegende) kardiale Ereignisse. Für das unerwünschte Ereignis Herzinsuffizienz können aufgrund der geringen Ereignisraten keine Aussagen zu einem Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin oder Sulfonylharnstoff / Metformin getroffen werden. Kein Vor- oder Nachteil zeigte sich hinsichtlich kardialer unerwünschter Ereignisse für den Vergleich Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin. Zu schwerwiegenden kardialen unerwünschten Ereignissen konnte keine Bewertung vorgenommen werden. Für den Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon ergaben sich keine Hinweise auf einen Vor- oder Nachteil einer der Behandlungsoptionen hinsichtlich unerwünschter kardialer (schwerwiegender) Ereignisse. Für das unerwünschte Ereignis (schwerwiegende) Herzinsuffizienz ergab sich für diese Therapieoption ein Hinweis auf einen Nachteil. Kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon ergab sich für tödliche Herzinsuffizienzen.

Für den Vergleich einer Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin ergab sich kein Hinweis auf den Vor- oder Nachteil einer Behandlung hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) Ereignisse. Für das unerwünschte Ereignis Herzinsuffizienz können aufgrund der geringen Ereignisraten keine Aussagen zu einem Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin oder Sulfonylharnstoff / Metformin getroffen werden.

Für alle übrigen Therapieoptionen mit Pioglitazon und Rosiglitazon kann aufgrund fehlender Daten oder geringer Ereignisraten keine Aussage über einen Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Glitazonen hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) Ereignisse und Herzinsuffizienzen getroffen werden.

### ***Frakturen***

In der PROactive-Studie traten bei Frauen unter einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon statistisch signifikant häufiger Frakturen auf als unter einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon (5,1 % vs. 2,5 % Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis). Eine Auswertung zur Häufigkeit von Frakturen bei Männern lag nicht vor. In der PERISCOPE-Studie traten Frakturen nur unter Pioglitazon auf und nicht unter Glimepirid (3,0 % vs. 0 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis). Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant.

Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Nachteil für eine Behandlung mit Pioglitazon hinsichtlich des unerwünschten Ereignisses Frakturen im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon (nur bei Frauen) und für eine Behandlung mit Pioglitazon gegenüber einer Behandlung mit Glimepirid bei gleichzeitiger Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Über 6 Monate traten in der Behandlung mit Pioglitazon und Metformin im Vergleich zur Behandlung mit Glimepirid und Metformin keine Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Gruppen bereits zu Beginn der Studie als relativ gut eingestuft.

Im Vergleich zwischen einer Therapie mit Rosiglitazon und einer mit Insulin Glargin, jeweils in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff, wiesen die Patienten der Insulin Glargin-Gruppe zu Studienbeginn eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität auf. Im Verlauf der 6-Monats-Studie wurde unter Insulin Glargin eine höhere Zunahme der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei schlechteren Ausgangswerten erzielt als unter Rosiglitazon.

Aufgrund des offenen Studiendesigns und des damit hohen Verzerrungspotenzials für subjektive Endpunkte wie gesundheitsbezogene Lebensqualität und aufgrund der mangelhaften Darstellung der Ergebnisse in den Publikationen lässt sich zusammenfassend aus den Ergebnissen keine Aussage über den Vor- oder Nachteil einer der Therapieoptionen ableiten.

### ***Therapiezufriedenheit***

Für die Behandlung mit einem Kombinationspräparat aus Rosiglitazon und Metformin über 52 Wochen im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff / Metformin wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Therapiezufriedenheit festgestellt (MWD 0,04 [95 %-KI -1,01; 1,09]). Aus diesem Ergebnis ergibt sich somit kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin als Kombinationspräparat



gegenüber einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff / Metformin hinsichtlich der Therapiezufriedenheit.

Die folgende Tabelle 47 gibt einen Überblick über die Schlussfolgerungen, die aus den vorliegenden Daten gezogen wurden. Veränderungen im HbA1c als Maß der Blutzuckersenkung werden nicht separat dargestellt, sie dienen nur als Hilfsmaß zur Bewertung der Hypoglykämien und repräsentieren keinen patientenrelevanten Endpunkt.

Tabelle 47: Landkarte der Beleglage für Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

Therapieschema  Zielgröße		Pio vs. Plac 3-fach-Therapie	Pio vs. SH 2-fach-Therapie	Pio vs. Vilda 2-fach-Therapie	Pio + Humaninsulin <sup>a</sup> vs. Humaninsulin <sup>a</sup>	Therapieoptimierung mit Pio vs. Therapieoptimierung ohne Pio	Therapieoptimierung mit Pio vs. Therapieoptimierung mit Glim	Rosi vs. Plac 2-fach-Therapie	3-fach-Therapie	Rosi vs. SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Insulin Glargin 3-fach-Therapie	Rosi vs. NPH-Insulin 3-fach-Therapie
Gesamtmortalität		?	?	?	–	↔	?	?	?	?	–	–
Kardiale	Morbidität (Endpunkt)	–	–	–	–	↔ <sup>b</sup>	? <sup>c</sup> ↔ <sup>d</sup>	–	–	–	–	–
	Mortalität	?	?	?	–	↔	?	?	?	?	–	–
Zerebrale	Morbidität (Endpunkt)	–	–	–	–	↔ <sup>b</sup> (Pio+) <sup>e</sup>	? <sup>c</sup>	–	–	–	–	–
	Mortalität	?	?	?	–	↔	?	?	?	?	–	–
Gefäßbedingte nichtkardiale / nichtzerebrale	Morbidität (Endpunkt) Revaskularisierung oder Bypassoperation im Bein	–	–	–	–	↔	?	–	–	–	–	–
	Mortalität	–	–	?	–	–	?	–	–	–	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

<div>Therapieschema</div> <div>Zielgröße</div>	Pio vs. Plac 3-fach-Therapie	Pio vs. SH 2-fach-Therapie	Pio vs. Vilda 2-fach-Therapie	Pio + Humaninsulin vs. Humaninsulin <sup>a</sup>	Therapieoptimierung mit Pio vs. Therapieoptimierung ohne Pio	Therapieoptimierung mit Pio vs. Therapieoptimierung mit Glim	Rosi vs. Plac 2-fach-Therapie	3-fach-Therapie	Rosi vs. SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Insulin Glargin 3-fach-Therapie	Rosi vs. NPH-Insulin 3-fach-Therapie
Kombinierter Endpunkt aus Gesamt mortalität , nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall	-	-	-	-	(Pio+)	-	-	-	-	-	-
Erblindung (Retinale Fotokoagulation)	-	-	-	-	↔	-	-	-	-	-	-
Dialysenotwendigkeit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amputationen (Majoramputationen)	-	-	-	-	↔	-	-	-	-	-	-
Krankenhausaufenthalte, generell	?	?	-	-	↔	?	?	?	?	-	?
Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

Therapieschema												
		Pio vs. Plac 3-fach-Therapie	Pio vs. SH 2-fach-Therapie	Pio vs. Vilda 2-fach-Therapie	Pio + Humaninsulin <sup>a</sup> vs. Humaninsulin <sup>a</sup>	Therapieoptimierung mit Pio vs. Therapieoptimierung ohne Pio	Therapieoptimierung mit Pio vs. Therapieoptimierung mit Glim	Rosi vs. Plac 2-fach-Therapie	3-fach-Therapie	Rosi vs. SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Insulin Glargin 3-fach-Therapie	Rosi vs. NPH-Insulin 3-fach-Therapie
Zielgröße												
Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung des BZ		↔	Pio+ <sup>f</sup>	?	–	↔	(Pio+)	((Rosi+))	↔	Rosi+	(Rosi+) <sup>g</sup>	?
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	↔	↔	↔	–	↔	↔	↔	↔	↔	–	?
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	↔	↔	(Pio –)	–	↔	↔	↔	↔	↔	↔	–
	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	↔	↔	↔	–	↔	↔	↔	↔	↔	(Rosi–) <sup>h</sup>	?
	Gesamtrate Ödeme	? <sup>i</sup>	(Pio–)	↔ <sup>i</sup>	(Pio–) <sup>i</sup>	(Pio–)	(Pio–) <sup>i</sup>	Rosi– 8 mg	Rosi–	(Rosi–)	(Rosi–) <sup>i</sup>	? <sup>i</sup>
	Schwerwiegende Ödeme	?	?	?	?	↔	?	?	?	?	–	–
	Studienabbruch wegen Ödemen	?	?	?	?	(Pio–)	?	?	?	?	?	–

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

Therapieschema												
Zielgröße		Pio vs. Plac 3-fach-Therapie	Pio vs. SH 2-fach-Therapie	Pio vs. Vilda 2-fach-Therapie	Pio + Humaninsulin <sup>a</sup> vs. Humaninsulin	Therapieoptimierung mit Pio vs. Therapieoptimierung ohne Pio	Therapieoptimierung mit Pio vs. Therapieoptimierung mit Glim	Rosi vs. Plac 2-fach-Therapie	3-fach-Therapie	Rosi vs. SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Insulin Glargin 3-fach-Therapie	Rosi vs. NPH-Insulin 3-fach-Therapie
		(Pio-)	(Pio-)	(Pio-)	↔	(Pio-)	(Pio-)	(Rosi-) <sup>j</sup>	(Rosi-) <sup>jk</sup>	?	(Rosi-)	↔
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Körpergewicht / BMI	(Pio-)	(Pio-)	(Pio-)	↔	(Pio-)	(Pio-)	(Rosi-) <sup>j</sup>	(Rosi-) <sup>jk</sup>	?	(Rosi-)	↔
	Kardiale Ereignisse	-	(Pio-)	↔	-	↔	↔	-	-	↔	-	-
	Schwerwiegende kardiale Ereignisse	?	(Pio-)	?	-	↔	↔	-	-	↔	-	?
	Herzinsuffizienz											
	tödliche	?	?	?	?	↔	?	-	-	?	-	-
	schwerwiegende	?	?	?	?	(Pio-)	?	-	-	?	-	-
	nicht schwerwiegende	?	?	?	?	(Pio-)	?	-	-	?	-	-
	Frakturen	-	-	-	-	(Pio-) Frauen	(Pio-)	-	-	-	-	-
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	-	?	-	-	-	-	-	-	-	?	-
	Therapiezufriedenheit	-	-	-	-	-	-	-	-	↔	-	-

(Fortsetzung)

Tabelle 47 (Fortsetzung): Landkarte der Beleglage für Glitazone bei Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus in Bezug auf die präspezifizierten patientenrelevanten Zielgrößen

–: Keine Daten vorhanden

↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen

((Pio/Rosi+)): Eingeschränkter Hinweis auf einen Vorteil von Pioglitazon bzw. Rosiglitazon

(Pio/Rosi+): Hinweis auf einen Vorteil von Pioglitazon bzw. Rosiglitazon

(Pio/Rosi–): Hinweis auf einen Nachteil von Pioglitazon bzw. Rosiglitazon

Pio/Rosi+: Beleg eines Vorteils für Pioglitazon bzw. Rosiglitazon

Pio/Rosi–: Beleg eines Nachteils für Pioglitazon bzw. Rosiglitazon

?: Ergebnisse unklar aufgrund unzureichender Datenlage: 1. Studie nicht angelegt, um Ergebnisse zu der entsprechenden Zielgröße zu ermitteln, daher zu geringe Ereignisraten, 2. unzureichende Auswertung/Darstellung der Studienergebnisse, 3. inkonsistente Studienergebnisse

[BMI]: Body-Mass-Index [BZ]: Blutzucker [Glim]: Glimepirid [Met]: Metformin [MI]: Myokardinfarkt [NPH]: Neutrales Protamin Hagedorn [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff

<sup>a</sup> Patienten mit chronischer Nierenerkrankung.

<sup>b</sup> Primärer Endpunkt: Kein statistisch signifikanter Unterschied; statistisch signifikante Unterschiede in 3 von 5 weiteren kombinierten Endpunkten.

<sup>c</sup> Es wurden verschiedene kombinierte Endpunkte ausgewertet, die aufgrund geringer Ereignisraten keine Aussage hinsichtlich des Nutzens oder Schadens einer Behandlung mit Pioglitazon bzw. Glimepirid erlauben.

<sup>d</sup> Koronare Revaskularisierung (perkutane Koronarangiographie und koronare Bypassoperation).

<sup>e</sup> Patienten, die bereits einen Schlaganfall in ihrer Krankengeschichte aufwiesen, profitieren von einer Behandlung mit Pioglitazon hinsichtlich des Ereignisses Schlaganfall.

<sup>f</sup> Gilt nicht für schwere / schwerwiegende Hypoglykämien.

<sup>g</sup> Nächtliche Hypoglykämien BZ < 70 mg/dL.

<sup>h</sup> Nur als Hinweis bewertet, da es sich um das Ergebnis einer Meta-Analyse offener Studien mit groben Mängeln handelt.

<sup>i</sup> Periphere Ödeme.

<sup>j</sup> Nur als Hinweis bewertet, da eine potenzielle Verzerrung der Ergebnisse in den berücksichtigten Studien nicht ausgeschlossen werden kann (Studien mit hohen Abbruchraten in der *Complete-Case*-Analyse oder keine Angaben zur Zuteilungsverdeckung in offenen Studien).

<sup>k</sup> Dieser Hinweis gilt auch für den Vergleich gegenüber einer Behandlung mit Metformin / Sulfonylharnstoff und zusätzlichen sportlichen Übungen.

### 5.6.1 Interpretation der Landkarte der Beleglage für Glitazone

Für die patientenrelevanten Endpunkte Dialysenotwendigkeit, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik lagen keine Daten vor, sodass bezüglich dieser Endpunkte keine Aussage über den Nutzen, Zusatznutzen oder Schaden einer Therapie mit Glitazonen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen möglich ist.

#### ***Makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität***

Von den in der Recherche identifizierten Studien war nur die PROactive-Studie geeignet, Aussagen zu makro- und mikrovaskulären Folgekomplikationen und zur Mortalität zu machen. In der PROactive-Studie wurde eine Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon untersucht. Ein genereller Zusatznutzen von Pioglitazon hinsichtlich makro- und mikrovaskulärer Folgekomplikationen und der Mortalität ist aus der Studie nicht belegt. Für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall sowie für den Endpunkt Häufigkeit eines Schlaganfalls bei Patienten, die bereits einen Schlaganfall in der Krankengeschichte aufwiesen, ergab sich allerdings ein Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zur Therapieoptimierung ohne Pioglitazon. Diesem Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pioglitazon muss insbesondere der Hinweis auf einen größeren Schaden einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon bezüglich des Auftretens von Herzinsuffizienzen gegenübergestellt werden.

In der PERISCOPE-Studie waren die Ereignisraten der ausgewerteten klinischen Endpunkte mit einer Ausnahme zu gering, um eine Aussage über den Vor- oder Nachteil von Pioglitazon bzw. Glimepirid bei einer zusätzlichen Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin zu treffen. Für den Endpunkt koronare Revaskularisierung mittels perkutaner Koronarintervention oder koronarer Bypassoperation zeigten die Ergebnisse keinen Vor- oder Nachteil für eine der untersuchten Therapieoptionen. Es gab deshalb keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pioglitazon hinsichtlich dieser interventionellen Endpunkte.

#### ***Krankenhausaufenthalte***

Für die meisten Therapievergleiche war die Datenlage für eine Bewertung des Effekts bezüglich Krankenhausaufenthalte unzureichend. Für den Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon zeigte sich kein Vorteil einer der Therapieoptionen. Es gab deshalb keinen Hinweis auf oder Beleg für einen diesbezüglichen Zusatznutzen von Pioglitazon.

***Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung***

Die Ereignisraten von Hypoglykämien waren für den Vergleich Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin zu gering, um einen Aussage über den Vor- oder Nachteil einer Behandlung zu treffen. Ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder größeren Schaden einer der Behandlungsoptionen ergab sich somit nicht.

Für den Vergleich einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff und den Vergleich einer Behandlung mit/ohne Pioglitazon bei einer gleichzeitigen Therapieoptimierung zeigte sich kein Vorteil einer der Therapieoptionen. Ein Hinweis auf einen Nutzen (Zusatznutzen) oder Schaden einer der Behandlungsoptionen ergab sich somit nicht.

Für den Vergleich einer Behandlung mit Pioglitazon mit einer Behandlung mit Glimepirid bei gleichzeitiger Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin zeigte sich ein Vorteil für Pioglitazon. Hieraus ergab sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Behandlung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen hinsichtlich der Häufigkeit von schweren Hypoglykämien und der Gesamtrate aller Hypoglykämien.

Im Vergleich Pioglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin zeigte sich ein Vorteil für Pioglitazon in 2 bewerteten Studien. Hieraus ergab sich ein Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtrate aller Hypoglykämien für Pioglitazon, mit der Einschränkung, dass diese Aussage schwere / schwerwiegende Hypoglykämien nicht einschließt.

Für Rosiglitazon / Metformin bzw. Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Metformin bzw. Placebo / Sulfonylharnstoff wurde bei statistisch signifikant niedrigeren HbA1c-Werten unter Rosiglitazon keine erhöhte Rate von Hypoglykämien im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt. Aus diesem Ergebnis ließ sich ein eingeschränkter Hinweis auf einen Nutzen von Rosiglitazon / Metformin (Sulfonylharnstoff) im Vergleich zu Placebo / Metformin (Sulfonylharnstoff) ableiten.

Im Vergleich einer 3-fach-Therapie aus Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff zeigte sich kein Vor- oder Nachteil für eine der Therapiearme bezüglich der Häufigkeit von Hypoglykämien. Ein Hinweis auf einen Nutzen einer der untersuchten Therapieoptionen ist damit nicht vorhanden.

Für den Vergleich von Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin wurde ein Vorteil für Rosiglitazon identifiziert. Hieraus ergab sich der Beleg für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Häufigkeit von schweren Hypoglykämien und der Gesamtrate aller Hypoglykämien für eine Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff / Metformin.



In den Studien mit einem Vergleich von Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin (bzw. NPH-Insulin) / Metformin / Sulfonylharnstoff waren die Ergebnisse zu Hypoglykämien teilweise inkonsistent und wegen des offenen Studiendesigns mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet. Schwere oder schwerwiegende Hypoglykämien traten nicht oder nur sehr selten auf. Ein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil bezüglich Hypoglykämien konnte aus diesen Ergebnissen nicht bestimmt werden. Es blieb somit unklar, ob ein Zusatznutzen oder größerer Schaden durch eine Behandlung mit Rosiglitazon oder Insulin Glargin (bzw. NPH-Insulin), jeweils in Kombination mit Metformin / Sulfonylharnstoff, vorliegt.

Eine Ausnahme waren die Ergebnisse für nächtliche Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert von  $< 70$  mg/dL im Vergleich Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff. Hier lag die Rate von nächtlichen Hypoglykämien unter Rosiglitazon im Vergleich zu Insulin Glargin deutlich niedriger, sodass der Effekt voraussichtlich nicht allein durch die potenzielle Verzerrung entstanden ist. Entsprechend ergab sich hieraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Rosiglitazon im Vergleich zu Insulin Glargin für nächtliche Hypoglykämien.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Im Vergleich Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin zeigte sich ein Nachteil von Pioglitazon hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Hieraus ergab sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden bei einer Behandlung mit Pioglitazon. Für die Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen zeigte sich kein Vor- oder Nachteil einer der beiden untersuchten Therapieoptionen. Ein Hinweis auf einen größeren Schaden einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin vs. eine Behandlung mit Vildagliptin / Metformin ergab sich bezüglich dieser Parameter somit nicht.

Für alle weiteren Pioglitazonanwendungen zeigte sich hinsichtlich der Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen kein Vor- oder Nachteil einer der untersuchten Therapieoptionen bzw. es lagen keine entsprechenden Daten vor. Ein Hinweis auf einen Schaden einer Behandlung mit Pioglitazon ergab sich für die oben genannten Parameter somit nicht.

Auch für Rosiglitazon lag für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und die Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse kein Hinweis auf einen Schaden einer Behandlung mit Rosiglitazon im Vergleich zu anderen Therapieoptionen vor. Einzige Ausnahme war der Vergleich von Rosiglitazon in Kombination mit Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff. Hier zeigte sich ein Nachteil in der Behandlung mit Rosiglitazon bei den Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Da es sich um das Ergebnis einer Meta-Analyse

von Studien mit offenem Studiendesign handelte, wurde dieser Befund aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials nur als Hinweis auf einen größeren Schaden durch eine Behandlung mit Rosiglitazon im Vergleich zu Insulin Glargin gewertet.

### *Ödeme*

Die Gesamtrate von peripheren Ödemen war im Vergleich von Pioglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff nur sehr gering und für den Vergleich Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin/Metformin zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Vor- oder Nachteil einer Therapieoption konnte hieraus nicht abgeleitet werden. Ein Hinweis auf einen größeren oder kleineren Schaden einer Behandlung ergab sich somit nicht.

In den Studien mit Pioglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin bzw. mit einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon wurde ein Nachteil für Pioglitazon für die Gesamtrate von Ödemen festgestellt. Aus diesen Studien ergab sich somit ein Hinweis auf einen Schaden durch eine Therapie mit Pioglitazon. Für die Behandlung mit Pioglitazon und Humaninsulin 70/30 vs. die Behandlung mit Humaninsulin 70/30 und den Vergleich Pioglitazon vs. Glimepirid unter einer Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin beschränkt sich dieser Hinweis auf einen Schaden auf die Häufigkeit peripherer Ödeme.

Für schwerwiegende Ödeme und Studienabbrüche aufgrund von Ödemen war wegen der geringen Ereignisraten für die meisten der betrachteten Therapievergleiche keine Aussage möglich. Eine Aussage zum Vor- oder Nachteil von Pioglitazon bezüglich derartiger Ödeme konnte nur für den Vergleich einer Therapieoptimierung mit und ohne Pioglitazon getroffen werden. Für schwerwiegende Ödeme ergab sich kein Vor- oder Nachteil von Pioglitazon. Es gab deshalb bezüglich dieses Endpunkts keinen Hinweis auf Unterschiede im Schadenpotenzial. Hingegen wurde ein Nachteil von Pioglitazon bei den Studienabbrüchen aufgrund von Ödemen festgestellt; somit ergab sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Schaden durch eine Behandlung mit Pioglitazon.

Für den Vergleich Rosiglitazon 8 mg / Metformin vs. Placebo / Metformin wurde ein Nachteil für Rosiglitazon in dieser Dosierung in der Häufigkeit von Ödemen festgestellt und damit ein höheres Schadenpotenzial für die Behandlung mit Rosiglitazon 8 mg belegt. Ein Beleg für einen Schaden durch Rosiglitazon wurde auch für die Therapie mit Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Placebo / Metformin/ Sulfonylharnstoff identifiziert. Der Vergleich von Rosiglitazon / Metformin und Sulfonylharnstoff / Metformin ergab einen Hinweis auf einen größeren Schaden unter Rosiglitazon. Ein entsprechender Hinweis auf einen Schaden mit der Einschränkung auf periphere Ödeme ergab sich weiterhin für den Vergleich von Rosiglitazon vs. Insulin Glargin jeweils in Kombination mit Metformin / Sulfonylharnstoff. Für die Rate schwerwiegender Ödeme und von

Studienabbrüchen aufgrund von Ödemen war aufgrund der geringen Ereignisraten für Rosiglitazon keine abschließende Bewertung möglich.

### ***Körpergewicht und BMI***

Für den Vergleich a.) Pioglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Metformin / Sulfonylharnstoff, b.) Pioglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff/ Metformin, c.) Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin, d.) Pioglitazon mit Therapieoptimierung vs. Therapieoptimierung ohne Pioglitazon und e.) Pioglitazon mit Therapieoptimierung vs. Glimepirid mit Therapieoptimierung wurde jeweils eine höhere Zunahme des Körpergewichts bzw. BMI unter Pioglitazon als unter der Vergleichsbehandlung ermittelt. Hieraus ergab sich für die einzelnen Therapieoptionen ein Hinweis auf eine erhöhte Körpergewichtszunahme unter Pioglitazontherapie. Für die Behandlung mit Pioglitazon/ Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30 wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der Zunahme in Körpergewicht festgestellt. Ein Hinweis auf eine Körpergewichtszunahme unter Pioglitazonbehandlung bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung lag entsprechend nicht vor.

Studien mit den Vergleichen a.) Rosiglitazon / Metformin vs. Placebo / Metformin, b.) Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Sulfonylharnstoff, c.) Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Metformin / Sulfonylharnstoff (mit / ohne Placebo) bzw. Metformin / Sulfonylharnstoff mit sportlichen Übungen und d.) Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff zeigten eine größere Zunahme des Körpergewichts unter Rosiglitazon als unter der Vergleichsbehandlung. Ein Hinweis auf eine größere Körpergewichtszunahme unter Rosiglitazon für diese Behandlungsvergleiche lag somit vor. Für den Vergleich von Rosiglitazon vs. NPH-Insulin jeweils in Kombination mit Metformin / Sulfonylharnstoff konnte kein Unterschied in der Gewichtszunahme zwischen den Behandlungsgruppen ermittelt werden. Ein Hinweis auf eine Körpergewichtszunahme durch eine der beiden Therapieoptionen lag entsprechend nicht vor. Für den Vergleich von Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin waren die Ergebnisse inkonsistent; eine Aussage über eine größere Zu- bzw. Abnahme des Körpergewichts für eine der Therapieoptionen war somit nicht möglich.

***Kardiale Ereignisse***

Eine Behandlung mit Pioglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin zeigte einen Nachteil für Pioglitazon in der Rate kardialer Ereignisse. Damit lag ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Pioglitazon in diesem Vergleich vor. Dieser Hinweis gilt auch für die Häufigkeit schwerwiegender kardialer Ereignisse. Im Gegensatz dazu wurden in Studien mit a.) dem Vergleich Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin, b.) einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon und c.) einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung mit Glimepirid keine Vor- oder Nachteile einer Behandlung mit Pioglitazon hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) Ereignisse festgestellt. Ein Hinweis auf einen kleinen oder größeren Schaden durch Pioglitazon lag somit für diese Therapievergleiche nicht vor. Allerdings zeigte sich für den Vergleich zwischen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon und einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon ein Nachteil in der Rate schwerwiegender und nichtschwerwiegender Herzinsuffizienzen unter Pioglitazon. Hieraus ergab sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch eine Behandlung mit Pioglitazon und begleitender Therapieoptimierung im Vergleich zur Therapieoptimierung ohne Pioglitazon. Für tödliche Herzinsuffizienzen konnte kein höheres Schadenspotenzial für eine Behandlung mit Pioglitazon festgestellt werden.

Für den Vergleich einer Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin wurde kein Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) Ereignisse festgestellt. Ein Hinweis auf einen Zusatznutzen oder größeren Schaden durch Rosiglitazon lag somit für diesen Therapievergleich nicht vor. Die Rate der Herzinsuffizienzen war zu gering, um eine Bewertung für den Vergleich einer Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin vorzunehmen.

Für alle weiteren Therapieoptionen konnten aufgrund fehlender Daten oder sehr kleiner Ereignisraten keine Aussagen zu schwerwiegenden kardialen Ereignissen oder Herzinsuffizienzen getroffen werden.

***Frakturen***

Daten zum Risiko von Frakturen fanden sich für den Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon. Hierbei wurde für die Pioglitazongruppe ein Nachteil bezüglich der Häufigkeit von Frakturen bei Frauen festgestellt. Somit lag ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch eine Behandlung mit Pioglitazon bei Frauen vor. Eine Auswertung für Männer lag nicht vor. Zusätzlich wurde auch für den Vergleich zwischen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon und einer Therapieoptimierung mit Glimepirid ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch eine Behandlung mit Pioglitazon hinsichtlich der Frakturen festgestellt.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte für den Vergleich von Pioglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin und den Vergleich Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff anhand der vorliegenden Daten keine Aussage über einen Vor- oder Nachteil einer der Therapieoptionen getroffen werden. Entsprechend ergab sich kein Hinweis auf einen Nutzen oder Schaden einer Behandlung mit Pioglitazon bzw. Rosiglitazon bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

***Therapiezufriedenheit***

Zur Therapiezufriedenheit lagen nur Informationen aus dem Vergleich Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin vor. Die Daten zeigten keinen Unterschied für die Therapiezufriedenheit zwischen den Behandlungsoptionen. Ein Hinweis auf einen Schaden oder Nutzen einer Behandlung mit Rosiglitazon lag entsprechend nicht vor.

## 6 Diskussion und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht

Ziel des vorliegenden Berichtes war die Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon als alleinige Behandlung oder in Kombination mit einer sonstigen blutzuckersenkenden Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Dieses Ziel lässt sich in 3 Teilziele gliedern:

1. die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon vs. Placebo
2. die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon vs. eine andere blutzuckersenkende medikamentöse oder nicht-medikamentöse Behandlung
3. die vergleichende Nutzenbewertung einer langfristigen Behandlung mit Pioglitazon und Rosiglitazon untereinander

Die Nutzenbewertung berücksichtigte den seit März 2008 in Deutschland für die beiden Glitazone gültigen Zulassungsstatus. Zusätzlich wurden die Ergebnisse aus publizierten Studien (mit aktiven Kontrollgruppen), deren Anwendbarkeit auf eindeutig gemäß der Zulassung behandelte Patienten unklar ist, dargestellt (siehe 4.5 und Anhang I). Dies betraf z. B. die Behandlung von Patienten in der Monotherapie mit einem Glitazon, auch wenn keine Metforminunverträglichkeit oder -kontraindikation vorlag.

Zahlreiche Stellungnahmen zum Vorbericht (siehe „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“) bezogen sich auf methodische Aspekte, die abschließend im Rahmen der Berichtsplanerstellung und der dazugehörigen Erörterung geklärt wurden. Beispiele hierfür sind die Einbeziehung von Surrogatparametern, die alleinige Bewertung von RCTs, die Studiendauer und das Einschlusskriterium „Behandlung im Rahmen des Zulassungsstatus“. An dieser Stelle sei auf die Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-05 [22] verwiesen, in der die angesprochenen Aspekte ausführlich diskutiert wurden. Nicht berücksichtigt wurden Stellungnahmen, die sich auf Fragestellungen außerhalb der Zulassung der Glitazone in der Primärprävention des Diabetes mellitus Typ 2 bezogen.

### 6.1 Relevante Studien und deren (Publikations-)Qualität

Insgesamt wurden 7 Studien (6 davon publiziert) mit einer Studiendauer von 6 bis 34,5 Monaten in die Nutzenbewertung von Pioglitazon und 16 Studien (12 davon publiziert) mit einer Studiendauer von 6 bis 12 Monaten in die Nutzenbewertung von Rosiglitazon eingeschlossen. Als mängelfrei wurden 4 Studien eingestuft (1 Pioglitazon, 3 Rosiglitazon), leichte Mängel wurden bei 12 Studien gesehen (4 Pioglitazon, 8 Rosiglitazon) und grobe Mängel wiesen 7 Studien auf (2 Pioglitazon, 5 Rosiglitazon). Leichte Mängel führten bei den

betroffenen Studien nicht zu einer verminderten Ergebnissicherheit. Alle mit groben Mängeln behafteten Studien wiesen ein offenes Studiendesign auf und die Zuteilungsverdeckung war unklar, was bezüglich der Ergebnisse dieser Studien zu einer hohen Unsicherheit führte. Besonders betroffen hiervon waren Studien, in denen die Glitazone mit einer Insulinbehandlung verglichen wurden. Für diese Studien wäre ein offenes Studiendesign akzeptabel, wenn die Zuteilungsverdeckung adäquat durchgeführt würde, da die Verblindung in diesem Falle nur äußerst schwierig durchgeführt werden kann. In den Publikationen dieser Studien wurden jedoch keine Angaben zur Zuteilungsverdeckung gemacht.

Versuche, die Unklarheiten bezüglich der Randomisierung und Zuteilungsverdeckung der Studien, die als grob mangelhaft bewertet wurden, zu beseitigen, führten nicht zu einer Änderung der Bewertung. Eine Anfrage bei der Firma Sanofi-Aventis, dem Sponsor von 2 der betroffenen Studien, nach dem Abschluss einer Vereinbarung zur Übermittlung und Veröffentlichung von Studieninformationen wurde mit dem Hinweis abgelehnt, dass es sich bei der vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertung der Glitazone um eine Bewertung von Arzneimitteln handle, die nicht von Sanofi Aventis vertrieben werden (siehe 5.1.6). Eine Anfrage bei den Autoren der 4 weiteren Studien führte ebenfalls nicht zu einer Revision der Bewertung (siehe 5.1.7).

Für die Bewertung von Pioglitazon lag eine Langzeitstudie (PROactive) mit patientenrelevanten Endpunkten vor, während für Rosiglitazon keine entsprechenden Studien abgeschlossen waren, die primär den Nachweis eines patientenrelevanten Nutzens innerhalb des Zulassungsstatus zum Ziel hatten. Die ADOPT-Studie [18] mit einer Laufzeit von 4 Jahren (Median) verglich zwar eine Behandlung mit Rosiglitazon vs. Metformin oder vs. Sulfonylharnstoff, in dieser Studie wurden die Patienten jedoch entgegen der Zulassung in der Monotherapie mit einem Rosiglitazon behandelt, obwohl eine vorherige Behandlung mit Metformin möglich gewesen wäre. Der primäre Endpunkt der ADOPT-Studie (Zeit bis zum Versagen der Monotherapie) entspricht keinem der im Berichtsplan der vorliegenden Nutzenbewertung definierten patientenrelevanten Endpunkte. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte der ADOPT-Studie wurden im Rahmen dieses Berichtes dokumentiert – die Bedeutung von Studien außerhalb des Zulassungsstatus wird weiter unten diskutiert.

## **6.2 Ergebnisse der PROactive-Studie**

Die Ergebnisse der PROactive-Studie lieferten für makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und die Mortalität keinen generellen Beleg für einen Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung ohne Pioglitazon (jeweils unter Therapieoptimierung mit dem Ziel einer HbA1c-Senkung < 6,5 %). Aus der Studie gab es allerdings einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Therapieoptimierung mit Pioglitazon bezüglich des Risikos für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall. Darüber hinaus gab es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Behandlung mit Pioglitazon für

Patienten, die bereits einen Schlaganfall hatten, hinsichtlich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls. Diesem Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pioglitazon standen Hinweise auf einen größeren Schaden einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon bezüglich (schwerwiegender) Herzinsuffizienzen, Ödemen, Gewichtszunahme und Frakturen bei Frauen gegenüber.

Bei der Bewertung der Ergebnisse der PROactive-Studie wurden folgende Aspekte berücksichtigt:

Für den primären Endpunkt wurde eine Mischung aus Krankheitsendpunkten und Interventionsendpunkten ausgewählt, um die statistische Macht der Studie zu erhöhen. Hingegen wurden für die unterschiedlichen kombinierten sekundären Endpunkte ausschließlich Krankheitsendpunkte ausgewählt. So betrachtete ein kombinierter sekundärer Endpunkt die Gesamtmortalität, nicht tödliche Myokardinfarkte (exkl. stille Myokardinfarkte) und Schlaganfälle. Weitere sekundäre Endpunkte untersuchten jeweils Teilaspekte dieses kombinierten Endpunkts. Bei der Auswertung und Interpretation der Ergebnisse kann dies problematisch werden, wenn, wie in der PROactive-Studie geschehen, die Ereignisraten der Einzelkomponenten des primären Endpunktes nicht in die gleiche Richtung weisen und in der Konsequenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen aufgezeigt wird. Entsprechend wäre es eventuell sinnvoll gewesen, z. B. nur den Aspekt makrovaskuläre Krankheitsendpunkte und der Gesamtmortalität in einem primären kombinierten Endpunkt zu analysieren und damit die Wahrscheinlichkeit einer gleichgerichteten Auswirkung einer Therapie mit Pioglitazon auf den kombinierten Endpunkt zu erhöhen.

Die 4 kombinierten sekundären Endpunkte, bestehend aus der Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall bzw. Teilaspekten dieses Endpunktes und die kardiovaskuläre Mortalität wurden in ihrer Gesamtheit betrachtet. Mit Ausnahme der kardiovaskulären Mortalität zeigten die Endpunkte vergleichbare Effektgrößen (*Hazard Ratio* zwischen 0,77 und 0,86), die Effekte erreichten in 3 von 4 Fällen statistische Signifikanz. Diese Ergebnisse wurden dahingehend interpretiert, dass PROactive einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zur Therapieoptimierung ohne Pioglitazon bezüglich des kombinierten Endpunkts aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall liefert. Das Ergebnis wird nicht als Beleg gewertet, da es innerhalb der PROactive Studie hypothesengenerierenden Charakter hat (sekundärer Endpunkt, fehlende Adjustierung für multiples Testen) und nicht in einer weiteren Studie bestätigt wurde. Dies gilt, wie in einer Stellungnahme korrekt angeführt wird, auch für die Verhinderung eines Schlaganfalles bei Patienten, die bereits einen Schlaganfall in der Krankengeschichte aufwiesen (Subgruppenanalyse eines prospektiv geplanten Endpunktes, fehlende Adjustierung für multiples Testen).



Diese Einschätzung wird von einer Publikation zur PROactive-Studie von Wilcox (2008) [126] unterstützt, auf die in einer Stellungnahme hingewiesen wurde. In dieser Publikation wird post hoc der Effekt von Pioglitazon auf weitere 7, aus verschiedenen *major adverse cardiovascular events* (MACE) zusammengesetzte Endpunkte untersucht, die zum Therapievergleich in anderen kardiovaskulären Endpunktstudien herangezogen werden. Die MACE-Analyse zeigt über den sekundären Endpunkt der PROactive-Studie hinaus eine konsistente und (mit einer Ausnahme) signifikante Verringerung der untersuchten zusammengesetzten Endpunkte unter Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung ohne Pioglitazon. Diese Ergebnisse weisen laut Angaben der Autoren darauf hin, dass Pioglitazon effektiv in der Sekundärprävention von MACE für Hochrisikopatienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sein könnte, dass aber weitere randomisierte kontrollierte Studien notwendig sind, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

Die in den Stellungnahmen angeführte Meta-Analyse von Lincoff (2007) [147] ist in diesem Kontext weniger aussagekräftig, da in dieser Untersuchung Patienten mit einer Kontraindikation für Pioglitazon eingeschlossen wurden und eine Behandlung außerhalb der in Deutschland gültigen Zulassung erfolgte. In insgesamt 19 Studien mit 16390 Patienten (8554 unter Pioglitazon und 7836 unter Kontrolltherapie) wurde für einen kombinierten Endpunkt aus Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall unter Pioglitazon eine geringere Ereignisrate festgestellt (*Hazard Ratio* 0,82; 95 %-KI: [0,72; 0,94]). Zusätzlich wurde aber auch eine erhöhte Rate von schwerwiegenden Herzinsuffizienzen unter Pioglitazon ermittelt (*Hazard Ratio* 1,41; 95 %-KI: [1,14; 1,76]). Somit stimmen die Ergebnisse dieser Meta-Analyse trotz der beschriebenen Einschränkungen mit den Ergebnissen der Nutzenbewertung überein.

Von einem Stellungnehmenden wird angemerkt, dass die Effekte, die in der PROactive-Studie beobachtet wurden, sich nicht alleine durch einen durchschnittlich niedrigeren HbA1c-Wert in der Pioglitazongruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erklären lassen. Die Ergebnisse der ACCORD- und der ADVANCE-Studie weisen laut dieser Stellungnahme darauf hin, dass eine Blutzuckersenkung alleine nicht ausreicht, um makrovaskuläre Endpunkte signifikant zu verhindern. Entsprechend lasse sich hieraus eine substanzspezifische Eigenschaft von Pioglitazon ableiten. Ob substanzspezifische Eigenschaften von Pioglitazon zu einer Reduzierung von kardiovaskulären Endpunkten beitragen, muss in weiteren Studien überprüft werden. Die Ergebnisse der PROactive-Studie sind für eine Bewertung alleine nicht ausreichend.

Dem potenziellen Zusatznutzen einer Therapie mit Pioglitazon ist der potenziell größere Schaden gegenüberzustellen. Besonders relevant ist dabei der Hinweis auf eine erhöhte Rate schwerwiegender und nicht schwerwiegender Herzinsuffizienzen. Entsprechend liegt ein Hinweis auf ein Schadenspotenzial für Pioglitazon vor – auch wenn möglicherweise nicht alle berichteten Herzinsuffizienzen entsprechend einwandfrei diagnostiziert wurden. Ein möglicher positiver Effekt von Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung ohne

Pioglitazon, sei es nun auf den kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall oder hinsichtlich des Auftretens eines neuen Schlaganfalls (bei Patienten, die bereits einen Schlaganfall in der Anamnese aufwiesen), bedarf folglich einer intensiven Nutzen-Schaden-Abwägung.

### 6.3 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

In der PROactive-Studie war die Rate kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse (*cardiac disorders* gemäß MedDRA-Kodierung; enthält u. a. Myokardinfarkte und Herzinsuffizienzen) zwischen den Behandlungsgruppen mit Pioglitazon und ohne Pioglitazon nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Ein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon vs. eine Behandlung ohne Pioglitazon (jeweils mit einer Therapieoptimierung in beiden Gruppen) für kardiale Ereignisse ergab sich somit nicht. Dieses Ergebnis ist ggf. eine Annäherung an eine Nutzen-Schaden-Abwägung bezüglich positiver und negativer Effekte von Pioglitazon innerhalb des Komplexes kardialer Ereignisse. Schlaganfälle als unerwünschtes Ereignis sind in dieser Auswertung nicht enthalten.

In der Studie AD-4833/EC410 mit dem Vergleich von Pioglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin über 2 Jahre wurde sowohl eine statistisch signifikant höhere Rate der kardialen unerwünschten Ereignisse (*cardiac disorders*) als auch der kardialen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bei insgesamt geringen Ereignisraten unter Pioglitazon festgestellt. Dabei trat vor allem eine Angina pectoris als unerwünschtes Ereignis häufiger unter Pioglitazon auf (7 Patienten unter Pioglitazon, kein Patient unter Gliclazid). Bei den kardialen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war das häufigste Ereignis der Myokardinfarkt (5 Patienten unter Pioglitazon, 1 Patient unter Gliclazid). Die Patienten in dieser Studie durften 6 Monate vor Studienbeginn keinen Myokardinfarkt, keine transienten ischämischen Attacken oder einen Schlaganfall erlitten haben und keine symptomatische Herzinsuffizienz aufweisen.

Zusammenfassend ergibt sich hinsichtlich kardialer (schwerwiegender) unerwünschter Ereignisse somit kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil von Pioglitazon gegenüber anderen Therapieoptionen, mit der Einschränkung, dass eine Kombination von Pioglitazon / Metformin vs. Metformin / Sulfonylharnstoff einen größeren Schaden verursachen könnte. In diesem Kontext ist auch auf die Studie CLAF237A2354 zu verweisen, die über 52 Wochen eine statistisch signifikant höhere Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin (8,9 % vs. 4,1 % Patienten mit mindestens 1 Ereignis) zeigte. Damit ergaben sich für die Kombination aus Pioglitazon / Metformin aus 2 Studien Hinweise auf ein größeres Schadenspotenzial.

Für den Vergleich Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin fand sich kein Hinweis auf einen Vor- oder Nachteil hinsichtlich kardialer (schwerwiegender)

unerwünschter Ereignisse. Eine numerisch höhere Anzahl kardialer schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Sulfonylharnstoff / Metformin im Vergleich zu Rosiglitazon / Metformin in einer Studie über 32 Wochen wurde im Rahmen einer 52-Wochen-Studie nicht bestätigt. Für weitere Therapievergleiche im Rahmen der Zulassung von Rosiglitazon lagen keine Ergebnisse vor. Im Rahmen der RECORD-Studie (siehe Abschnitt 6.5) sind relevante Ergebnisse im Sinne des Berichtes eventuell zu erwarten.

#### **6.4 Herzinsuffizienzen unter Glitazontherapie**

Ein Ergebnis der Nutzenbewertung ist, dass für die Therapieoptimierung mit Pioglitazon ein Hinweis auf einen größeren Schaden im Vergleich zur Therapieoptimierung ohne Pioglitazon bezüglich schwerwiegender und nicht schwerwiegender Herzinsuffizienzen vorliegt. Von den Stellungnehmenden wurde angeführt, dass die durch Glitazone verursachte Herzinsuffizienz durch eine Flüssigkeitsretention bedingt sei, eine relativ günstige Prognose aufweise und durch die Beachtung der Kontraindikationen sowie durch eine Nachbeobachtung begrenzt sei.

Als Beleg hierfür wurde eine Publikation von Erdmann (2007) zitiert [124]. In dieser Publikation zur PROactive-Studie stellen die Autoren fest, dass zwar mehr Patienten unter Pioglitazon als in der Kontrollgruppe eine schwerwiegende Herzinsuffizienz zeigten, die Sterblichkeit aufgrund einer Herzinsuffizienz aber nicht unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen war. Vielmehr zeigte sich, dass bei den Patienten mit einer während der Studie aufgetretenen schwerwiegenden Herzinsuffizienz in der Folge die Gesamtmortalität unter Pioglitazontherapie proportional geringer war (40 von 149 [26,8 %] vs. 37 von 108 [34,3 %] in der Kontrollgruppe;  $p = 0,134$ ). Zusätzlich zeigten weniger Patienten mit einer während der Studie aufgetretenen schwerwiegenden Herzinsuffizienz unter Pioglitazonbehandlung in der Folge ein Ereignis für den primären Endpunkt<sup>6</sup> (47,7 % mit Pioglitazon vs. 57,4 % in der Kontrollgruppe;  $p = 0,059$ ) oder für einen sekundären Endpunkt<sup>7</sup> (34,9 % mit Pioglitazon vs. 47,2 % in der Kontrollgruppe;  $p = 0,025$ ). Zusammenfassend wird aus diesen Daten abgeleitet, dass eine schwerwiegende Herzinsuffizienz unter Pioglitazon die Gesamtmortalität oder Morbidität bei den betroffenen Patienten nicht erhöht. In einer Stellungnahme wurde dies als Hinweis darauf angesehen, dass viele der betroffenen Patienten gar keine Herzinsuffizienz hatten, sondern eine Ödembildung, wie sie auch unter der Gabe von Insulin, Kalziumantagonisten oder nicht steroidalen Antiphlogistika auftreten kann.

Ein weiterer Beleg dafür, dass sich durch eine Glitazonbehandlung verursachte Ödeme und Herzinsuffizienzen von Ödemen und Herzinsuffizienzen kardialer Ursache unterscheiden, wurde von den Stellungnehmenden in den Ergebnissen der Studie von Dargie (2007) gesehen

---

<sup>6</sup> Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt (inkl. stiller Myokardinfarkt), Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention, größere Beinamputationen, Bypassoperation oder Revaskularisierung im Bein

<sup>7</sup> Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall

[75]. Bei 224 Patienten mit NYHA I oder II wurde über 52 Wochen eine Behandlung mit Rosiglitazon vs. Placebo zusätzlich zu einer bestehenden blutzuckersenkenden Behandlung durchgeführt. Im Ergebnis wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der linksventrikulären Auswurfraction (adjustierte MWD 1,42, 95 %-KI [-0,21; 3,04]) gefunden. Unter Rosiglitazon wurden dabei statistisch signifikant häufiger neue Ödeme oder Verschlechterungen bestehender Ödeme beobachtet ( $p = 0,005$ ). Für einen relevanten Effekt der Glitazone auch in dieser Studie spricht allerdings, dass die medikamentöse Therapie wegen einer Herzinsuffizienz unter Rosiglitazon statistisch signifikant häufiger intensiviert werden musste als unter Placebo ( $p = 0,037$ ).

In den Stellungnahmen wurde weiter auf 2 Meta-Analysen von Lincoff (2007) [147] und Lago (2007) [148] verwiesen, die zwar eine höhere Rate von Herzinsuffizienzen unter Glitazonen bestätigten, diese führten jedoch nicht zu einer statistisch signifikant erhöhten Mortalität.

Zusammenfassend zeigt sich ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer (schwerwiegenden) Herzinsuffizienz unter einer Glitazonbehandlung. Die Ursache für die Entstehung solch einer Herzinsuffizienz unter einer Behandlung mit Glitazonen kann anhand der vorliegenden Daten nicht befriedigend geklärt werden. Auch wenn es unter Glitazontherapie nicht zu einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz kommt, so wurde in der PROactive-Studie doch gezeigt, dass Patienten unter Pioglitazon vermehrt im Krankenhaus wegen einer Herzinsuffizienz behandelt werden mussten. Das bedeutet, dass auch unter Studienbedingungen auftretende Herzinsuffizienzen nicht so gut kontrolliert werden konnten, dass eine Krankenhauseinweisung verhindert wurde. Möglicherweise führen die durch eine Glitazonbehandlung hervorgerufenen Ereignisse zu Verschlechterungen, denen in der Regelversorgung diagnostisch-therapeutisch nicht adäquat genug begegnet werden kann. Da Patienten mit Diabetes häufig subklinische kardiale Dysfunktionen und eine herabgesetzte kardiale Reserve aufweisen, besteht die Gefahr, dass durch eine Glitazonbehandlung eine Herzinsuffizienz aus ihrer Latenz gehoben, verstärkt oder aus einem kompensierten in einen dekompenzierten Zustand überführt wird. Generell ist weiterhin anzumerken, dass die vorhandenen Studien zu kurz und nicht für die entsprechenden Ereignisse gepowert waren, um die Rolle der Herzinsuffizienz abschließend zu beurteilen. Wünschenswert wäre weiterhin auch eine Analyse der Lebensqualität der betroffenen Patienten, um zu erfassen, wie das Ereignis einer (schwerwiegenden) Herzinsuffizienz bzw. von Ödemen unter Glitazontherapie bewertet wird.

## **6.5 Glitazone und Niereninsuffizienz**

Von den Stellungnehmenden wurde darauf hingewiesen, dass die Glitazone bei Patienten mit Niereninsuffizienz einen zusätzlichen Vorteil gegenüber anderen blutzuckersenkenden Medikamenten böten. So ist Metformin ab einer Kreatinin-Clearance  $< 60$  ml/min kontraindiziert und Sulfonylharnstoffe dürfen bei einer schweren Niereninsuffizienz nicht

angewendet werden. Für Pioglitazon ist laut Fachinformation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance  $> 4$  ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich, während eine Anwendung bei Dialysepatienten nicht angezeigt ist. Rosiglitazon kann bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz ohne Dosisanpassung, bei Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min) allerdings nur mit Vorsicht angewendet werden.

Im Rahmen des durch die Zulassung abgedeckten Anwendungsbereiches ist es das Ziel der Nutzenbewertung zu untersuchen, welchen zusätzlichen Nutzen oder Schaden eine Therapie aufweist. Die Studien von Jin (2007) und die Studie 49653/136, die an Patienten mit einer Nierenerkrankung durchgeführt wurden, sind entsprechend für die Nutzenbewertung relevant. In der Studie von Jin (2007), mit dem Vergleich Pioglitazon / Humaninsulin vs. Humaninsulin, wurden statistisch signifikant häufiger periphere Ödeme unter Pioglitazon beobachtet, die Körpergewichtszunahme in beiden Behandlungsgruppen war nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Für die Studie 49653/136 mit dem Vergleich Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo/Sulfonylharnstoff wurde ein eingeschränkter Vorteil hinsichtlich der Hypoglykämien mit einer stärkeren Blutzuckersenkung unter der Kombinationstherapie und einer nicht statistisch signifikant unterschiedlichen Rate an schwerer / schwerwiegender Hypoglykämien und der Gesamtrate aller Hypoglykämien ermittelt. Die Körpergewichtszunahme war in dieser Studie unter Rosiglitazon im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant höher. Zu allen weiteren untersuchten patientenrelevanten Endpunkten lieferten diese Studien keine Aussage. Die genannten Ergebnisse für Patienten mit Niereninsuffizienz sind in das Fazit des Berichtes eingegangen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde eine Auswertung der Ergebnisse zu Patienten mit einer Niereninsuffizienz aus der PROactive-Studie vorgelegt [125]. Es handelte sich hierbei um eine post hoc durchgeführte Analyse, die nicht im Studienprotokoll bzw. Analyseplan vorgesehen war. Die Einteilung der Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung erfolgte anhand der GFR. Im Studienbericht wurde als Maß für die Nierenfunktion der Serumkreatininwert angegeben, mit dem die GFR dann vermutlich geschätzt wurde. In der Publikation wurden Patienten mit einer GFR von  $< 60$  ml/min per  $1,73$  m<sup>2</sup> als Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung eingestuft. Insgesamt wurden in der PROactive-Studie 597 Patienten (11,6 %) von 5154 Patienten als chronisch nierenkrank eingestuft. In der Publikation wird berichtet, dass Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung von einer Pioglitazontherapie profitieren, da der kombinierte primäre Endpunkt<sup>8</sup> mit einer Häufigkeit von 23,7 % erreicht wurde, während in der Kontrollgruppe 30,7 % den primären Endpunkt erreichten (*Hazard Ratio* 0,75; 95 %-KI [0,55; 1,03]). Für den

---

<sup>8</sup> Gesamt mortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt (inkl. stiller Myokardinfarkt), Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention, größere Beinamputationen, Bypassoperation oder Revaskularisierung im Bein

sekundären Endpunkt<sup>9</sup> wird berichtet, dass 14,6 % der Patienten unter Pioglitazon, im Vergleich zu 21,4 % der Patienten in der Kontrollgruppe, ein Ereignis zeigten (*Hazard Ratio* 0,66; 95 %-KI [0,45; 0,98]). Allerdings wurde keine Interaktion zwischen der Nierenfunktion zu Studienbeginn und dem Pioglitazoneffekt für den primären ( $p = 0,192$ ) und sekundären Endpunkt ( $p = 0,178$ ) gezeigt. Somit war der Effekt von Pioglitazon im Vergleich zur Kontrollgruppe bei Patienten mit und ohne Einschränkung der Nierenfunktion nicht unterschiedlich ausgeprägt. Zusammenfassend lässt sich aus diesen explorativen Daten der PROactive-Studie allerdings kein Hinweis oder Beleg eines Zusatznutzens oder größeren Schadens für Patienten mit einer Nierenerkrankung hinsichtlich der untersuchten kombinierten Endpunkte ableiten. Hierfür sind weitere Studien notwendig, die Patienten anhand eines präspezifizierten Kriteriums der Nierenerkrankung auswählen und auf die entsprechenden Behandlungsarme stratifiziert randomisieren.

Zusammenfassend ist die Evidenzlage in Bezug auf die besondere Stellung der Glitazone bei einer vorbestehenden Niereninsuffizienz sehr begrenzt und erlaubt keine Aussage über Langzeiteffekte einer Behandlung mit Glitazonen auf Patienten mit einer Nierenerkrankung. Für eine Reihe von patientenrelevanten Endpunkten fehlen Daten (u. a. zu makro- und mikrovaskulären Endpunkten), um den Nutzen oder Schaden einer Behandlung mit Glitazonen bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz zu bewerten. Weitere mögliche Therapieoptionen im Vergleich zu einer Behandlung mit Glitazonen (z. B. Glinide) sind ebenfalls nicht untersucht und sollten in zukünftigen Studien adressiert werden.

In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu betonen, dass das IQWiG keine Bewertung außerhalb der Zulassung verlangt, wie dies von einem Stellungnehmenden angeführt wurde. Der Vergleich mit Metformin bei einer vorliegenden Metforminkontraindikation wird nicht gefordert. Möglich sind aber alle Vergleiche, die unter Berücksichtigung der Kontraindikationen entsprechender blutzuckersenkender Medikamente durchgeführt werden können.

## **6.6 Bewertung der Ergebnisse aus Interaktionstests im Rahmen der Nutzenbewertung**

In den Stellungnahmen wurde mehrfach ein Zusatznutzen für weitere Patientengruppen, die mit Pioglitazon im Rahmen der PROactive-Studie behandelt wurden, eingefordert. Dies betrifft Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Anamnese (für den Endpunkt tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt; exkl. stiller Myokardinfarkt) und Patienten mit einer Niereninsuffizienz (für den kombinierten Endpunkt Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt [exkl. stiller Myokardinfarkt] und Schlaganfall). Für Patienten mit einem vorhergehenden Schlaganfall hatte das IQWiG einen Hinweis auf einen Zusatznutzen bei der Verhinderung eines neuen Schlaganfalls identifiziert. Für Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Anamnese oder einer Niereninsuffizienz sieht das IQWiG hingegen keinen gesonderten

---

<sup>9</sup> Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall

Hinweis auf einen Zusatznutzen durch eine Behandlung mit Pioglitazon. Der Test auf Interaktion zwischen dem Effekt von Pioglitazon und dem jeweiligen Patientenmerkmal (vorausgegangener Myokardinfarkt oder Niereninsuffizienz) war jeweils nicht statistisch signifikant. Dies bedeutet jedoch nicht, dass diese Patienten keinen Zusatznutzen hinsichtlich des kombinierten Endpunkts Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall erfahren. Es ist vielmehr kein spezifischer Zusatznutzen für die Patienten mit einem Myokardinfarkt oder einer Niereninsuffizienz für die gesondert ausgewerteten Endpunkte zu erkennen.

## 6.7 Ödeme, Gewichtszunahme und Frakturen

(Periphere) Ödeme traten unter einer Glitazonbehandlung in fast allen Therapievergleichen statistisch signifikant häufiger auf. Aufgrund geringer Ereignisraten war für den Therapievergleich von Pioglitazon vs. Placebo (jeweils mit Metformin und Sulfonylharnstoff) und den Vergleich von Rosiglitazon vs. NPH-Insulin (jeweils mit Metformin und Sulfonylharnstoff) keine Aussage zu einem Nutzen oder Schaden hinsichtlich Ödemen möglich. Inwiefern Makula- oder Lungenödeme vermehrt unter Glitazonbehandlung auftraten, lässt sich anhand der eingeschlossenen Studien nicht beurteilen.

Die Stellungnehmenden verwiesen in diesem Zusammenhang darauf, dass die Ödementstehung bei mit Glitazon behandelten Patienten auf eine Verstärkung des wasserretinierenden Effektes des endogenen Insulins zurückzuführen sei, wie sie als typische Nebenwirkung einer Insulintherapie zu beobachten sei. Erläuternde Literatur wurde zu diesem Hinweis nicht angeführt.

Auch eine statistisch signifikant höhere Zunahme des Körpergewichts wurde für fast alle Therapievergleiche unter einem Glitazon im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Eine Ausnahme stellten hier die Vergleiche einer Behandlung mit Pioglitazon oder Rosiglitazon gegenüber einer Behandlung mit Insulin dar. Für den Vergleich von Pioglitazon/Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30 und den Vergleich von Rosiglitazon vs. NPH-Insulin (jeweils mit Metformin und Sulfonylharnstoff) wurde kein Unterschied in der Änderung des Körpergewichts zwischen den Gruppen festgestellt. Bei einer Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin waren die Ergebnisse widersprüchlich – erst nach einer Behandlungsdauer von 52 Wochen zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied in der Körpergewichtszunahme zuungunsten von Rosiglitazon. Hingegen zeigten die Ergebnisse einer 24-Wochen-Studie einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied in der Körpergewichtszunahme zuungunsten von Sulfonylharnstoff. In einer weiteren 24- und 32-Wochen-Studie wurde kein Unterschied zwischen der Rosiglitazon- / Metformin- und der Sulfonylharnstoff- / Metformin-Gruppe festgestellt. Möglicherweise setzt die Körpergewichtszunahme unter Rosiglitazon im Vergleich zu einem Sulfonylharnstoff verzögert ein, was diese teilweise widersprüchlichen Ergebnisse erklären könnte.

Hier verwiesen die Stellungnehmenden darauf, dass die Einstufung einer Gewichtszunahme unter Glitazontherapie als Schaden nicht berücksichtigt, dass diese durch eine Wasserretention bedingt sei und von Patienten ohne Herzinsuffizienz, die unter einer Dehydrierung leiden, durchaus auch als positiv eingestuft werden könne. Weiterhin wurde angeführt, dass unter Glitazontherapie eine Umverteilung von viszeralem zu subkutanem Fettgewebe stattfinde. Als Beleg hierfür wurde zum einen das Ergebnis einer tierexperimentellen Studie von de Souza (2001) mit Ratten angeführt, die eine verstärkte Adipositas unter Pioglitazon mit einer qualitativen Änderung des Fettgewebes zeigt [149]. Zum anderen wurde auf eine Studie an 19 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verwiesen, die über 12 Wochen mit einer Monotherapie mit Pioglitazon oder Glipizid behandelt wurden [150]. In dieser Untersuchung wurde statistisch signifikant mehr Wasser unter Pioglitazon aufgenommen (Gewichtszunahme), abdominales und viszerales Fett nahmen tendenziell unter Pioglitazon ab, während unter Glipizid eine statistisch signifikante Fettzunahme gemessen wurde.

Zusammenfassend ergibt sich aus den vorgelegten Daten keine generelle Änderung der Bewertung, die Ödeme und eine Körpergewichtszunahme als unerwünschtes Ereignis einstuft. Dies trägt auch der Darstellung dieser Ereignisse in den Studienberichten Rechnung, die Ödembildung und Körpergewichtszunahme als unerwünschtes Ereignis bewerten. Insgesamt wird für die unerwünschten Ereignisse Ödeme und Körpergewichtszunahme von einem Klasseneffekt der Glitazone ausgegangen, der durch die vorhandene Evidenz bestätigt wird. Inwieweit eine Körpergewichtszunahme unter Glitazontherapie alleine durch Wasserretention erklärt werden kann oder durch weitere spezifische Glitazoneffekte, ist anhand der mit den Stellungnahmen eingereichten Unterlagen nicht zu klären. Ein Hinweis darauf, dass auch andere Mechanismen für eine erhöhte Körpergewichtszunahme unter Glitazontherapie verantwortlich sein könnten, ergibt sich aus der Studie CLAF237A2354 [121]. Trotz einer erhöhten Rate peripherer Ödeme in beiden Behandlungsgruppen wurde eine statistisch signifikant größere Körpergewichtszunahme unter der 2-fach-Kombination aus Pioglitazon / Metformin im Vergleich zu einer 2-fach-Kombination aus Vildagliptin / Metformin gemessen (+2,4 kg innerhalb 1 Jahres).

In Abänderung des Vorberichts wird die Zunahme des Körpergewichts (BMI) unter einer Therapie mit Glitazonen allerdings nun nicht mehr als Schaden beschrieben, da unklar ist, inwieweit die beobachteten Körpergewichtsänderungen relevant sind.

Frakturen wurden innerhalb der Zulassung in der PROactive- und in der PERISCOPE-Studie ausgewertet. In der PROactive-Studie zeigte sich ein statistisch signifikant höheres Risiko für Frauen unter Pioglitazontherapie, eine Fraktur zu erleiden. Eine Aussage zu Frakturaten bei Männern kann aufgrund der vorhandenen Daten nicht getroffen werden. In der PERISCOPE-Studie wurden Frakturen nur unter Pioglitazon erfasst, in der Kontrollgruppe traten keine Frakturen auf. Für Rosiglitazon lagen innerhalb der Zulassung keine relevanten Daten vor. Allerdings traten Frakturen bei Frauen in der ADOPT-Studie unter einer



Rosiglitazonmonotherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin oder Sulfonylharnstoff ebenfalls statistisch signifikant häufiger auf.

## 6.8 Schlaganfallrisiko unter Rosiglitazon

In einer Stellungnahme wurde darauf verwiesen, dass es sich bei dem in der PROactive-Studie beobachteten Vorteil von Pioglitazon bezüglich der Prävention von Schlaganfällen bei Patienten mit vorangegangenen Schlaganfällen um einen Klasseneffekt handeln könne. Begründet wurde dies mit den Ergebnissen einer Meta-Analyse und Trends aus großen Endpunktstudien mit Rosiglitazon. Bei der Meta-Analyse handelt es sich um eine für die FDA erstellte Datenpräsentation der Firma GSK [151]. In dieser Analyse von 42 Studien mit Rosiglitazon (8604 Patienten) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (5633 Patienten) wird ein positiver Effekt von Rosiglitazon auf die Prävention von Schlaganfällen gezeigt. 13 Patienten unter Rosiglitazon, im Vergleich zu 18 Patienten in der Kontrollgruppe, zeigten ein Ereignis (*Hazard Ratio* 0,48, 95 %-KI [0,23; 0,98]). Für die ADOPT-Studie und in einer Interimsanalyse der RECORD-Studie wurden numerisch gleichgerichtete Trends beschrieben.

Zusammenfassend sind die vorliegenden Daten nicht dazu geeignet, einen Klasseneffekt hinsichtlich der Prävention von Schlaganfällen durch eine Behandlung mit Glitazonen abzuleiten. Für Rosiglitazon fehlen dazu entsprechende Endpunktstudien. Die dargestellte Meta-Analyse umfasst auch Patienten, die nicht im Rahmen der in Deutschland gültigen Zulassung behandelt wurden. Inwieweit diese Ergebnisse auf eine im Rahmen der Zulassung behandelte Patientenpopulation anwendbar sind, bleibt unklar. Die Interimsanalyse der RECORD- und die Ergebnisse der ADOPT-Studie zeigen keinen statistisch signifikanten Effekt auf die Prävention eines Schlaganfalls. Ein positiver Effekt einer Therapie mit Rosiglitazon auf das Auftreten von Schlaganfällen ist damit nicht nachgewiesen.

## 6.9 Hypoglykämien und langfristige Blutzuckersenkung

In den Stellungnahmen wurde angeführt, dass die Bewertung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung nicht konsistent sei und patientenrelevante Endpunkte nicht in das Fazit übernommen würden. Hierzu muss festgehalten werden, dass im Rahmen der Nutzenbewertung Hypoglykämien unter Berücksichtigung einer langfristigen Blutzuckersenkung bewertet werden. Die Blutzuckersenkung, gemessen durch Änderungen des HbA1c-Wertes, stellt dabei nur ein Hilfsmaß dar und keinen eigenständigen patientenrelevanten Endpunkt. Dass eine HbA1c-Senkung nicht automatisch zu einem erhöhten Nutzen für den Patienten führt, wurde in der ACCORD-Studie gezeigt. In dieser Studie war eine Behandlung mit dem HbA1c-Zielwert < 6,0 % mit einer erhöhten Mortalität verbunden [14]. Auch wenn möglicherweise, wie von einem Stellungnehmenden erwähnt, schwere Hypoglykämien bei Patienten mit einem extrem schlecht eingestellten Blutzucker und ausgeprägter Makroangiopathie für dieses Ergebnis verantwortlich sein könnten, ändert dies nichts an der Tatsache, dass eine Änderung des HbA1c alleine nicht zur Bewertung eines patientenrelevanten Nutzens herangezogen werden kann. Entsprechend wird im Fazit die

Bewertung einer Kombination aus Hypoglykämien und langfristiger Blutzuckersenkung dargestellt. Eine zusätzliche, getrennte Darstellung der Hypoglykämien ohne Berücksichtigung der Blutzuckersenkung erfolgt nicht und war auch im Berichtsplan nicht vorgesehen. Für beide untersuchten Glitazone zeigte sich ein Vorteil gegenüber einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen bezüglich der Häufigkeit von Hypoglykämien unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung. Für Rosiglitazon wurde zusätzlich ein Vorteil hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert von  $< 70$  mg/dL im Vergleich zu einer Behandlung mit Insulin Glargin ermittelt.

In einer Stellungnahme wurde gefordert, dass Hypoglykämien als eigenständiges Gesundheitsrisiko stärker herausgestellt werden müssten, da die ADVANCE- und die ACCORD-Studie zeigten, dass die Vorteile eines geringeren Hypoglykämierisikos bei der Vermeidung patientenrelevanter kardiovaskulärer Endpunkte bislang unterschätzt würden. Die Evidenzlage ist hierzu zurzeit noch nicht ausreichend – die Ergebnisse der ADOPT-Studie mit einer statistisch signifikant höheren Rate von (schwerwiegenden) Hypoglykämien unter Glibenclamid widersprechen dieser Hypothese sogar, da statistisch signifikant weniger schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse unter Glibenclamid als unter Rosiglitazon auftraten [18]. Auch wenn diese Auswertung im Nachhinein korrigiert wurde und somit eventuell keine Unterschiede zwischen den schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen in der ADOPT-Studie bestehen, ergibt sich hieraus kein erhöhtes Risiko hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte für Patienten, die mit einem Sulfonylharnstoff behandelt werden.

#### **6.10 Verzerrungsanfälligkeit von Hypoglykämien in offenen Studien**

In einer Stellungnahme zu der in der Nutzenbewertung berücksichtigen Studie von Rosenstock 2006 (Vergleich Rosiglitazon vs. Insulin Glargin, jeweils in Kombination mit Sulfonylharnstoff/Metformin) wurde angemerkt, dass ein Zusatznutzen hinsichtlich der Hypoglykämien nicht entsprechend gewürdigt werde. Da die Hypoglykämien durch Blutzuckermessungen bestätigt wurden, wurde das Verzerrungspotenzial dieses Endpunktes durch die Stellungnehmenden als gering eingestuft. Im Vorbericht wurde die Bewertung von Hypoglykämien bei offenem Studiendesign als verzerrungsanfällig angesehen und deshalb aus den Daten kein Vorteil für eine der Behandlungsoptionen abgeleitet.

Für den Abschlussbericht wurde für den Parameter Hypoglykämien ergänzend eine Bewertung des Einflusses des Verzerrungspotenzials, wie in Abschnitt 5.3.4.2 beschrieben, durchgeführt. Dabei wurde die Größe des Behandlungseffektes der möglichen Verzerrung gegenübergestellt. In der Rosenstock-2006-Studie wurde nach einer entsprechenden Auswertung der Effekt als so niedrig eingestuft, dass er auch durch die potenzielle Verzerrung zustande gekommen sein konnte. Es blieb deshalb unklar, ob ein Zusatznutzen hinsichtlich Hypoglykämien vorlag. Für nächtliche Hypoglykämien mit einer Blutzuckermessung  $< 70$  mg/dL wurde der Effekt als ausreichend groß und damit hinreichend ergebnissicher

eingestuft, um daraus einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Rosiglitazon gegenüber Insulin Glargin abzuleiten.

Wie in Abschnitt 6.9 erläutert, wird die alleinige Senkung des HbA1c-Wertes durch eine Therapie nicht als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft, sondern als ein Hilfsmaß zur Bewertung auftretender Hypoglykämien. In diesem Zusammenhang stellt die Vergleichbarkeit der HbA1c-Senkung unter Rosiglitazon und Insulin Glargin in der Rosenstock-2006-Studie an sich keinen fazitrelevanten Endpunkt dar, wie von einem der Stellungnehmenden postuliert. Dieses Ergebnis wird vielmehr zusammen mit der relevant niedrigeren Rate nächtlicher Hypoglykämien unter Rosiglitazon betrachtet.

Darüber hinaus wird in einer Stellungnahme zur Rosenstock-2006-Studie darauf verwiesen, dass die Zielgrößen Auftreten von Ödemen, Gewichtszunahme und Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zur Einstufung als Hinweis auf einen Schaden oder gar als Beleg für einen Schaden durch Rosiglitazon herangezogen würden, ohne im Vorbericht auf die designbedingte Möglichkeit einer Verzerrung hinzuweisen. Dies stimmt so nicht, da a.) aus der Rosenstock-2006-Studie für die genannten Zielgrößen kein Beleg für einen größeren Schaden abgeleitet wurde und b.) der Hinweis auf einen größeren Schaden durch Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses durch das Ergebnis einer Meta-Analyse gestützt wird. Ergebnisse einer Meta-Analyse würden im Normalfall als Beleg für einen größeren Schaden oder Zusatznutzen herangezogen. In diesem Fall wurde berücksichtigt, dass sich das Ergebnis auf 2 Studien bezieht, die ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen – deshalb wurde nur von einem Hinweis gesprochen.

Eine weitere offene Studie, in der die Hypoglykämien durch eine Blutzuckermessung  $< 70$  mg/dL bestätigt wurden, war die Studie von Umpierrez (2006) mit dem Vergleich Pioglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin. Für diese Studie wurde aufgrund des großen Effektes mit einer deutlich höheren Rate von Hypoglykämien bei Patienten, die mit Glimepirid behandelt wurden, der Einfluss des Verzerrungspotenzials als gering bewertet. Da in der doppelblinden Studie *AD-4833/EC410* über 2 Jahre ebenfalls Hypoglykämien bei Patienten, die mit dem Sulfonylharnstoff Gliclazid behandelt wurden, statistisch signifikant häufiger auftraten, ergab sich zusammenfassend ein Beleg für einen Vorteil von Pioglitazon / Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff / Metformin bezüglich Hypoglykämien. Über die Häufigkeit schwerer oder schwerwiegender Hypoglykämien konnten anhand beider Studien keine Aussagen getroffen werden. Dass in der Umpierrez-Studie keine schweren Hypoglykämien auftraten, wurde von einem der Stellungnehmenden dadurch begründet, dass die gewählte Patientenpopulation ausdrücklich nur Patienten einschloss, die Sulfonylharnstoffe gut vertrugen und ein niedriges Hypoglykämierisiko aufwiesen.

### **6.11 Hypoglykämieempfinden als Therapiezufriedenheit**

In einer Stellungnahme zur Studie AVM 100264 (Vergleich Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin) wurde angemerkt, dass die Ergebnisse des in dieser Untersuchung eingesetzten Fragebogens zur Behandlungszufriedenheit (DTSQs bzw. DTSQc) nicht adäquat berücksichtigt würden. Die Ergebnisse der Patientenbefragung zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Behandlungszufriedenheit, für das Hypoglykämieempfinden zeigte der DTSQs einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Rosiglitazon im Vergleich zu Glibenclamid / Gliclazid. Für die Bewertung der Therapiezufriedenheit in dieser Studie sind die Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit aus der Patientenbefragung relevant. Diese zeigten keine Unterschiede zwischen den Therapieoptionen auf. Dass die Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin im Vergleich zur Behandlung mit Sulfonylharnstoff / Metformin einen Vorteil bei schweren Hypoglykämien und der Gesamtrate aller Hypoglykämien aufweist, wird im Bericht durch die Bewertung als Beleg für einen Zusatznutzen umfassend gewürdigt.

### **6.12 Nachhaltige Wirksamkeit von Glitazonen im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen**

In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass ein besonderer Vorteil der Glitazone im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen darin bestehe, dass die antidiabetische Wirkung unter Glitazontherapie aufgrund der unterschiedlichen Wirkmechanismen deutlich länger anhalte. Dabei wird u. a. auf die PERISCOPE-Studie verwiesen, die nach 72-wöchiger Behandlung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung mit Glimepirid einen statistisch signifikanten Unterschied im HbA1c-Wert aufzeigt. Hieraus wurde abgeleitet, dass ein Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen besteht, der in die Nutzenbewertung aufgenommen werden müsse. Die Aufrechterhaltung der Blutzuckerkontrolle alleine wird nicht als patientenrelevanter Endpunkt bewertet. Von Bedeutung ist vielmehr, wie in der PERISCOPE-Studie gezeigt, dass die stärkere Blutzuckersenkung unter Pioglitazon im Vergleich zu Glimepirid nicht mit einer erhöhten Hypoglykämierate, sondern im Gegenteil mit einer niedrigeren Rate auch schwerer Hypoglykämien verbunden war. Hieraus ergibt sich ein direkter patientenrelevanter Vorteil gegenüber den Sulfonylharnstoffen. Dass sich eine Aufrechterhaltung der Blutzuckerkontrolle und damit auch eine verspätete Therapieeskalation nicht automatisch in einem patientenrelevanten Nutzen niederschlägt, zeigen auch die Ergebnisse der ADOPT-Studie [18]. Hier wurde unter Rosiglitazon im Vergleich zu Glibenclamid eine statistisch signifikante HbA1c-Reduktion über einen Zeitraum von 4 Jahren beobachtet. Bei einer geringeren Rate schwerer Hypoglykämien unter Rosiglitazon traten kardiovaskuläre schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Rosiglitazon jedoch statistisch signifikant häufiger auf.

In diesem Kontext wurde von einem der Stellungnehmenden dargestellt, dass die vom IQWiG geforderte ITT-Auswertung nicht immer adäquat sei, da sie bei Studien mit kürzerer Laufzeit (6 – 12 Monate) den positiven Effekt der Glitazone im Vergleich zu Sulfonylharnstoff auf die

Blutzuckersenkung verwische. Begründet wird dies mit einer später einsetzenden Wirksamkeit von Pioglitazon, während Sulfonylharnstoffe ihre Wirkung schon in der frühen Phase einer Studie zeigen und in späteren Phasen in ihrer Wirkung nachlassen. Auch hier gilt, wie bereits oben angeführt, dass die Ergebnisse der Blutzuckersenkung alleine keinen patientenrelevanten Nutzen darstellen und immer im Zusammenhang mit patientenrelevanten Endpunkten betrachtet werden. Weiterhin ergibt sich hieraus die Forderung, Studien mit längerer Laufzeit durchzuführen, um einen verzögerten Effekt der Glitazone adäquat zu untersuchen.

### **6.13 Inkonsistenzen bei der Anwendung der Indikation NYHA I – IV bei der Studiauswahl**

Von einem der Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass der Ausschluss von Studien mit dem Verweis auf eine Therapie außerhalb der in Deutschland zugelassenen Indikation inkonsistent gehandhabt werde, da durchaus Studien mit Glitazonen außerhalb der in Deutschland zugelassenen Indikation (NYHA I – IV) in die Bewertung aufgenommen worden seien. In der Stellungnahme wurde nicht angeführt, um welche Studien es sich dabei handelt.

Möglicherweise lag hier aber ein Missverständnis bei dem Umgang mit den in Studien gültigen Ein- bzw. Ausschlusskriterien vor. Studien, in die explizit Patienten mit NYHA I – IV eingeschlossen wurden, d. h. Studien, bei denen das Vorliegen von NYHA I – IV ein Einschlusskriterium für Patienten war, finden sich nicht in der Bewertung. Möglicherweise können in einzelnen Studien aber einzelne Patienten mit NYHA I eingeschlossen worden sein. Das wäre dann möglich, wenn NYHA I nicht als Einschlusskriterium, aber auch nicht als Ausschlusskriterium in einer Studie galt. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass NYHA I definitionsgemäß nicht klinisch erfasst werden kann. So waren in der PROactive-Studie Patienten mit NYHA II – IV ausgeschlossen, nicht aber mit NYHA I. Allerdings wurden Patienten mit NYHA I auch nicht gezielt in die PROactive-Studie eingeschlossen. Inwiefern Patienten mit einer vorliegenden Herzinsuffizienz in die PROactive-Studie eingeschlossen wurden, blieb daher unklar. In der Studie selber wird darauf verwiesen, dass Herzinsuffizienzen nicht bei der Anamnese zu Studienbeginn berücksichtigt wurden und die Rate von Patienten mit einer Herzinsuffizienz sich im Rahmen der bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 üblichen Größe von 12 % bewegen dürfte. Zusammenfassend ergibt sich somit ein konsistentes Vorgehen bei der Studienselektion hinsichtlich des Einschlusskriteriums NYHA I – IV.

### **6.14 Unerwünschte Ereignisse der Vergleichsmedikationen**

In den Stellungnahmen wurde gefordert, dass bei den durchgeführten Vergleichen immer auch die Nebenwirkungen anderer antidiabetischer Behandlungsoptionen und nicht nur die potenziellen Risiken der Glitazone dargestellt werden sollten. Für Metformin wurde hier gefordert, auch gastrointestinale Nebenwirkungen, die Laktatazidose und eine eingeschränkte Nierenfunktion als Schadenspotenzial darzustellen. Bei Vergleichen mit Sulfonylharnstoffen

und Insulin sollten auch kardiovaskuläre Risiken und Gewichtsveränderungen berücksichtigt werden.

Prinzipiell muss bei der Bewertung des Schadenspotenzials der Glitazone berücksichtigt werden, dass in der Nutzenbewertung keine umfassende Auswertung unerwünschter Ereignisse durchgeführt wurde und das Ziel dieser Bewertung nicht die Identifikation einzelner, eventuell auch neuer Warnsignale ist. Basis der Nutzenbewertung sind bekannte Risiken, die sich aus Studien, Fachinformationen und Warnhinweisen der Hersteller („Rote-Hand-Briefe“) ableiten lassen.

Da im Bericht kein direkter Vergleich von Glitazonen mit Metformin eingeschlossen wurde, ist die Auswertung von gastrointestinalen Ereignissen nicht berücksichtigt worden.

Die Forderung, kardiovaskuläre Risiken und Gewichtsveränderungen zu berücksichtigen, ist nicht verständlich, da diese im Rahmen der Nutzenbewertung einen wichtigen Aspekt darstellen und entsprechend ausführlich gewürdigt wurden. Ebenfalls stellte die Einschränkung der Nierenfunktion einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt für die Nutzenbewertung da (Dialysepflicht). Hierzu wurden aber in den eingeschlossenen Studien keine Auswertungen vorgelegt. Nicht berücksichtigt wurden Surrogatparameter der Nierenfunktion wie die durch das Verhältnis von Albumin zu Kreatinin bestimmte Mikroalbuminurie.

### **6.15 Komedikation unter Glitazonen**

In einer Stellungnahme wurde angeführt, dass Glitazone hinsichtlich der Komedikation Vorteile gegenüber Sulfonylharnstoff besitzen. Pioglitazon sei frei von klinisch relevanten Wechselwirkungen und somit ergebe sich ein möglicher zusätzlicher Nutzen für Patienten, die mit Insulin behandelt werden, Hypertoniker oder Patienten, die Cumarin-Derivate erhalten. Laut Fachinformation dürfen Sulfonylharnstoffe bei diesen Patienten nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Dieser Hinweis ist für die Nutzenbewertung nicht relevant, da die Bewertung im Rahmen der Zulassung von Glitazonen durchgeführt wird und die entsprechenden Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (auch der untersuchten Vergleichsmedikationen) bei der Behandlung durch den Arzt berücksichtigt werden müssen. Generell handelt es sich bei den genannten Beispielen aber nicht um kontraindizierte Medikamentenkombinationen, die eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen ausschließen.

### **6.16 Studien die zum Zeitpunkt der Berichtserstellung noch nicht abgeschlossen sind**

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung des vorliegenden Berichtes lief die RECORD-Studie zu Rosiglitazon [152]. Für die Nutzenbewertung relevant könnte hier die Subgruppe von Patienten sein, die unter Metforminmonotherapie nicht ausreichend eingestellt sind. In dieser Studie werden 2228 Patienten über 6 Jahre mit Rosiglitazon und Metformin vs. Metformin und Sulfonylharnstoff behandelt, wobei bei zu hohen HbA1c-Werten (> 8,5 %) eine

zusätzliche Therapie mit einem weiteren blutzuckersenkenden Medikament (Rosiglitazongruppe) oder Insulin (Sulfonylharnstoffgruppe) durchgeführt wird. Als patientenrelevanter (primärer) Endpunkt wird die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung oder bis zum Tod (jeweils aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse) erhoben. Während der Erstellung dieses Berichtes wurde eine geplante Interimsanalyse der RECORD-Studie durchgeführt, die nach 18 Monaten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Senkung des HbA1c zwischen einer Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin vs. Metformin / Sulfonylharnstoff zeigte, allerdings eine statistisch signifikant höhere Körpergewichtszunahme unter Rosiglitazon (Gruppenunterschied 1,2 kg) [86]. Eine weitere ungeplante Interimsanalyse wurde aufgrund von Sicherheitsbedenken gegenüber Rosiglitazon durchgeführt (erhöhtes Myokardrisiko und kardiovaskuläre Todesfälle) [153]. Die Ergebnisse zeigten hier bei einem mittleren *Follow-up* von 3,75 Jahren keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Rosiglitazongruppe und der Kontrollgruppe (keine Trennung nach Metformin bzw. Sulfonylharnstoff) hinsichtlich Myokardinfarkt und kardiovaskulärer Mortalität (Gesamtmortalität). Zum Zeitpunkt der Analyse hatten 267 Patienten unter Rosiglitazon und 243 Patienten in der Kontrollgruppe den primären Endpunkt erreicht (*Hazard Ratio* 1,11 bei einem 95 %-KI von 0,93; 1,32; p-Wert 0,26). Allerdings wies diese Interimsanalyse auf ein statistisch signifikant höheres Risiko einer Herzinsuffizienz unter Rosiglitazontherapie hin (*Hazard Ratio* 2,15 bei einem 95 %-KI von 1,30; 3,57; p-Wert 0,003).

Die Ergebnisse dieser Studie werden für die Nutzenbewertung von Rosiglitazon als relevant eingestuft, da bislang keine Ergebnisse aus Langzeitstudien für patientenrelevante Endpunkte zu Rosiglitazon vorliegen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden 2 weitere noch laufende Studien angeführt, die möglicherweise für die Bewertung relevant sein könnten. Es handelt sich hierbei um die BARI-2D- und die APPROACH-Studie. In der BARI-2D-Studie werden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer Koronararterienerkrankung eingeschlossen und über 5 Jahre behandelt [154]. Dabei wird u. a. untersucht, ob eine Behandlung mit Insulinsensitizern (Metformin oder Glitazonen) im Vergleich zu einer Verabreichung von Insulin bzw. Insulinanaloga, Sulfonylharnstoffen oder Meglitiniden einen Vorteil hinsichtlich der Mortalität und kardialer Ereignisse bei einem HbA1c-Zielwert von  $\leq 7\%$  aufweist. Ob die Ergebnisse der BARI 2D-Studie für eine Nutzenbewertung relevant wären, ist z. B. davon abhängig, ob eine adäquate Subgruppenanalyse der Patienten, die mit einem Glitazon behandelt werden, durchgeführt wird. In der APPROACH-Studie (AVD100521) [155] soll bei 600 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die eine Koronararterienerkrankung aufweisen bzw. bei denen der Verdacht auf eine Koronararterienerkrankung besteht, über 18 Monate untersucht werden, ob eine Behandlung mit Rosiglitazon bzw. Glipizid zu Veränderungen in der Atheroskleroseprogression führt. Neben der Erhebung dieses Surrogatparameters mittels einer intravaskulären Ultraschalluntersuchung werden auch die Ereignisraten für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronarer Revaskularisierung und Hospitalisierung aufgrund einer Myokardischämie erhoben.

Zwar ist die Studie für die Nutzenbewertung möglicherweise relevant, aufgrund der verhältnismäßig geringen Anzahl an eingeschlossenen Patienten und der kurzen Laufzeit ist für den kombinierten Endpunkt aber nur mit einer geringen Ereignisrate zu rechnen, was die Aussagekraft dieser Studie begrenzen würde.

#### **6.17 Ergebnisse von Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Einfluss auf die Nutzenbewertung**

Im Vergleich zur Anzahl der Studien, die im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden konnten, wurde eine weitaus größere Anzahl von Studien identifiziert, bei denen die Patienten außerhalb des Zulassungsstatus behandelt wurden bzw. bei denen unklar ist, ob die Patienten entsprechend der Zulassung behandelt wurden. Die Ergebnisse der Studien mit unklarer Anwendbarkeit (siehe Anhang I) ergaben für die Langzeitwirkung einer Behandlung mit Glitazonen für mikro- und makrovaskuläre Folgekomplikationen und die Gesamtmortalität keine zusätzlichen Hinweise auf einen Nutzen oder Schaden einer Behandlung mit Glitazonen – auch standen die Ergebnisse nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen innerhalb der Zulassung. Im Vergleich zu Sulfonylharnstoff traten unter einer Monotherapie mit Pioglitazon und Rosiglitazon ebenfalls seltener Hypoglykämien auf. Ödeme und eine Zunahme im Körpergewicht waren ebenfalls unter Glitazontherapie häufiger. Frakturen wurden bei Frauen unter Rosiglitazonmonotherapie häufiger beschrieben als unter Metformin- oder Sulfonylharnstoffmonotherapie. Eine entsprechende Auswertung für Rosiglitazon innerhalb des Zulassungsstatus liegt nicht vor. Möglicherweise handelt es sich hierbei aber um einen Klasseneffekt, da Pioglitazon im Rahmen der Zulassung angewendet ebenfalls zu einer erhöhten Frakturnrate bei Frauen führte.

Kardiovaskuläre schwerwiegende unerwünschte Ereignisse inklusive Herzinsuffizienzen traten außerhalb der Zulassung unter Rosiglitazon im Vergleich zu Sulfonylharnstoff häufiger auf (ADOPT-Studie). Diese Ergebnisse wurden in der Erstpublikation der ADOPT-Studie von Kahn (2006) veröffentlicht [18]. Die Stellungnehmenden verwiesen darauf, dass eine nachträgliche verblindete Adjudizierung aller schwerwiegenden Ereignisse durch Kardiologen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich Herzinsuffizienz, Myokardinfarkte, Schlaganfall, kardiovaskuläre Mortalität sowie für den kombinierten Endpunkt aus den Ereignissen Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod zeigte [151]. Weiterhin wurde von den Stellungnehmenden darauf verwiesen, dass die Beobachtungszeit der Glibenclamidgruppe wegen Studienabbrüchen und dem Erreichen des primären Endpunktes beträchtlich kürzer war als unter Rosiglitazon oder Metformin.

Die oben dargestellten, sich widersprechenden Ergebnisse aus der ADOPT-Studie zeigen, dass es notwendig ist, adäquate Langzeitstudien hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte für Rosiglitazon innerhalb der Zulassung durchzuführen und eine adäquate Auswertung kardiovaskulärer Ereignisse sicherzustellen. Darüber hinaus sollten in zusätzlichen



Auswertungen auch die unterschiedlichen Studienabbruchraten berücksichtigt werden, um entsprechende Einflüsse auf die Ergebnisse darzustellen.

Weiterhin wird von einem der Stellungnehmenden darauf verwiesen, dass die Ergebnisse der Interimsanalyse der RECORD-Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Rosiglitazon und den Kontrollgruppen bezüglich Herzinfarkte und kardiovaskulärer Mortalität ergaben. Somit würden auch Daten im Rahmen der Zulassung vorliegen. In der Interimsanalyse lag allerdings für die Patienten, die innerhalb der Zulassung mit Rosiglitazon / Metformin behandelt wurden, keine getrennte Auswertung vor. Die Endergebnisse der RECORD-Studie werden voraussichtlich erst 2009 vorliegen und können somit zu diesem Zeitpunkt für den Bericht nicht berücksichtigt werden.

Der Mangel an Studien im Rahmen der Zulassung für Rosiglitazon zu patientenrelevanten Endpunkten (z. B. Frakturen) führt nicht, wie von einem der Stellungnehmenden befürchtet, zu einer verzerrten Bewertung zuungunsten von Pioglitazon. Das Fehlen von Studien zu diesen patientenrelevanten Endpunkten unter Rosiglitazon, wie auch in der Landkarte der Beleglage (Tabelle 47) dokumentiert, wird im Gegenteil als Mangel eingestuft.

#### **6.18 Unzureichende Untersuchung der Glitazone im Rahmen der Zulassung**

Im Rahmen der Stellungnahmen wurde bemängelt, dass der Bericht für verschiedene Therapieoptionen (z. B. Pioglitazon in der Monotherapie vs. Sulfonylharnstoff) keine relevanten Ergebnisse darstelle und damit das Ziel des Berichtsplans verfehle. Weiterhin wurde kritisiert, dass Studien eingefordert wurden, die im Rahmen der Zulassung nicht möglich seien (Glitazonmonotherapie vs. Metformin bei Patienten mit Metforminkontraindikation). Diese Stellungnahmen sind insoweit inhaltlich korrekt, als für eine Nutzenbewertung der Monotherapie der Glitazone keine Studien entsprechend der Zulassung identifiziert werden konnten. Dies gilt auch für einen „head to head“-Vergleich der beiden zugelassenen Glitazone. Entsprechend ist zu fordern, dass adäquate Studien durchgeführt werden, um diese Evidenzlücke zu schließen. Hierbei wird nicht die Forderung aufgestellt, Studien durchzuführen, die von der Zulassung nicht gedeckt wären. Vorstellbar wären aber, bei Patienten mit einer Metforminkontraindikation (z. B. bei Niereninsuffizienz) oder Metforminunverträglichkeit eine Monotherapiestudie mit Glitazonen im Vergleich zu anderen zugelassenen blutzuckersenkenden Medikamenten durchzuführen. In dem Fehlen solcher im Rahmen der Zulassung möglichen Monotherapievergleiche wird ein gravierender Mangel gesehen.

Dass es prinzipiell möglich ist, solche Studien durchzuführen, zeigen die PROactive- und die PERISCOPE-Studie. Von einem der Stellungnehmenden wurde hierzu korrekt angemerkt, dass die PROactive-Studie gerade für solche Patienten relevante Erkenntnisse liefert, die unterschiedliche Risikofaktoren eines Diabetes mellitus Typ 2 aufweisen und die durch andere Therapieoptionen nicht mehr ausreichend behandelt werden können. Insofern wäre es wünschenswert, weitere Studien innerhalb der Zulassung der Glitazone durchzuführen, um

den Nutzen oder Schaden einer Behandlung ausreichend bewerten zu können. Hierzu gehören auch Langzeitstudien, die kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten bewerten, die unter Metformin alleine nicht ausreichend eingestellt werden können. Zu dieser Therapieoption können bislang primär nur Aussagen zu einem Vorteil bei Hypoglykämien gegenüber einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff getroffen werden, ohne dass Ergebnisse zur Mortalität und zu kardiovaskulären Endpunkten vorliegen.

Die Vorgehensweise, diesen Mangel an Studien innerhalb der Zulassung durch die Berücksichtigung von Studien mit unklarer Anwendbarkeit auszugleichen, wie von den Stellungnehmenden gefordert, wird nicht als adäquat eingestuft. Die von den Stellungnehmenden im Rahmen der Erörterung zum Berichtsplan eingereichten Unterlagen zeigen, wie bereits ausführlich in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan diskutiert, nicht, dass Daten aus Studien außerhalb der Zulassung auf die Situation in der Zulassung anwendbar sind.

Von einem der Stellungnehmenden wurde vorgeschlagen, in Übereinstimmung mit dem Vorgehen der CHMP bei der Bewertung der Arzneimittelsicherheit zumindest alle Studien, die bislang unter „unklare Anwendbarkeit“ dargestellt wurden, bei der Sicherheitsbewertung der Glitazone zu berücksichtigen, unabhängig davon, ob die Studien im Rahmen der Zulassung durchgeführt wurden.

Es wird als nicht sinnvoll eingestuft, alle Studien, auch die Studien außerhalb der Zulassung, in die Bewertung des Schadenpotenzials mit einzubeziehen. Die Aufgabe des IQWiG ist nicht die generelle Bewertung der Sicherheit eines Präparates, sondern die vergleichende Bewertung des potenziellen Schadens eines Medikamentes, wenn es gemäß der Zulassung eingesetzt wird. Die Berücksichtigung von Studien außerhalb der Zulassung, z. B. mit Patienten mit einer Kontraindikation, würde die Nutzen-Schaden-Bewertung des IQWiG verzerren.

### **6.19 Studien, die nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden**

Im Rahmen der Stellungnahmen und der wissenschaftlichen Erörterung wurden einige Studien angeführt, die das IQWiG in der Nutzenbewertung berücksichtigen sollte. Dabei wurde insbesondere die PERISCOPE-Studie benannt, die allerdings schon im Vorbericht als relevant eingestuft wurde und nach Zusendung des Studienberichtes durch die Firma Takeda bei der abschließenden Nutzenbewertung berücksichtigt wurde.

Weiterhin wurde die bislang nicht publizierte Studie 01-00-TL-OPI-506 angeführt, die vom IQWiG als „Studie mit unklarer Anwendbarkeit“ eingestuft wurde (siehe Anhang I). In dieser Studie wurden ca. 36 % der Patienten mit Pioglitazon in der Monotherapie behandelt, ohne dass eine Metforminkontraindikation oder Metforminunverträglichkeit der Patienten vorlag. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden keine Subgruppenanalysen zur Verfügung gestellt. Diese wären für die Patienten, die vor Studienbeginn unter der maximal verträglichen

Metformindosierung nicht ausreichend eingestellt waren, möglich gewesen (ca. 68 % der Patienten in jedem Behandlungsarm erzielten vor Studienbeginn unter Metformin keine ausreichende Blutzuckereinstellung und hätten mit einer Kombination aus Pioglitazon und Metformin im Rahmen der Zulassung behandelt werden dürfen). Als für die Nutzenbewertung relevante Endpunkte sind in dieser Studie u. a. Hypoglykämien, Ödeme und Körpergewicht zu nennen.

Weiterhin wurde die Studie SB-712753/002 (Bailey 2005) von den Stellungnehmenden als besonders wichtig für die Nutzenbewertung dargestellt. Über diese Studie wurde ausführlich in Anhang I berichtet. In dieser Studie zeigten die Patienten unter einer Dosierung von 2 g Metformin vor Studienbeginn keine ausreichende Blutzuckereinstellung. Da in der Studie aber eine Titrierung bis auf 3 g in der Metforminmonotherapie erfolgte, war das Kriterium der Zulassung nicht erfüllt, das eine maximal verträgliche Metformindosierung vor dem Einsatz eines Glitazons vorsieht. Entsprechend wird in dieser Studie das Therapiekonzept einer Behandlung mit Metformin in niedrigerer Dosierung in Kombination mit Rosiglitazon untersucht, was nicht der Zulassung entspricht. In den zum Therapievergleich Rosiglitazon / Metformin vs. Placebo / Metformin eingeschlossenen Studien der Nutzenbewertung war die Metformindosierung in beiden Gruppen konstant, sodass von einer maximal verträglichen Dosierung von Metformin in den Behandlungsgruppen ausgegangen wurde.

Weitere Studien, die von den Stellungnehmenden als relevant für die Nutzenbewertung eingestuft wurden, sind im Folgenden aufgelistet und die Ausschlussgründe dargestellt. Studien, die bereits in Anhang I ausführlich dargestellt werden, sind hier nicht noch einmal extra aufgelistet worden, um Redundanz zu vermeiden.

Studie	Ausschlussgrund / Bewertung
Hanefeld (2007) [156]	Keine Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.
Pistrosch (2005) [157]	Studiendauer < 24 Wochen.
Pistrosch (2004) [158]	Studiendauer < 24 Wochen.
Marx (2005) [159]	Keine Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.
Geng (2008) [160]	Meta-Analyse entspricht aufgrund der eingeschlossenen Studien nicht den Kriterien des Berichtplans: 2 Studien bei Patienten mit metabolischen Syndrom (kein Diabetes mellitus Typ 2); 1 Studie bei Patienten mit Rosiglitazonkontraindikation; 2 Studien liegen nur als Konferenzabstract vor; 3 Studien mit einer nicht zugelassenen Kombinationstherapie (Acarbose bzw. Insulin);
Gerstein (2008) [14]	Die ACCORD-Studie ist nicht relevant für die untersuchte Fragestellung, da die Patienten nicht zu unterschiedlichen Medikamenten randomisiert wurden. Nachträglich durchgeführte Analysen sind verzerrungsanfällig und entsprechen nicht den Einschlusskriterien des Berichtplans.
Abaira (2008) [123]	Die VADT-Studie ist nicht relevant für die untersuchte Fragestellung, da die Patienten nicht zu unterschiedlichen Medikamenten randomisiert wurden. Nachträglich durchgeführte Analysen sind verzerrungsanfällig und entsprechen nicht den Einschlusskriterien des Berichtplans.
Patel (2008) [140]	Die ADVANCE-Studie ist nicht relevant für die untersuchte Fragestellung, da die Patienten nicht zu unterschiedlichen Medikamenten randomisiert wurden. Nachträglich durchgeführte Analysen sind verzerrungsanfällig und entsprechen nicht den Einschlusskriterien des Berichtplans.

In einer Stellungnahme wurde aufgeführt, dass nicht alle Studien vom IQWiG identifiziert worden seien und die Darstellung in Anhang E des Vorberichtes lückenhaft sei. Im Rahmen der Erörterung der Stellungnahmen wurden keine Angaben dazu gemacht, welche Studien nicht vom IQWiG aufgeführt wurden. Auch der Verweis auf eine weitere Stellungnahme, die vom IQWiG ausgeschlossene bzw. nicht genannte relevante Studien benennen sollte, war in diesem Kontext nicht aufschlussreich, da in dieser Stellungnahme keine Studien beschrieben wurden, die nicht im IQWiG-Bericht enthalten waren. Insofern ist davon auszugehen, dass alle relevanten Studien durch das IQWiG identifiziert wurden und der Bericht vollständig ist.

Wie in der Stellungnahme von Takeda korrekt angeführt, fehlen in den publizierten, in Anhang I dargestellten Studien mit unklarer Anwendbarkeit relevante Ergebnisse [Darstellung in der Tabelle als „k. A. (keine Angaben)“]. Für die Studien mit unklarer Anwendbarkeit wurden ausschließlich publizierte Daten dargestellt, d. h. die Studienergebnisse wurden nicht durch unpublizierte Daten ergänzt. Es ist überraschend, dass Takeda darauf verweist, dass diese Daten aber zusätzlich zur Verfügung gestellt werden könnten, um die zurzeit begrenzte Aussagefähigkeit dieser Studien zu erhöhen. Das bedeutet, dass das Unternehmen Takeda, das für die Publikationen verantwortlich zeichnet, die publizierte Datenlage zu diesen Studien für eine zusammenfassende Bewertung von Pioglitazon selbst für unzureichend hält.

## 7 Fazit

Für die patientenrelevanten Endpunkte **makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität** zeigte sich kein Beleg für einen Zusatznutzen einer Therapie mit Glitazonen im Vergleich zu anderen Therapieoptionen. Im Vergleich zwischen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon und eine Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für Patienten mit einer Metforminkontraindikation gab es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pioglitazon durch ein geringeres Risiko für einen kombinierten Endpunkt aus Gesamtmortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt (exkl. stiller Myokardinfarkt) und Schlaganfall. Darüber hinaus gab es für Patienten, die bereits einen Schlaganfall erlitten hatten, einen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon hinsichtlich des erneuten Auftretens eines Schlaganfalls. Dem steht gegenüber, dass für die Therapieoptimierung mit Pioglitazon ein Hinweis auf einen größeren Schaden im Vergleich zur Therapieoptimierung ohne Pioglitazon für **schwerwiegende und nicht schwerwiegende Herzinsuffizienzen** vorliegt.

Für **Erblindungen, die Dialysenotwendigkeit, Amputationen, Krankenhausaufenthalte, hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik** wurde kein Hinweis auf einen Nutzen, Zusatznutzen oder Schaden einer Glitazonbehandlung identifiziert.

Bezüglich der **gemeinsamen Betrachtung von Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung** ergab sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Pioglitazon im Vergleich zu Sulfonylharnstoff, jeweils in der 2-fach-Kombination mit Metformin. Dieser Zusatznutzen wurde nicht für schwere / schwerwiegende Hypoglykämien gezeigt.

Ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Pioglitazon hinsichtlich der (schweren) Hypoglykämien bei Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung ergab sich für den Vergleich einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon mit einer Therapieoptimierung mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid.

Für Rosiglitazon gab es einen Hinweis auf einen Nutzen einer Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin vs. eine Behandlung mit Placebo / Metformin bzw. Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. eine Behandlung Placebo / Sulfonylharnstoff (bei Patienten mit chronischem Nierenversagen). Dieser Hinweis ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass sich der Vorteil lediglich bezogen auf den HbA1c-Wert und nicht bezogen auf das Auftreten von Hypoglykämien (d. h. bessere Blutzuckersenkung unter Rosiglitazon bei vergleichbarer Hypoglykämierate) zeigte.

Aus dem Vergleich von Rosiglitazon / Metformin mit Sulfonylharnstoff / Metformin ergab sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Rosiglitazon bezüglich des Auftretens von (schweren) Hypoglykämien bei gleichzeitiger Betrachtung der Blutzuckersenkung.

Ein weiterer Hinweis auf einen Zusatznutzen von Rosiglitazon ergab sich hinsichtlich nächtlicher Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert von  $< 70$  mg/dL unter Berücksichtigung der langfristigen Blutzuckersenkung für den Vergleich einer Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin vs. eine Behandlung mit Insulin Glargin / Sulfonylharnstoff / Metformin.

Für die **Gesamtrate unerwünschter Ereignisse** zeigte sich kein Nutzen, Zusatznutzen oder Schaden einer Behandlung mit einem Glitazon. Ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch eine Behandlung mit Pioglitazon / Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Vildagliptin / Metformin ergab sich für **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**. Ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Rosiglitazon im Vergleich zu Insulin Glargin (jeweils mit Sulfonylharnstoff und Metformin) ergab sich für **Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse**.

Ein Beleg für einen Schaden unter Rosiglitazon liegt für den Vergleich Rosiglitazon vs. Placebo (jeweils mit Metformin bzw. jeweils mit Metformin / Sulfonylharnstoff) hinsichtlich der **Gesamtrate von Ödemen** vor. Für die 2-fach-Therapie ist dieser Schaden in der Gesamtrate von Ödemen nur für eine Dosierung von 8 mg Rosiglitazon belegt.

Ein Hinweis auf einen größeren Schaden unter Glitazontherapie hinsichtlich der Gesamtrate von Ödemen liegt für die folgenden Behandlungsoptionen vor: a.) Pioglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin, b.) Pioglitazon / Humaninsulin vs. Humaninsulin (nur für periphere Ödeme, bei Patienten mit einer chronischen Nierenerkrankung), c.) Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Therapieoptimierung ohne Pioglitazon, d.) Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Therapieoptimierung mit Glimepirid (nur für periphere Ödeme), e.) Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin und f.) Rosiglitazon vs. Insulin Glargin (jeweils mit Sulfonylharnstoff und Metformin). Zusätzlich lag für den Vergleich zwischen einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon und einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon ein Hinweis auf eine erhöhte Rate von **Studienabbrüchen aufgrund von Ödemen** unter Pioglitazon vor.

Für eine größere **Zunahme des Körpergewichts bzw. Body-Mass-Index** unter Pioglitazon bzw. Rosiglitazon lagen Hinweise aus den Vergleichen a.) Pioglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin vs. Placebo / Sulfonylharnstoff / Metformin, b.) Pioglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin, c.) Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin, d.) Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Therapieoptimierung ohne Pioglitazon, e.) Therapieoptimierung mit Pioglitazon vs. Therapieoptimierung mit Glimepirid, f.) Rosiglitazon / Metformin vs. Placebo / Metformin, g.) Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Sulfonylharnstoff (bei Patienten mit chronischem Nierenversagen), h.) Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Metformin / Sulfonylharnstoff (mit / ohne Placebo) und i.) Rosiglitazon / Metformin / Sulfonylharnstoff vs. Insulin Glargin / Metformin / Sulfonylharnstoff vor.

Hinsichtlich **kardialer (schwerwiegender) Ereignisse** fand sich ein Hinweis auf einen größeren Schaden unter einer Behandlung mit Pioglitazon / Metformin im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff / Metformin.

Ein Hinweis auf einen größeren Schaden ergab sich für **Frakturen** bei Frauen unter Pioglitazon im Rahmen einer Therapieoptimierung im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon. Zusätzlich wurde ein Hinweis auf einen größeren Schaden durch Frakturen für Pioglitazon im Vergleich zu Glimepirid bei einer begleitenden Therapieoptimierung mit Metformin und / oder Insulin identifiziert.

### ***Abschließender Kommentar***

Der Langzeitnutzen und -schaden der Glitazone im Vergleich zu anderen blutzuckersenkenden Therapien im Rahmen der Zulassung ist generell nicht ausreichend untersucht. Aus einer einzigen größeren Langzeitstudie, der PROactive-Studie, liegen Ergebnisse einer Therapieoptimierung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Therapieoptimierung ohne Pioglitazon vor. Auch für dieses untersuchte Therapieschema sind allerdings weitere Studien notwendig.



## **8 Liste der eingeschlossenen Studien**

### **8.1 Pioglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin**

#### **Studie AD-4833/EC410**

Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(2): 167-174.

Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(6): 1093-1104.

Takeda Europe Research & Development Centre Ltd. Long-term efficacy and safety of pioglitazone plus metformin vs. gliclazide plus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a multi-centre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison trial; a clinical phase III study; clinical trial report AD-4833/EC410 [unveröffentlicht]. 2002.

Takeda Europe Research & Development Centre Ltd. Long-term efficacy and safety of pioglitazone plus metformin vs. gliclazide plus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a multi-centre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison trial; a clinical phase III study; clinical trial report AD-4833/EC410 [unveröffentlicht]. 2003.

#### **Studie Umpierrez 2006**

Umpierrez G, Issa M, Vlainic A. Glimepiride vs. pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(4): 751-759.

### **8.2 Pioglitazon / Metformin vs. Vildagliptin / Metformin**

#### **Studie CLAF237A2354**

Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(1): 82-90.

Novartis. A multicenter, double-blind, randomized, active-controlled study to assess the efficacy of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid to pioglitazone 30 mg qd as add-

on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy followed by a 28-weeks, single-blind period to further assess the safety of each treatment combination: clinical trials results database CLAF237A2354 [Online]. 29.07.2008 [Zugriff am 14.10.2008]. URL: <http://www.novartisclinicaltrials.com/webapp/clinicaltrialrepository/public/product.jsp?productID=44&diseaseAreaID=5&divisionId=2>.

### **8.3 Pioglitazon / Metformin/ Sulfonylharnstoff vs. Placebo/Sulfonylharnstoff / Metformin**

#### **Studie F-PIO-100**

Laboratoires Takeda. Evaluation of the efficacy and safety of pioglitazone vs. placebo in combination with metformin and a sulfonylurea in type 2 diabetes mellitus patients: clinical trial report F-PIO-100 [unveröffentlicht]. 2006.

### **8.4 Pioglitazon/Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30**

#### **Studie Jin 2007**

Jin HM, Pan Y. Renoprotection provided by losartan in combination with pioglitazone is superior to renoprotection provided by losartan alone in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30(4): 203-211.

### **8.5 Pioglitazon mit Therapieoptimierung vs. Placebo mit Therapieoptimierung**

#### **Studie PROactive (AD-4833/EC444)**

Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A. The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1647-1653.

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279-1289.

Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(17): 1772-1780.

Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, Skene AM, Massi-Benedetti M, Yates J et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007; 30(11): 2773-2778.

Schneider CA, Ferrannini E, Defronzo R, Schernthaner G, Yates J, Erdmann E. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(1): 182-187.

Wilcox R, Boussier MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38(3): 865-873.

Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J* 2008; 155(4): 712-717.

Takeda Europe Research & Development Centre Ltd. PROactive: PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events; a macrovascular outcome study in type 2 diabetic patients comparing pioglitazone with placebo in addition to existing therapy; AD-4833/EC444; statistical analysis plan; version 1.3 (final). 2005.

Takeda Europe Research & Development Centre Ltd. PROactive: PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events; a macrovascular outcome study in type 2 diabetic patients comparing pioglitazone with placebo in addition to existing therapy; AD-4833/EC444; clinical trial protocol incorporating amendments 1, 2 and 3; version 1.2. 2003.

Takeda Europe Research & Development Centre Ltd. PROactive: PROspective pioglitAzone Clinical Trial IN macroVascular Events; a macrovascular outcome study in type 2 diabetic patients comparing pioglitazone with placebo in addition to existing therapy; AD-4833/EC444; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2005.

## **8.6 Pioglitazon mit Therapieoptimierung vs. Glimepirid mit Therapieoptimierung**

### **Studie PERISCOPE (AD-4833/EC444)**

Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(13): 1561-1573.

Takeda Global Research and Development Center. A double-blind, randomized, comparator-controlled study in subjects with type 2 diabetes mellitus comparing the effects of pioglitazone HCl vs. glimepiride on the rate of progression of coronary atherosclerotic disease

as measured by intravascular ultrasound; clinical trial report 01-01-TL-OPI-516 [unveröffentlicht]. 2008.

## **8.7 Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo/Sulfonylharnstoff**

### **Studie 49653/136**

GlaxoSmithKline. A 26-week randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone with concurrent insulin therapy and/or a sulphonylurea in type 2 diabetic patients with chronic renal failure (not on dialysis): study 49653/136 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 02.11.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_136.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_136.pdf).

SmithKline Beecham. A 26-week randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone with concurrent insulin therapy and/or a sulphonylurea in type 2 diabetic patients with chronic renal failure (not on dialysis): study 49653/136; final clinical report [unveröffentlicht]. 2002.

## **8.8 Rosiglitazon / Metformin vs. Placebo / Metformin**

### **Studie 49653/094**

Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 283(13): 1695-1702.

GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, double-dummy, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone when administered once daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5 mg/day) of metformin: study 49653/094 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 22.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_094.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_094.pdf).

SmithKline Beecham. A 26-week randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone when administered once daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5 mg/day) of metformin: study 49653/094; final clinical report [unveröffentlicht]. 1998.

### **Studie 49653/093**

GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, double-dummy, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone 4mg twice daily when

administered to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5mg/day) of metformin: study 49653/093 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 13.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_093.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_093.pdf).

SmithKline Beecham. A 26-week randomized, double-blind, double-dummy, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone 4mg bd when administered to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5mg/day) of metformin: study 49653/093; final clinical report [unveröffentlicht]. 1998.

### **Studie 49653/044**

Gomez-Perez FJ, Fanghanel-Salmon G, Antonio BJ, Montes-Villarreal J, Berry RA, Warsi G et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18(2): 127-134.

GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of BRL 49653C when administered twice daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5g/day) of metformin "twice daily add-on to metformin": study 49653/044 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 13.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_044.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_044.pdf).

SmithKline Beecham. A 26-week randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of BRL 49653C when administered twice daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5g/day) of metformin "twice daily add-on to metformin": study 49653/044; final clinical report [unveröffentlicht]. 2000.

### **Studie Negro 2005**

Negro R, Mangieri T, Dazzi D, Pezzarossa A, Hassan H. Rosiglitazone effects on blood pressure and metabolic parameters in nondipper diabetic patients. Diabetes Res Clin Pract 2005; 70(1): 20-25.

## **8.9 Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin**

### **Studie BMS CV1380-61**

Garber A, Klein E, Bruce S, Sankoh S, Mohideen P. Metformin-glibenclamide vs. metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(2): 156-163.

Bristol-Myers Squibb. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial comparing the safety and efficacy of metformin/glyburide tablets to metformin plus rosiglitazone therapy in patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycemic control with metformin monotherapy: clinical study report CV138061 [Online]. 04.02.2003 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/CV138061.pdf>

### **Studie Khanolkar 2008**

Khanolkar MP, Morris RH, Thomas AW, Bolusani H, Roberts AW, Geen J et al. Rosiglitazone produces a greater reduction in circulating platelet activity compared with gliclazide in patients with type 2 diabetes mellitus--an effect probably mediated by direct platelet PPARgamma activation. *Atherosclerosis* 2008; 197(2): 718-724.

### **Studie AVM100264**

GlaxoSmithKline. A randomised, multi-centre, phase IV, double-blind, parallel group study comparing the effects of 52 weeks' administration of AVANDAMET\* and metformin plus sulphonylurea on change in HbA1c from baseline in overweight type 2 diabetics poorly controlled on metformin: study Hamann 2007 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 08.09.2006 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV\\_AVM100264.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_AVM100264.pdf).

GlaxoSmithKline. A randomised, multi-centre, phase IV, double-blind, parallel group study comparing the effects of 52 weeks' administration of AVANDAMET and metformin plus sulphonylurea on change in HbA1c from baseline in overweight type 2 diabetics poorly controlled on metformin: study AVM100264; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

Hamann A, Garcia-Puig J, Paul G, Donaldson J, Stewart M. Comparison of fixed-dose rosiglitazone/metformin combination therapy with sulphonylurea plus metformin in overweight individuals with Type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116(1): 6-13.

**Studie 49653/137**

Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, Weston WM, Heise MA, Freed MI et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria.[see comment]. J Hypertens 2006; 24(10): 2047-2055.

GlaxoSmithKline. A study to evaluate the efficacy of rosiglitazone (BRL-049653) on reduction of microalbuminuria in subjects with type 2 diabetes mellitus: study BRL-49653/137 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 20.12.2005 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_137.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_137.pdf).

GlaxoSmithKline. A study to evaluate the efficacy of rosiglitazone (BRL-049653) on reduction of microalbuminuria in subjects with type 2 diabetes mellitus: study BRL-49653/137; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.

**8.10 Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin vs. Placebo/Sulfonylharnstoff/ Metformin****Studie BMS CV138-055 ST**

Dailey GE,III, Noor MA, Park JS, Bruce S, Fiedorek FT. Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. Am J Med 2004; 116(4): 223-229.

**Studie 49653/134**

GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, parallel group study to compare the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone (2 mg BID and 4 mg BID) vs. placebo in combination with glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: study 49653/134 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 15.11.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_134.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_134.pdf).

SmithKline Beecham. A 26-week randomized, double-blind, parallel group study to compare the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone (2 mg BID and 4 mg BID) vs. placebo in combination with glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: study 49653/134 ; final clinical report [unveröffentlicht]. 2001.

**8.11 Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin****Studie Kadoglou 2007**

Kadoglou NPE, Iliadis F, Liapis CD, Perrea D, Angelopoulou N, Alevizos M. Beneficial effects of combined treatment with rosiglitazone and exercise on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2007; 30(9): 2242-2244.

**Studie Kadoglou 2008**

Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Liapis CD, Alevizos M. Beneficial effects of rosiglitazone on novel cardiovascular risk factors in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2008; 25(3): 333-340.

**8.12 Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin vs. Insulin Glargin/Sulfonylharnstoff/ Metformin****Studie HOE901/4014**

Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care* 2006; 29(3): 554-559.

Vinik AI, Zhang Q. Adding insulin glargine vs. rosiglitazone: health-related quality-of-life impact in type 2 diabetes.[erratum appears in *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1684]. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 795-800.

**Studie Reynolds 2007**

Reynolds LR, Kingsley FJ, Karounos DG, Tannock LR. Differential effects of rosiglitazone and insulin glargine on inflammatory markers, glycemic control, and lipids in type 2 diabetes. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2007; 77(2): 180-187.

**8.13 Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff / Metformin vs. NPH-Insulin/Sulfonylharnstoff/ Metformin****Studie Ko 2006**

Ko GTC, Tsang PCC, Wai HPS, Kan ECY, Chan HCK. Rosiglitazone vs. bedtime insulin in the treatment of patients with conventional oral antidiabetic drug failure: a 1-year randomized clinical trial. *Adv Ther* 2006; 23(5): 799-808.



## 9 Literatur

1. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7): 3452-3456.
2. Ovalle F, Bell DS. Lipoprotein effects of different thiazolidinediones in clinical practice. *Endocr Pract* 2002; 8(6): 406-410.
3. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106(6): 679-684.
4. Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, Kreider MM, Biswas N, Cohen BR et al. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90(9): 947-952.
5. Dandona P, Aljada A. A rational approach to pathogenesis and treatment of type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2002; 90(5A): 27G-33G.
6. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, Tagami T, Kono S, Uesugi H et al. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003; 26(9): 2493-2499.
7. Eschwege E, Richard JL, Thibault N, Ducimetiere P, Warnet JM, Claude JR et al. Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels: the Paris Prospective Study, ten years later. *Horm Metab Res Suppl* 1985; 15: 41-46.
8. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(7): 1129-1134.
9. Sjöholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet* 2005; 365(9459): 610-612.
10. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 405-412.
11. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2): 103-117.

12. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854-865.
13. Abaira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial: Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997; 157(2): 181-188.
14. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr, Bigger JT et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545-2559.
15. Berlie HD, Kalus JS, Jaber LA. Thiazolidinediones and the risk of edema: a meta-analysis. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2007; 76(2): 279-289.
16. Rosen CJ. The rosiglitazone story: lessons from an FDA Advisory Committee meeting. *N Engl J Med* 2007; 357(9): 844-846.
17. Center for Drug Evaluation and Research. Joint meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee July 30, 2007: FDA briefing document [Online]. 2007 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/AC/07/briefing/2007-4308b1-02-fda-backgrounder.pdf>.
18. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2427-2443.
19. GlaxoSmithKline. Erhöhte Inzidenz von Frakturen bei Frauen unter Langzeitbehandlung mit Rosiglitazon: Rote-Hand-Brief [Online]. 07.03.2007 [Zugriff am 03.2007]. URL: <http://www.akdae.de/20/40/Archiv/2007/56-20070307.pdf>.
20. Takeda Pharma. Wichtige Sicherheitsinformation zu Frakturen unter Pioglitazon-Einnahme: erhöhte Inzidenz von Frakturen bei Patientinnen, die in klinischen Studien eine Langzeitbehandlung mit Pioglitazon-haltigen Arzneimitteln (ACTOS, COMPETACT und TANDEMACT) erhielten; Rote-Hand-Brief [Online]. 28.03.2007 [Zugriff am 03.2007]. URL: <http://www.akdae.de/20/40/Archiv/2007/54-20070402.pdf>.
21. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes.[see comment]. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2457-2471.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Dokumentation und Würdigung der

Stellungnahmen zum Berichtsplan; Auftrag A05-05A [Online]. 31.10.2007 [Zugriff am 11.2007]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-05A\\_Dokumentation\\_und\\_Wuerdigung\\_zum\\_Berichtsplan\\_V\\_1\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-05A_Dokumentation_und_Wuerdigung_zum_Berichtsplan_V_1_0.pdf).

23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Berichtsplan; Auftrag A05-05A [Online]. 24.10.2007 [Zugriff am 05.03.2008]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-05A\\_Berichtsplan\\_V\\_2\\_0\\_Glitazone\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-05A_Berichtsplan_V_2_0_Glitazone_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf).

24. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. Genf: WHO; 2006.

25. Takeda Pharma. Actos 15 mg Tablette: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2007.

26. GlaxoSmithKline. AVANDIA 4 mg Filmtablette: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2008.

27. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus [Online]. 30 Mai [Zugriff am April 27.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>.

28. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Points to consider on adjustment for baseline covariates [Online]. 22 Mai 2003 [Zugriff am 21 August.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/286399en.pdf>.

29. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use post-authorisation summary of positive opinion for Avandia [Online]. 24.01.2008 [Zugriff am 05.03.2008]. URL: [http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Avandia\\_4271208en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Avandia_4271208en.pdf).

30. Wood L, Egger M, Gluud LL, Schulz KF, Juni P, Altman DG et al. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. BMJ 2008; 336(7644): 601-605.

31. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007; 147(6): 386-399.

32. Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. Comparative Effectiveness Review No.8. [Online]. 16 Juli 2007 [Zugriff am 21 August.2007]. URL: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/OralFullReport.pdf>.

33. Zietemann V, Schwarzer R. Bewertung des Mehrnutzens der Therapie mit Glitazonen im Vergleich zur Therapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus [Online]. 09.2006 [Zugriff am 18.04.2007]. URL: [http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta150\\_bericht\\_de.pdf](http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta150_bericht_de.pdf).
34. Zietemann V, Storz P, Freytag A, Hagenmeyer E-, Gothe H. HTA-Bericht zur Effektivität, zur Anwendungssicherheit und zur gesundheitsökonomischen Bewertung von Pioglitazon und Rosiglitazon bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus [Online]. 08.2008 [Zugriff am 22.10.2008]. URL: [http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta231\\_bericht\\_de.pdf](http://gripsdb.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta231_bericht_de.pdf).
35. GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of BRL 49653C when administered twice daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5g/day) of metformin "twice daily add-on to metformin": study 49653/044 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 13.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_044.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_044.pdf).
36. Gomez-Perez FJ, Fanghanel-Salmon G, Antonio BJ, Montes-Villarreal J, Berry RA, Warsi G et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev 2002; 18(2): 127-134.
37. GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, double-dummy, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone when administered once daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5 mg/day) of metformin: study 49653/094 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 22.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_094.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_094.pdf).
38. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 283(13): 1695-1702.
39. GlaxoSmithKline. A study to evaluate the efficacy of rosiglitazone (BRL-049653) on reduction of microalbuminuria in subjects with type 2 diabetes mellitus: study BRL-49653/137 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 20.12.2005 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_137.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_137.pdf).
40. Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, Weston WM, Heise MA, Freed MI et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria.[see comment]. J Hypertens 2006; 24(10): 2047-2055.

41. GlaxoSmithKline. A randomised, multi-centre, phase IV, double-blind, parallel group study comparing the effects of 52 weeks' administration of AVANDAMET\* and metformin plus sulphonylurea on change in HbA1c from baseline in overweight type 2 diabetics poorly controlled on metformin: study AVM100264 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 08.09.2006 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV\\_AVM100264.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_AVM100264.pdf).
42. Hamann A, Garcia-Puig J, Paul G, Donaldson J, Stewart M. Comparison of fixed-dose rosiglitazone/metformin combination therapy with sulphonylurea plus metformin in overweight individuals with Type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116(1): 6-13.
43. GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, double-dummy, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone 4mg twice daily when administered to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5mg/day) of metformin: study 49653/093 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 13.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_093.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_093.pdf).
44. GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, parallel group study to compare the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone (2 mg BID and 4 mg BID) versus placebo in combination with glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: study 49653/134 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 15.11.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_134.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_134.pdf).
45. GlaxoSmithKline. A 26-week randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone with concurrent insulin therapy and/or a sulphonylurea in type 2 diabetic patients with chronic renal failure (not on dialysis): study 49653/136 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 02.11.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_136.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_136.pdf).
46. Takeda Europe R&D Centre Ltd. The effect of pioglitazone on macrovascular outcome (death, heart attack, acute coronary syndrome, heart bypass surgery, stroke, leg bypass surgery or amputation) in patients with type 2 diabetes; study: AD-4833-EC444-PROactive [Online]. In: Takeda Clinical Trial Register (Protocol Summaries). [Zugriff am 11.2007]. URL: [http://www.takeda.com/pdf/usr/tosp301/AD-4833-EC444-PROactive\\_Pr\\_E\\_700\\_21.pdf](http://www.takeda.com/pdf/usr/tosp301/AD-4833-EC444-PROactive_Pr_E_700_21.pdf).
47. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9493): 1279-1289.

48. Kadoglou NPE, Iliadis F, Liapis CD, Perrea D, Angelopoulou N, Alevizos M. Beneficial effects of combined treatment with rosiglitazone and exercise on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(9): 2242-2244.
49. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, Stewart JA, Soltes-Rak E, Dailey G. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006; 29(3): 554-559.
50. Vinik AI, Zhang Q. Adding insulin glargine versus rosiglitazone: health-related quality-of-life impact in type 2 diabetes.[erratum appears in *Diabetes Care*. 2007 Jun;30(6):1684]. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 795-800.
51. Jin HM, Pan Y. Renoprotection provided by losartan in combination with pioglitazone is superior to renoprotection provided by losartan alone in patients with type 2 diabetic nephropathy. *Kidney Blood Press Res* 2007; 30(4): 203-211.
52. Garber A, Klein E, Bruce S, Sankoh S, Mohideen P. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(2): 156-163.
53. Bristol-Myers Squibb. A multicenter, randomized, double-blind clinical trial comparing the safety and efficacy of metformin/glyburide tablets to metformin plus rosiglitazone therapy in patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycemic control with metformin monotherapy: clinical study report CV138061 [Online]. 04.02.2003 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/CV138061.pdf>.
54. Dailey GE,III, Noor MA, Park JS, Bruce S, Fiedorek FT. Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind trial. *Am J Med* 2004; 116(4): 223-229.
55. Sanofi-Aventis. Insulin glargine [rDNA origin] injection (Lantus) vs. pioglitazone (Actos) as add-on therapy in subjects failing monotherapy with sulfonylurea or metformin (Glucophage): a randomized, open, parallel study; study number HOE901/4020 [Online]. 28.08.2007 [Zugriff am 16.11.2007]. URL: [http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study\\_1014\\_0.pdf](http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1014_0.pdf).
56. European Medicines Agency. Actos: European public assessment report; scientific discussion; Actos-H-C-285-II-24 [Online]. 26.10.2006 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Actos/Actos-H-C-285-II-24.pdf>.
57. European Medicines Agency. Actos: European public assessment report; scientific discussion; Actos-H-C-285-II-25 [Online]. 26.01.2007 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Actos/Actos-H-C-285-II-25.pdf>.

58. European Medicines Agency. Competact: European public assessment report; scientific discussion [Online]. 2006 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/competact/H-655-en6.pdf>.
59. Matthews DR, Charbonnel BH, Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner G. Long-term therapy with addition of pioglitazone to metformin compared with the addition of gliclazide to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, comparative study. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(2): 167-174.
60. Charbonnel B, Schernthaner G, Brunetti P, Matthews DR, Urquhart R, Tan MH et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(6): 1093-1104.
61. European Medicines Agency. Avandia: European public assessment report; scientific discussion [Online]. 01.09.2003 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Avandia/104300en6.pdf>.
62. European Medicines Agency. Avandia: European public assessment report; scientific discussion; Avandia-H-268-II-23 [Online]. 26.05.2005 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Avandia/Avandia-H-268-II-23.pdf>.
63. European Medicines Agency. Avandamet: European public assessment report; scientific discussion; [Online]. 2005 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avandamet/423003en6.pdf>.
64. Center for Drug Evaluation and Research. Avandia: application number 21-071; medical review(s) [Online]. 25.05.1999 [Zugriff am 11.2007]. URL: [http://www.fda.gov/Cder/foi/nda/99/21071\\_Avandia\\_medr.pdf](http://www.fda.gov/Cder/foi/nda/99/21071_Avandia_medr.pdf).
65. Center for Drug Evaluation and Research. Avandia: application number 21-071; statistical review(s) [Online]. 25.05.1999 [Zugriff am 11.2007]. URL: [http://www.fda.gov/Cder/foi/nda/99/21071\\_Avandia\\_statr.pdf](http://www.fda.gov/Cder/foi/nda/99/21071_Avandia_statr.pdf).
66. Center for Drug Evaluation and Research. Avandia: application number NDA 21-071/S-004; approval package [Online]. 27.02.2003 [Zugriff am 11.2007]. URL: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/021071\\_S004\\_AVANDIA.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/021071_S004_AVANDIA.pdf).
67. Center for Drug Evaluation and Research. Actos: application number 21-703; medical review(s) [Online]. 15.07.1999 [Zugriff am 11.2007]. URL: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/021073A\\_Actos.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/021073A_Actos.htm).

68. Center for Drug Evaluation and Research. Actos: application number 21-073; statistical review(s) [Online]. 15.07.1999 [Zugriff am 11.2007]. URL: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/021073A\\_Actos.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/021073A_Actos.htm).
69. Center for Drug Evaluation and Research. Actos: application number NDA 21-073/S-020; approval package [Online]. 26.11.2003 [Zugriff am 11.2007]. URL: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/021073\\_S020\\_ACTOS%20TABLETS\\_AP.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/021073_S020_ACTOS%20TABLETS_AP.pdf).
70. SmithKline Beecham. A 26-week randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of BRL 49653C when administered twice daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5g/day) of metformin "twice daily add-on to metformin": study 49653/044; final clinical report [unveröffentlicht]. 2000.
71. Leiter LA, Harris SB, Chiasson J-, Edwards L, O'Neill MC, Van DM. Efficacy and safety of Rosiglitazone as monotherapy or in combination with metformin in primary care settings. Canadian Journal of Diabetes 2005; 29(4): 384-392.
72. GlaxoSmithKline. A 24-week randomized, double-blind study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone (RSG) (8mg once daily) in combination with glyburide in African American and Hispanic subjects with type 2 diabetes mellitus who are inadequately controlled on glyburide monotherapy: study 49653/143 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 02.11.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV\\_49653\\_143.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_49653_143.pdf).
73. Davidson JA, McMorn SO, Waterhouse BR, Cobitz AR. A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy and tolerability of combination therapy with rosiglitazone and sulfonylurea in African American and Hispanic American patients with type 2 diabetes inadequately controlled with sulfonylurea monotherapy. Clin Ther 2007; 29(9): 1900-1914.
74. GlaxoSmithKline. A 52-week double-blind study of the effect of rosiglitazone on cardiovascular structure and function in subjects with type 2 diabetes mellitus and congestive heart failure (NYHA class I/II): study 49653/211 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 23.12.2005 [Zugriff am 11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV\\_49653\\_211.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_49653_211.pdf).
75. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GAJ, McMurray JJV, McMorn SO, Roberts JN et al. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure.[see comment]. J Am Coll Cardiol 2007; 49(16): 1696-1704.



76. GlaxoSmithKline. Rosiglitazone evaluation: advancing canadian treatment of type 2 diabetes (REACT 2); study BRL 49653C/185 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 18.01.2006 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV\\_49653\\_185.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_49653_185.pdf).
77. GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, double-dummy, multicentered study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone when administered to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maximal dose (20 mg/day) of glyburide: study 49653/079 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 13.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_079.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_079.pdf).
78. GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone when administered once daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on at least half-maximal dose ( $\geq 10$  mg/day) of glyburide: study 49653/096 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 23.08.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_096.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_096.pdf).
79. GlaxoSmithKline. A 3-year open-label, multicenter, active (glyburide) comparison study, to evaluate the effect of BRL 49653C 8mg od on cardiovascular function in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM): study 49653/097 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 22.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_097.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_097.pdf).
80. GlaxoSmithKline. A 26-week randomized, double-blind study to compare the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone 8mg/day (4mg bd) versus placebo in combination with glyburide in patients with type 2 diabetes mellitus who are inadequately controlled on maximum dose glyburide: study 49653/127 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 22.09.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_127.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_127.pdf).
81. GlaxoSmithKline. A 26-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of rosiglitazone in combination with glimepiride compared to glimepiride alone in patients with type 2 diabetes mellitus: study 49653/234 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 02.11.2004 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_234.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_234.pdf).
82. Rosenstock J, Chou HS, Matthaehi S, Seidel DK, Hamann A. Potential benefits of early addition of rosiglitazone in combination with glimepiride in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2008; 10(10): 862-873.

83. GlaxoSmithKline. A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-control, clinical evaluation of rosiglitazone in combination with glimepiride compared to glimepiride plus placebo for 24 weeks in subjects with type 2 diabetes mellitus who are inadequately controlled on non-TZD oral monotherapy: study BRL-049653/325 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 16.09.2005 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_049653\\_325.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_049653_325.pdf).
84. GlaxoSmithKline. A double-blind feasibility study to estimate and compare the effect of rosiglitazone in parallel with glyburide on cognition in patients with type 2 diabetes mellitus: study BRL-049653/282 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 22.12.2005 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV\\_49653\\_282.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_49653_282.pdf).
85. Ryan CM, Freed MI, Rood JA, Cobitz AR, Waterhouse BR, Strachan MW. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 345-351.
86. Home PD, Jones NP, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M et al. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabetic Med* 2007; 24(6): 626-634.
87. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357(1): 28-38.
88. GlaxoSmithKline. Interest of early combination with rosiglitazone in the optimised management of type 2 diabetic subjects poorly controlled with sulfonylurea or metformin monotherapy. OPTIMA study: study ROSF4002 – Interim Report [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 16.01.2006 [Zugriff am 11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_ROSF4002.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_ROSF4002.pdf).
89. GlaxoSmithKline. A double-blind, multicenter, placebo controlled, parallel group comparative study to evaluate the efficacy and safety of BRL 49653C (avandia) with concurrent sulphonylurea therapy, when administered to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM): study 49653/128 [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 15.04.2005 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_128.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_128.pdf).

90. GlaxoSmithKline. A single-blind, randomised, positive-controlled, parallel-group multicentre study to compare the effect of glibenclamide plus rosiglitazone vs glibenclamide plus placebo on body fat distribution when administered for 12 months to Korean patients with type 2 diabetes mellitus: study 100684 (SB-49653/454) [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 23.03.2006 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV\\_49653\\_454.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_49653_454.pdf).
91. GlaxoSmithKline. Rosiglitazone and Plaque Study: A 12 Month Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Magnetic Resonance Imaging Study to Evaluate the Effect of Rosiglitazone on the Structure and Composition of Carotid Atherosclerotic Plaques in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Coexisting Vascular Disease or Hypertension: study 49653/351 – Interim Data [Online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Trial Register. 22.12.2005 [Zugriff am 11.2007]. URL: [http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV\\_49653\\_351.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/IV_49653_351.pdf).
92. Onyemelukwe GC, Wokoma SS, Ohwovoriole AE, Bakari AG. The efficacy and safety of rosiglitazone with concurrent sulphonylurea therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus in Nigeria. *Int J Diabetes & Metabolism* 2007; (15): 62-67.
93. Hwang YC, Lee EY, Lee WJ, Cha BS, Yoon KH, Park KS et al. Effects of rosiglitazone on body fat distribution and insulin sensitivity in Korean type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism* 2008; 57(4): 479-487.
94. Takeda Pharmaceuticals North America. A randomized, double-blind, comparator-controlled study of pioglitazone HCl vs glyburide in the treatment of patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and mild cardiac disease (NYHA I); 01-00-TL-OPI-520; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2003.
95. Takeda Global Research and Development Center. A randomized, double-blind, comparator-controlled study of pioglitazone HCl vs glyburide in the treatment of subjects with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus and mild to moderate congestive heart failure; clinical trial report 01-00-TL-OPI-504 [unveröffentlicht]. 2004.
96. Takeda Europe Research and Development Centre. A double-blind, randomised study to compare 30 mg o.d. AD-4833 (Pioglitazone) vs 2.5 mg glibenclamid and vs diet alone in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus; pioglitazone AD-4833/EC204 clinical trial report; volume 1 + 2 [unveröffentlicht]. 1998.
97. Takeda Italia Farmaceutici. Efficacy and safety of pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus in comparison to gliclazide: clinical trial report AD 4833/98/I-02 [unveröffentlicht]. 2003.

98. Perriello G, Pampanelli S, Di PC, Brunetti P. Comparison of glycaemic control over 1 year with pioglitazone or gliclazide in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23(3): 246-252.
99. Takeda Pharmaceuticals North America. An open-label, long-term extension study of pioglitazone (AD-4833) in type II diabetes mellitus patients (Non-Insulin Dependent Diabetes, NIDDM): clinical trial report AD-4833/PNFP-031.2 [unveröffentlicht]. 2001.
100. Takeda Pharmaceuticals North America. A double-blind, randomized comparison study of the long term safety and efficacy of pioglitazone HCl or glyburide in subjects recently diagnosed with type 2 diabetes; clinical trial report 01-00-TL-OPI-501 [unveröffentlicht]. 2004.
101. Jain AP. Prevention of Diabetes Mellitus. *Journal of Internal Medicine of India* 2001; 4(4): 181-184.
102. Takeda Pharmaceuticals North America. A randomized, comparator controlled, double-blind study of the liver safety of pioglitazone HCl vs glyburide with metformin and insulin as part of step therapy in subjects with type 2 (non-insulin dependent) diabetes; clinical trial report 01-00-TL-OPI-506 [unveröffentlicht]. 2006.
103. Takeda Italia Farmaceutici. Efficacy and safety of pioglitazone in addition to sulfonilureas or metformin vs. fixed combination with metformin + glibenclamide in patients with type 2 diabetes mellitus: clinical trial report PIOc/COM06/TIF [unveröffentlicht]. 2005.
104. Comaschi M, Demicheli A, Di Pietro C, Bellatreccia A, Mariz S, Alessi R et al. Effects of pioglitazone in combination with metformin or a sulfonylurea compared to a fixed-dose combination of metformin and glibenclamide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2007; 9(4): 387-398.
105. Comaschi MA, Dipietro C, Fionda A, Bellatreccia A, Mariz S. Efficacy and safety of pioglitazone in addition to SU or MET vs. FC with MET plus glyburide in T2 diabetes Pts. *Diabetes* 2006; 55: A473-A474.
106. Laboratoires Takeda. Evaluation of the efficacy and safety of pioglitazone vs. placebo in combination with metformin and a sulfonylurea in type 2 diabetes mellitus patients: clinical trial report F-PIO-100 [unveröffentlicht]. 2006.
107. Eli Lilly and Company. Pioglitazone versus placebo in combination with insulin therapy in patients with type 2 diabetes who are unable to achieve adequate glycemic control with insulin therapy: study H6E-MC-GLAT; clinical study report [unveröffentlicht]. 2004.

108. Mattoo V, Eckland D, Widel M, Duran S, Fajardo C, Strand J et al. Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus whose disease is not adequately controlled with insulin therapy: results of a six-month, randomized, double-blind, prospective, multicenter, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27(5): 554-567.
109. Takeda Europe Research and Development Centre. PROactive: PROspective pioglitAzone Clinical Trial IN macroVascular Events; a macrovascular outcome study in type 2 diabetic patients comparing pioglitazone with placebo in addition to existing therapy; AD-4833/EC444; clinical trial report [unveröffentlicht]. 2005.
110. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2,445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(17): 1772-1780.
111. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007; 38(3): 865-873.
112. Takeda Europe Research and Development Centre. Long-term efficacy and safety of pioglitazone plus metformin versus gliclazide plus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a multi-centre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison trial; a clinical phase III study; clinical trial report AD-4833/EC410 [unveröffentlicht]. 2002.
113. Takeda Europe Research and Development Centre. Long-term efficacy and safety of pioglitazone plus metformin versus gliclazide plus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a multi-centre, randomised, double-blind, double-dummy, parallel-group comparison trial; a clinical phase III study; clinical trial report AD-4833/EC410 [unveröffentlicht]. 2003.
114. Umpierrez G, Issa M, Vlahnjic A. Glimepiride versus pioglitazone combination therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: results of a randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(4): 751-759.
115. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Metformin-pioglitazone and metformin-rosiglitazone effects on non-conventional cardiovascular risk factors plasma level in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 2006; 31(4): 375-383.

116. Derosa G, Dangelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Effects of rosiglitazone and pioglitazone combined with metformin on the prothrombotic state of patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *J Int Med Res* 2006; 34(5): 545-555.
117. Derosa G, Fogari E, Cicero AFG, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccinni MN et al. Blood pressure control and inflammatory markers in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone or rosiglitazone and metformin. *Hypertension Research - Clinical & Experimental* 2007; 30(5): 387-394.
118. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with metformin. *Intern Med J* 2007; 37(2): 79-86.
119. Reynolds LR, Kingsley FJ, Karounos DG, Tannock LR. Differential effects of rosiglitazone and insulin glargine on inflammatory markers, glycemic control, and lipids in type 2 diabetes. *Diabetes Research & Clinical Practice* 2007; 77(2): 180-187.
120. Ko GTC, Tsang PCC, Wai HPS, Kan ECY, Chan HCK. Rosiglitazone versus bedtime insulin in the treatment of patients with conventional oral antidiabetic drug failure: a 1-year randomized clinical trial. *Adv Ther* 2006; 23(5): 799-808.
121. Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(1): 82-90.
122. Novartis. A multicenter, double-blind, randomized, active-controlled study to assess the efficacy of 24 weeks treatment with vildagliptin 50 mg bid to pioglitazone 30 mg qd as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy followed by a 28-weeks, single-blind period to further assess the safety of each treatment combination: clinical trials results database CLAF237A2354 [Online]. 29.07.2008 [Zugriff am 14.10.2008]. URL: <http://www.novartisclinicaltrials.com/webapp/clinicaltrialrepository/public/product.jsp?productID=44&diseaseAreaID=5&divisionId=2>.
123. Abaira C, Moritz TE, Reaven P, Duckworth W, Fonseca V. Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes - The VA Diabetes Trial - Webcast der Präsentation vom 08.06.2008 auf dem ADA-Kongress [Online]. URL: [http://www.diabetesconnect.org/StoreTemplate/Webcast\\_list.aspx?ses=874](http://www.diabetesconnect.org/StoreTemplate/Webcast_list.aspx?ses=874).

124. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, Skene AM, Massi-Benedetti M, Yates J et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007; 30(11): 2773-2778.
125. Schneider CA, Ferrannini E, Defronzo R, Schernthaner G, Yates J, Erdmann E. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(1): 182-187.
126. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J* 2008; 155(4): 712-717.
127. SmithKline Beecham. A 26-week randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone when administered once daily to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5 mg/day) of metformin: study 49653/094; final clinical report [unveröffentlicht]. 1998.
128. SmithKline Beecham. A 26-week randomized, double-blind, double-dummy, multicenter study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone 4mg bd when administered to patients with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) who are inadequately controlled on a maintenance dose (2.5mg/day) of metformin: study 49653/093; final clinical report [unveröffentlicht]. 1998.
129. Negro R, Mangieri T, Dazzi D, Pezzarossa A, Hassan H. Rosiglitazone effects on blood pressure and metabolic parameters in nondipper diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70(1): 20-25.
130. GlaxoSmithKline. A randomised, multi-centre, phase IV, double-blind, parallel group study comparing the effects of 52 weeks' administration of AVANDAMET and metformin plus sulphonylurea on change in HbA1c from baseline in overweight type 2 diabetics poorly controlled on metformin: study AVM100264; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.
131. GlaxoSmithKline. A study to evaluate the efficacy of rosiglitazone (BRL-049653) on reduction of microalbuminuria in subjects with type 2 diabetes mellitus: study BRL-49653/137; clinical study report [unveröffentlicht]. 2005.
132. Khanolkar MP, Morris RH, Thomas AW, Bolusani H, Roberts AW, Geen J et al. Rosiglitazone produces a greater reduction in circulating platelet activity compared with gliclazide in patients with type 2 diabetes mellitus--an effect probably mediated by direct platelet PPARgamma activation. *Atherosclerosis* 2008; 197(2): 718-724.

133. SmithKline Beecham. A 26-week randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone with concurrent insulin therapy and/or a sulphonylurea in type 2 diabetic patients with chronic renal failure (not on dialysis): study 49653/136; final clinical report [unveröffentlicht]. 2002.
134. SmithKline Beecham. A 26-week randomized, double-blind, parallel group study to compare the efficacy, safety and tolerability of rosiglitazone (2 mg BID and 4 mg BID) versus placebo in combination with glyburide and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: study 49653/134 ; final clinical report [unveröffentlicht]. 2001.
135. Kadooglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Liapis CD, Alevizos M. Beneficial effects of rosiglitazone on novel cardiovascular risk factors in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2008; 25(3): 333-340.
136. O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979; 35(3): 549-556.
137. Takeda Europe Research and Development Centre. PROactive: PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events; a macrovascular outcome study in type 2 diabetic patients comparing pioglitazone with placebo in addition to existing therapy; AD-4833/EC444; clinical trial protocol incorporating amendments 1, 2 and 3; version 1.2 [Online]. 02.05.2003 [Zugriff am 05.09.2006]. URL: [http://www.proactive-results.com/html/protocol\\_docs/Revised%20study%20protocol%20incorporating%20amendments%201%202%20&%203%2002-May-2003.pdf](http://www.proactive-results.com/html/protocol_docs/Revised%20study%20protocol%20incorporating%20amendments%201%202%20&%203%2002-May-2003.pdf).
138. Takeda Europe Research and Development Centre. PROactive: PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events; a macrovascular outcome study in type 2 diabetic patients comparing pioglitazone with placebo in addition to existing therapy; AD-4833/EC444; statistical analysis plan; version 1.3 (final) [Online]. 12.05.2005 [Zugriff am 05.09.2006]. URL: [http://www.proactive-results.com/html/protocol\\_docs/Proactive%20Final%20SAP1.pdf](http://www.proactive-results.com/html/protocol_docs/Proactive%20Final%20SAP1.pdf).
139. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853.
140. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560-2572.
141. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299(13): 1561-1573.



142. Maddigan SL, Feeny DH, Majumdar SR, Farris KB, Johnson JA. Health Utilities Index mark 3 demonstrated construct validity in a population-based sample with type 2 diabetes. *J Clin Epidemiol* 2006; 59(5): 472-477.
143. Horsman J, Furlong W, Feeny D, Torrance G. The Health Utilities Index (HUI): concepts, measurement properties and applications. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 54.
144. Grootendorst P, Feeny D, Furlong W. Health Utilities Index mark 3: evidence of construct validity for stroke and arthritis in a population health survey. *Med Care* 2000; 38(3): 290-299.
145. Drummond M. Introducing economic and quality of life measurements into clinical studies. *Ann Med* 2001; 33(5): 344-349.
146. Bradley C, Lewis KS. Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. *Diabet Med* 1990; 7(5): 445-451.
147. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials.[see comment]. *JAMA* 2007; 298(10): 1180-1188.
148. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials.[see comment]. *Lancet* 2007; 370(9593): 1129-1136.
149. de Souza CJ, Eckhardt M, Gagen K, Dong M, Chen W, Laurent D et al. Effects of pioglitazone on adipose tissue remodeling within the setting of obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2001; 50(8): 1863-1871.
150. Basu A, Jensen MD, McCann F, Mukhopadhyay D, Joyner MJ, Rizza RA. Effects of pioglitazone versus glipizide on body fat distribution, body water content, and hemodynamics in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(3): 510-514.
151. Stewart M. GSK Präsentation auf dem Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee and ther Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting der US Food and Drug Administration (FDA).[Online]. [Zugriff am 9. September.2008]. URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4308s1-03-gsk-steward.pdf>.
152. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Dargie H et al. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD): study design and protocol. *Diabetologia* 2005; 48(9): 1726-1735.

153. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. *N Engl J Med* 2007; 357(1): 28-38.
154. Magee MF, Isley WL, BARI 2D Trial Investigators. Rationale, design, and methods for glycemic control in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. *Am J Cardiol* 2006; 97(12A): 20G-30G.
155. GlaxoSmithKline. Rosiglitazone versus a sulfonylurea on progression of atherosclerosis in patients with heart disease and type 2 diabetes [Online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 29. 08. 2008 [Zugriff am 02.09.2008]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00116831?term=NCT00116831&rank=1>.
156. Hanefeld M, Marx N, Pfutzner A, Baurecht W, Lubben G, Karagiannis E et al. Anti-Inflammatory Effects of Pioglitazone and/or Simvastatin in High Cardiovascular Risk Patients With Elevated High Sensitivity C-Reactive Protein. The PIOSTAT Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(3): 290-297.
157. Pistrosch F, Herbrigg K, Kindel B, Passauer J, Fischer S, Gross P. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 2005; 54(7): 2206-2211.
158. Pistrosch F, Passauer J, Fischer S, Fuecker K, Hanefeld M, Gross P. In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 484-490.
159. Marx N, Wohrle J, Nusser T, Walcher D, Rinker A, Hombach V et al. Pioglitazone reduces neointima volume after coronary stent implantation: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in nondiabetic patients. *Circulation* 2005; 112(18): 2792-2798.
160. Geng DF, Jin DM, Wu W, Wang Z, Wang JF. Effect of thiazolidinediones on in-stent restenosis in patients after coronary stenting: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis* 2008; .
161. Bristol-Myers Squibb. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group trial comparing the safety and efficacy of metformin/glyburide to pioglitazone as first line therapy in patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycemic control with diet and exercise: clinical study report CV138056 [Online]. 20.11.2002 [Zugriff am 27.11.2007]. URL: <http://ctr.bms.com/pdf/CV138056.pdf>.
162. European Medicines Agency. Actos: European public assessment report; scientific discussion [Online]. 01.10.2003 [Zugriff am 11.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Actos/201400en6.pdf>.

163. European Medicines Agency. Tandemact: European public assessment report; scientific discussion [Online]. 2007 [Zugriff am 11.2007]. URL:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tandemact/H-680-en6.pdf>.

164. European Medicines Agency. Avandamet: European public assessment report; scientific discussion; Avandamet-II/17-AR [Online]. 15.11.2005 [Zugriff am 11.2007]. URL:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avandamet/Avandamet-II-17-AR.pdf>.

165. European Medicines Agency. Avaglim: European public assessment report; scientific discussion [Online]. 2006 [Zugriff am 11.2007]. URL:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avaglim/067506en6.pdf>.

166. Center for Drug Evaluation and Research. Avandia: application number 21-071/001; medical review(s) [Online]. 27.03.2000 [Zugriff am 11.2007]. URL:

[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21-071S001\\_Avandia\\_medr.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21-071S001_Avandia_medr.pdf).

167. Center for Drug Evaluation and Research. Avandia: application number 21-071/001; statistical review(s)

[Online]. 27.03.2000 [Zugriff am 11.2007]. URL: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21-071S001\\_Avandia\\_statr.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21-071S001_Avandia_statr.pdf).

168. Center for Drug Evaluation and Research. Avandaryl: application number 21-700; medical review(s)

[Online]. 23.11.2005 [Zugriff am 11.2007]. URL:

[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021700s000\\_MedR.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021700s000_MedR.pdf).

169. Center for Drug Evaluation and Research. Avandaryl: application number 21-700; statistical review(s)

[Online]. 23.11.2005 [Zugriff am 11.2007]. URL:

[http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021700s000\\_StatR.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021700s000_StatR.pdf).

170. Lingvay I, Kaloyanova PF, Adams-Huet B, Salinas K, Raskin P. Insulin as initial therapy in type 2 diabetes: effective, safe, and well accepted. J Investig Med 2007; 55(2): 62-68.

171. Sobel BE, Frye R, Detre KM, Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Trial. Burgeoning dilemmas in the management of diabetes and cardiovascular disease: rationale for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. Circulation 2003; 107(4): 636-642.

172. Brooks MM, Frye RL, Genuth S, Detre KM, Nesto R, Sobel BE et al. Hypotheses, design, and methods for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Trial. Am J Cardiol 2006; 97(12A): 9G-19G.

173. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes Study Group. Baseline characteristics of patients with diabetes and coronary artery disease enrolled in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *Am Heart J* 2008; 156(3): 528-536, 536.e1-5.
174. The TSG, Zeitler P, Epstein L, Grey M, Hirst K, Kaufman F et al. Treatment options for type 2 diabetes in adolescents and youth: a study of the comparative efficacy of metformin alone or in combination with rosiglitazone or lifestyle intervention in adolescents with type 2 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2007; 8(2): 74-87.
175. Hubacek J, Verma S, Shewchuk L, Ross SJ, Edwards A, Anderson TJ. Rationale and design of the Glitazones and the Endothelium (GATE) study: evaluation of rosiglitazone on endothelial function in patients with diabetes. *Can J Cardiol* 2004; 20(14): 1449-1453.
176. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med* 2007; 26(1): 53-77.
177. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide: Rapid Report; Auftrag A05-23 [Online]. 20.08.2007 [Zugriff am 11.2007]. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-23\\_Rapid\\_Report\\_Bewertun\\_des\\_therapeutischen\\_Nutzen\\_von\\_Exenatide.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-23_Rapid_Report_Bewertun_des_therapeutischen_Nutzen_von_Exenatide.pdf).
178. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001; 357(9263): 1191-1194.
179. Committee for proprietary medicinal products (CPMP), International Conference on Harmonization (ICH). ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice [Online]. Juli 2002 [Zugriff am 16. August.2007]. URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>.
180. AbZ Pharma GmbH. Metformin AbZ 1000 mg Filmtablette: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2006.

**Anhang A: Suchstrategien****a) The Cochrane Library (Wiley)**

- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- The Cochrane Database of Methodology Reviews (CDMR)
- Health Technology Assessment Database (INAHTA-Datenbank, HTA)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Datum der letzten Recherche: 25.10.2007

#	Suchtext
#1	(glitazon* or rosiglitazon* or pioglitazon* or thiazolidinedion* or troglitazon*):ti,ab,kw
#2	THIAZOLIDINEDIONES explode all trees
#3	#1 OR #2
#4	DIABETES MELLITUS, this term only
#5	DIABETES MELLITUS, TYPE 2 explode all trees
#6	diabet* OR mody OR niddm OR t2dm
#7	#4 OR #5 OR #6
#8	#3 AND #7

**b) MEDLINE, EMBASE, BIOSIS (OVID)**

- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations
- Ovid MEDLINE(R)
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update
- EMBASE
- BIOSIS Previews

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Datum der letzten Recherche: 25.10.2007 (BIOSIS), 23.09.2008 (Embase, Medline)

#	Suchtext
1	DIABETES MELLITUS/ or NON INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS/
2	DIABETES MELLITUS, TYPE 2/
3	(diabet\$ or mody or niddm or t2dm).m_titl.
4	1 or 2 or 3
5	exp GLITAZONE DERIVATIVE/
6	exp THIAZOLIDINEDIONES/
7	(troglitazon\$ or pioglitazon\$ or netoglitazon\$ or englitazon\$ or darglitazon\$ or ciglitazon\$ or balaglitazon\$ or rosiglitazon\$ or rivoglitazon\$ or glitazon\$ or Thiazolidinedion\$).m_titl.
8	peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist\$.m_titl.
9	ppar gamma agonist\$.m_titl.
10	("troglitazone" or "pioglitazone" or "netoglitazone" or "englitazone" or "darglitazone" or "ciglitazone" or "balaglitazone" or "rosiglitazone").rn.
11	(97322-87-7 or 122320-73-4 or 111025-46-8 or 161600-01-7 or 122228-35-7 or 141200-24-0 or 74772-77-3).rn.
12	5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13	4 and 12
14	META-ANALYSIS/ or TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL/
15	meta-analysis.pt.
16	*EVIDENCE BASED MEDICINE/ or "SYSTEMATIC REVIEW"/ or

	BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT/
17	"REVIEW LITERATURE"/
18	(meta-analysis or meta analysis or systematic review).ab,ot,ti.
19	(metaanaly\$ or meta analy\$ or meta-analy\$ or systemati\$ review\$ or systemati\$ literatur\$ review\$).m_titl.
20	(Health technology assess\$ or health care technology assess\$ or health care technology evaluat\$ or health technology evaluat\$ or biomedical technology assess\$ or HTA or medical technology assess\$).ab,ot,ti.
21	14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20
22	13 and 21
23	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL/ or DOUBLE BLIND PROCEDURE/ or SINGLE BLIND PROCEDURE/ or MULTICENTER STUDY/ or FOLLOW UP/ or *COMPARATIVE STUDY/
24	(random\$ controlled trial\$ or Controlled Clinical Trial\$ or Controlled Clinical Stud\$ or (random\$ adj3 stud\$) or (random\$ adj3 trial\$)).ab,ot,ti.
25	("Controlled Clinical Trial" or "Randomized Controlled Trial" or "Multicenter Study" or "Clinical Trial, Phase III" or "Clinical Trial, Phase IV").pt.
26	("Multicenter Studies" or "Randomized Controlled Trials" or "Random Allocation" or "Controlled Clinical Trials" or "Follow-Up Studies" or "Clinical Trials, Phase III" or "Clinical Trials, Phase IV" or "Single-Blind Method" or "Double-Blind Method").ec,xs,fs,hw,kf,sh,mc.
27	*clinical trials/ and random\$.ab,ot,ti.
28	(random\$ or prospectiv\$ or evidence\$ or effectiveness or efficacy or RCT).m_titl.
29	23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28
30	13 and 29
31	22 or 30
32	remove duplicates from 31
33	limit 32 to human

**c) MEDLINE (PubMed)**

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Datum der letzten Recherche: 25.10.2007

#	Suchtext
#1	"THIAZOLIDINEDIONES"[MeSH]
#2	peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist* [ti] OR ppar gamma agonist* [ti] OR pioglitazone* [ti] OR rosiglitazone* [ti] OR glitazone* [ti] OR Thiazolidinedione* [ti]
#3	#1 OR #2
#4	#3 AND systematic [sb]

**d) CCMed (DIMDI)**

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Datum der letzten Recherche: 25.10.2007

#	Suchtext
1	FT=(glitazones ; rosiglitazone ; glitazonen ; pioglitazone ; troglitazone ; glitazone )
2	FT=thiazolidinediones
3	1 OR 2



**e) Verlagsdatenbanken**

- Hogrefe-Verlagsdatenbank und Volltexte
- Kluwer-Verlagsdatenbank
- Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank
- Karger-Verlagsdatenbank
- Springer-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbank PrePrint
- Thieme-Verlagsdatenbank, Thieme-Verlagsdatenbank PrePrint

Zeitraum der Recherche: unbegrenzt

Datum der letzten Recherche: 25.10.2007

#	Suchtext
1	FT=(thiazolidinediones ; thiazolidinedione )
2	FT=(glitazones ; rosiglitazoneand ; glitazonen ; rosiglitazone ; glitazone ; troglitazone ; pioglitazone ; desmethylrosiglitazone ; withtroglitazone )
3	1 OR 2
4	FT=diabet?
5	3 AND 4

**Anhang B: Liste der ausgeschlossenen Dokumente zum Thema mit Ausschlussgründen****Ausschlussgrund: Glitazone wurden außerhalb ihres Anwendungsgebietes eingesetzt (E2)**

1. Abe M, Kikuchi F, Kaizu K, Matsumoto K. Combination therapy of pioglitazone with voglibose improves glycemic control safely and rapidly in Japanese type 2-diabetic patients on hemodialysis. Clin Nephrol 2007; 68(5): 287-294.
2. Abe M, Kikuchi F, Okada K, Kaizu K, Matsumoto K. Efficacy of pioglitazone on type 2 diabetic patients with hemodialysis. Diabetes Res Clin Pract 2008; 80(3): 432-438.
3. Aguilar D, Bozkurt B, Pritchett A, Petersen NJ, Deswal A. The impact of thiazolidinedione use on outcomes in ambulatory patients with diabetes mellitus and heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 50(1): 32-36.
4. Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL et al. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. Diabetes Care 2000; 23(11): 1605-1611.
5. Bailey CJ, Bagdonas A, Rubes J, McMorn SO, Donaldson J, Biswas N et al. Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. Clin Ther 2005; 27(10): 1548-1561.
6. Bakris G, Viberti G, Weston WM, Heise M, Porter LE, Freed MI. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. J Hum Hypertens 2003; 17(1): 7-12.
7. Baksi A, James RE, Zhou B, Nolan JJ. Comparison of uptitration of gliclazide with the addition of rosiglitazone to gliclazide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on half-maximal doses of a sulphonylurea. Acta Diabetol 2004; 41(2): 63-69.
8. Barnett AH, Grant PJ, Hitman GA, Mather H, Pawa M, Robertson L et al. Rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus: an evaluation in British Indo-Asian patients. Diabet Med 2003; 20(5): 387-393.
9. Bluher M, Lübken G, Paschke R. Analysis of the relationship between the Pro12Ala variant in the PPAR-gamma2 gene and the response rate to therapy with pioglitazone in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26(3): 825-831.
10. Borchert M, Pfützner A, Breidenbach M, Forst T, Lübken G, Hohberg C et al. Die Relaxinexpression korreliert mit Änderungen der Fibrinogenspiegel bei Patientinnen mit Typ-

2-Diabetes unter oraler antidiabetischer Therapie. Geburtshilfe Frauenheilkd 2007; 67(4): 348-351.

11. Catrina SB, Virtanen K, Hallsten K, Lonnqvist F, Nuutila P, Brismar K. Effect of rosiglitazone on early-morning plasma cortisol levels. Neuroendocrinol Lett 2005; 26(6): 763-764.

12. Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G, Hanefeld M, Brunetti P. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. Diabet Med 2005; 22(4): 399-405.

13. Choi D, Kim SK, Choi SH, Ko YG, Ahn CW, Jang Y et al. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004; 27(11): 2654-2660.

14. Chou HS, Palmer JP, Jones AR, Waterhouse B, Ferreira-Cornwell C, Krebs J et al. Initial treatment with fixed-dose combination rosiglitazone/glimepiride in patients with previously untreated type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2008; 10(8): 626-637.

15. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GAJ, McMurray JJV, McMorn SO, Roberts JN et al. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association functional class I or II heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 49(16): 1696-1704.

16. Davidson JA, McMorn SO, Waterhouse BR, Cobitz AR. A 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy and tolerability of combination therapy with rosiglitazone and sulfonylurea in African American and Hispanic American patients with type 2 diabetes inadequately controlled with sulfonylurea monotherapy. Clin Ther 2007; 29(9): 1900-1914.

17. Davidson M, Meyer PM, Haffner S, Feinstein S, D'Agostino R, Sr., Kondos GT et al. Increased high-density lipoprotein cholesterol predicts the pioglitazone-mediated reduction of carotid intima-media thickness progression in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation 2008; 117(16): 2123-2130.

18. Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB, Kendall DM, Zagar AJ, Jacober SJ et al. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. Diabetes Care 2007; 30(10): 2458-2464.

19. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Ragonesi PD, Piccinni MN, Fogari E et al. A comparison of the effects of pioglitazone and rosiglitazone combined with glimepiride on prothrombotic state in type 2 diabetic patients with the metabolic syndrome. Diabetes Res Clin Pract 2005; 69(1): 5-13.

20. Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN, Ciccarelli L, Salvadeo S, Peros E et al. Antithrombotic effects of rosiglitazone-metformin vs. glimepiride-metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Pharmacotherapy* 2005; 25(5): 637-645.
21. Derosa G, Fogari E, Cicero AFG, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccinni MN et al. Blood pressure control and inflammatory markers in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone or rosiglitazone and metformin. *Hypertens Res* 2007; 30(5): 387-394.
22. Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN, Salvadeo S, Ciccarelli L, Fogari E et al. Differential effect of glimepiride and rosiglitazone on metabolic control of type 2 diabetic patients treated with metformin: a randomized, double-blind, clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(2): 197-205.
23. Derosa G, Cicero AFG, D'Angelo A, Gaddi A, Ciccarelli L, Piccinni MN et al. Effects of 1 year of treatment with pioglitazone or rosiglitazone added to glimepiride on lipoprotein(a) and homocysteine concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clin Ther* 2006; 28(5): 679-688.
24. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Effects of rosiglitazone and pioglitazone combined with metformin on the prothrombotic state of patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *J Int Med Res* 2006; 34(5): 545-555.
25. Derosa G, Gaddi AV, Ciccarelli L, Fogari E, Ghelfi M, Ferrari I et al. Long-term effect of glimepiride and rosiglitazone on non-conventional cardiovascular risk factors in metformin-treated patients affected by metabolic syndrome: a randomized, double-blind clinical trial. *J Int Med Res* 2005; 33(3): 284-294.
26. Derosa G, Cicero AFG, Gaddi AV, Ciccarelli L, Piccinni MN, Salvadeo S et al. Long-term effects of glimepiride or rosiglitazone in combination with metformin on blood pressure control in type 2 diabetic patients affected by the metabolic syndrome: a 12-month, double-blind, randomized clinical trial. *Clin Ther* 2005; 27(9): 1383-1391.
27. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Ragonesi PD, Fogari E, Bertone G et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2004; 26(5): 744-754.
28. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with metformin. *Intern Med J* 2007; 37(2): 79-86.

29. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Metformin-pioglitazone and metformin-rosiglitazone effects on non-conventional cardiovascular risk factors plasma level in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31(4): 375-383.
30. Derosa G, Cicero AF, Dangelo A, Gaddi A, Ragonesi PD, Piccinni MN et al. Thiazolidinedione effects on blood pressure in diabetic patients with metabolic syndrome treated with glimepiride. *Hypertens Res* 2005; 28(11): 917-924.
31. Ebeling P, Teppo AM, Koistinen HA, Koivisto VA. Concentration of the complement activation product, acylation-stimulating protein, is related to C-reactive protein in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2001; 50(3): 283-287.
32. Fernandez M, Triplitt C, Wajsborg E, Sriwijilkamol AA, Musi N, Cusi K et al. Addition of pioglitazone and ramipril to intensive insulin therapy in type 2 diabetic patients improves vascular dysfunction by different mechanisms. *Diabetes Care* 2008; 31(1): 121-127.
33. Forst T, Lübken G, Hohberg C, Kann P, Sachara C, Gottschall V et al. Influence of glucose control and improvement of insulin resistance on microvascular blood flow and endothelial function in patients with diabetes mellitus type 2. *Microcirculation* 2005; 12(7): 543-550.
34. Forst T, Hohberg C, Fuellert SD, Lübken G, Konrad T, Lobig M et al. Pharmacological PPARgamma stimulation in contrast to beta cell stimulation results in an improvement in adiponectin and proinsulin intact levels and reduces intima media thickness in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2005; 37(8): 521-527.
35. Garg R, Gopal J, Jones GR. Rosiglitazone: safety and efficacy in combination with insulin in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients treated with insulin alone. *J Diabetes Complications* 2007; 21(1): 1-6.
36. Giles TD, Miller AB, Elkayam U, Bhattacharya M, Perez A. Pioglitazone and heart failure: results from a controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2008; 14(6): 445-452.
37. Goke B, Lübken G, Bates PC. Coefficient of beta-cell failure in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone or acarbose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112(2): 115-117.
38. Goke B. Improved glycemic control and lipid profile in a randomized study of pioglitazone compared with acarbose in patients with type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2002; 1(5): 329-336.

39. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1547-1554.
40. Goldstein BJ, Weissman PN, Wooddell MJ, Waterhouse BR, Cobitz AR. Reductions in biomarkers of cardiovascular risk in type 2 diabetes with rosiglitazone added to metformin compared with dose escalation of metformin: an EMPIRE trial sub-study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(9): 1715-1723.
41. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106(6): 679-684.
42. Hallsten K, Virtanen KA, Lonnqvist F, Sipila H, Oksanen A, Viljanen T et al. Rosiglitazone but not metformin enhances insulin- and exercise-stimulated skeletal muscle glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(12): 3479-3485.
43. Hanefeld M, Patwardhan R, Jones NP. A one-year study comparing the efficacy and safety of rosiglitazone and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17(1): 13-23.
44. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH. One-year glycemic control with a suifonyurea plus pioglitazone vs. a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 141-147.
45. Hayashi Y, Miyachi N, Takeuchi T, Takeuchi Y, Kamiya F, Kato T et al. Clinical evaluation of pioglitazone in patients with type 2 diabetes using alpha-glucosidase inhibitor and examination of its efficacy profile. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5(1): 58-65.
46. Hällsten K, Virtanen KA, Lönqvist F, Janatuinen T, Turiceanu M, Ronnema T et al. Enhancement of insulin-stimulated myocardial glucose uptake in patients with type 2 diabetes treated with rosiglitazone. *Diabet Med* 2004; 21(12): 1280-1287.
47. Hedblad B, Zambanini A, Nilsson P, Janzon L, Berglund G. Rosiglitazone and carotid IMT progression rate in a mixed cohort of patients with type 2 diabetes and the insulin resistance syndrome: main results from the Rosiglitazone Atherosclerosis Study. *J Intern Med* 2007; 261(3): 293-305.
48. Heliovaara MK, Herz M, Teppo AM, Leinonen E, Ebeling P. Pioglitazone has anti-inflammatory effects in patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2007; 30(4): 292-297.

49. Herman WH, Dirani RG, Horblyuk R, O'Neill MC, Kravitz B, Heise MA et al. Reduction in use of healthcare services with combination sulfonylurea and rosiglitazone: findings from the Rosiglitazone Early vs SULfonylurea Titration (RESULT) study. *Am J Manag Care* 2005; 11(4): 273-278.
50. Hollander P, Yu D, Chou HS. Low-dose rosiglitazone in patients with insulin-requiring type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2007; 167(12): 1284-1290.
51. Home PD, Bailey CJ, Donaldson J, Chen H, Stewart MW. A double-blind randomized study comparing the effects of continuing or not continuing rosiglitazone + metformin therapy when starting insulin therapy in people with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24(6): 618-625.
52. Hoo RLC, Chow WS, Yau MH, Xu A, Tso AWK, Tse HF et al. Adiponectin mediates the suppressive effect of rosiglitazone on plasminogen activator inhibitor-1 production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(12): 2777-2782.
53. Hu M, Tian H, Zhou X, Wu W, Luo Y, Zhang H. [Effect of insulin plus rosiglitazone or metformin on serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide in type 2 diabetes mellitus: a randomized-controlled study]. *Sheng Wu I Hsueh Kung Cheng Hsueh Tsa Chih* 2008; 25(3): 682-685.
54. Hung YJ, Pei D, Kuo SW, Hsieh CH, He CT, Shen DC et al. Pioglitazone monotherapy improves daily plasma glucose and insulin concentrations in type 2 diabetic subjects: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Med Sci* 2006; 26(1): 19-24.
55. Hwang YC, Lee EY, Lee WJ, Cha BS, Yoon KH, Park KS et al. Effects of rosiglitazone on body fat distribution and insulin sensitivity in Korean type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism* 2008; 57(4): 479-487.
56. Iliadis F, Kadoglou NP, Hatzitolios A, Karamouzis M, Alevizos M, Karamitsos D. Metabolic effects of rosiglitazone and metformin in Greek patients with recently diagnosed type 2 diabetes. *In Vivo* 2007; 21(6): 1107-1114.
57. Jacob AN, Salinas K, Adams-Huet B, Raskin P. Weight gain in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(3): 386-393.
58. Jain R, Osei K, Kupfer S, Perez AT, Zhang J. Long-term safety of pioglitazone vs. glyburide in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2006; 26(10): 1388-1395.
59. Jovanovic L, Hassman DR, Gooch B, Jain R, Greco S, Khutoryansky N et al. Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide plus pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63(2): 127-134.

60. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Hermann WH, Holman RR, Jones NP et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2427-2443.
61. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008; 31(5): 845-851.
62. Karlsson HK, Hällsten K, Björnholm M, Tsuchida H, Chibalin AV, Virtanen KA et al. Effects of metformin and rosiglitazone treatment on insulin signaling and glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Diabetes* 2005; 54(5): 1459-1467.
63. Kerenyi Z, Samer H, James R, Yan Y, Stewart M. Combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide compared with upward titration of glibenclamide alone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63(3): 213-223.
64. Khan M, Murray FT, Karunaratne M, Perez A. Pioglitazone and reductions in post-challenge glucose levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(1): 31-38.
65. Koshiyama H, Shimono D, Kuwamura N, Minamikawa J, Nakamura Y. Rapid communication: inhibitory effect of pioglitazone on carotid arterial wall thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7): 3452-3456.
66. Langenfeld MR, Forst T, Hohberg C, Kann P, Lübken G, Konrad T et al. Pioglitazone decreases carotid intima-media thickness independently of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: results from a controlled randomized study. *Circulation* 2005; 111(19): 2525-2531.
67. Lawrence JM, Reid J, Taylor GJ, Stirling C, Reckless JP. Favorable effects of pioglitazone and metformin compared with gliclazide on lipoprotein subfractions in overweight patients with early type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 41-46.
68. Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, Rappaport EB, Freed MI. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 280-288.
69. Leiter LA, Harris SB, Chiasson JL, Edwards L, O'Neill MC, Van DM. Efficacy and safety of rosiglitazone as monotherapy or in combination with metformin in primary care settings. *Canadian Journal of Diabetes* 2005; 29(4): 384-392.
70. Mattoo V, Eckland D, Widel M, Duran S, Fajardo C, Strand J et al. Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus whose



disease is not adequately controlled with insulin therapy: results of a six-month, randomized, double-blind, prospective, multicenter, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27(5): 554-567.

71. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr. et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296(21): 2572-2581.

72. Miyazaki Y, Matsuda M, DeFronzo RA. Dose-response effect of pioglitazone on insulin sensitivity and insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(3): 517-523.

73. Morton AP, McIntyre HD. Effectiveness and side effects of thiazolidinediones for type 2 diabetes. *Med J Aust* 2005; 182(9): 492-493.

74. Nakamura T, Matsuda T, Kawagoe Y, Ogawa H, Takahashi Y, Sekizuka K et al. Effect of pioglitazone on carotid intima-media thickness and arterial stiffness in type 2 diabetic nephropathy patients. *Metabolism* 2004; 53(10): 1382-1386.

75. Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, Hara M, Shimada N, Koide H. Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Metabolism* 2001; 50(10): 1193-1196.

76. Nakamura T, Sugaya T, Kawagoe Y, Ueda Y, Koide H. Effect of pioglitazone on urinary liver-type fatty acid-binding protein concentrations in diabetes patients with microalbuminuria. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22(5): 385-389.

77. Nishio K, Sakurai M, Kusuyama T, Shigemitsu M, Fukui T, Kawamura K et al. A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(1): 101-106.

78. Onyemelukwe GC, Wokoma SS, Ohwovoriole AE, Bakari AG. The efficacy and safety of rosiglitazone with concurrent sulphonylurea therapy in subjects with type 2 diabetes mellitus in Nigeria. *International Journal of Diabetes and Metabolism* 2007; 15(2): 62-67.

79. Osman A, Otero J, Brizolar A, Waxman S, Stouffer G, Fitzgerald P et al. Effect of rosiglitazone on restenosis after coronary stenting in patients with type 2 diabetes. *Am Heart J* 2004; 147(5): J1-J5.

80. Parhofer KG, Otto C, Geiss HC, Laubach E, Göke B. Effect of pioglitazone on lipids in well controlled patients with diabetes mellitus type 2: results of a pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113(1): 49-52.

81. Pavo I, Jermendy G, Varkonyi TT, Kerenyi Z, Gyimesi A, Shoustov S et al. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin

sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4): 1637-1645.

82. Perriello G, Pampanelli S, Di Pietro C, Brunetti P. Comparison of glycaemic control over 1 year with pioglitazone or gliclazide in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23(3): 246-252.

83. Perriello G, Pampanelli S, Brunetti P, di Pietro C, Mariz S, Italian Pioglitazone Study G. Long-term effects of pioglitazone vs. gliclazide on hepatic and humoral coagulation factors in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(3): 226-230.

84. Pfützner A, Marx N, Lübken G, Langenfeld M, Walcher D, Konrad T et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(12): 1925-1931.

85. Phillips LS, Grunberger G, Miller E, Patwardhan R, Rappaport EB, Salzman A. Once- and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(2): 308-315.

86. Poulsen MK, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. The combined effect of triple therapy with rosiglitazone, metformin, and insulin aspart in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3273-3279.

87. Rahman S, Ismail AAS, Ismail SB, Naing NN, Abdul Rahman AR. Effect of rosiglitazone/ramipril on preclinical vasculopathy in newly diagnosed, untreated diabetes and IGT patients: 1-year randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63(8): 733-741.

88. Raskin P, Rendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MI, Rosenstock J. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(7): 1226-1232.

89. Raskin P, McGill J, Saad MF, Cappleman JM, Kaye W, Khutoryansky N et al. Combination therapy for type 2 diabetes: repaglinide plus rosiglitazone. *Diabet Med* 2004; 21(4): 329-335.

90. Reynolds LR, Konz EC, Frederick RC, Anderson JW. Rosiglitazone amplifies the benefits of lifestyle intervention measures in long-standing type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4(4): 270-275.

91. Rizvi AA, Bowman MA. Thiazolidinedione therapy in a patient with diabetes after cardiac transplantation. *Endocr Pract* 2002; 8(4): 287-291.

92. Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI, O'Neill MC, Porter LE, Heise MA et al. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 years): the Rosiglitazone Early vs. SULphonylurea Titration (RESULT) study. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(1): 49-57.
93. Rosenstock J, Baron MA, Camisasca RP, Cressier F, Couturier A, Dejager S. Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(2): 175-185.
94. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, Biswas N, Chou H, Garber A. Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(6): 650-660.
95. Rosenstock J, Chou HS, Matthaei S, Seidel DK, Hamann A. Potential benefits of early addition of rosiglitazone in combination with glimepiride in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(10): 862-873.
96. Ryan CM, Freed MI, Rood JA, Cobitz AR, Waterhouse BR, Strachan MW. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 345-351.
97. Scherbaum WA, Göke B. Metabolic efficacy and safety of once-daily pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled study. *Horm Metab Res* 2002; 34(10): 589-595.
98. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P. Efficacy and safety of pioglitazone vs. metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12): 6068-6076.
99. Schondorf T, Forst T, Hohberg C, Lübben G, Armbruster FP, Roth W et al. Relaxin expression correlates significantly with serum changes in VEGF in response to antidiabetic treatment in male patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Lab* 2007; 53(3-4): 193-198.
100. Schondorf T, Lübben G, Hoopmann M, Borchert M, Forst T, Hohberg C et al. Relaxin expression correlates significantly with serum fibrinogen variation in response to antidiabetic treatment in women with type 2 diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(6): 356-360.
101. Seber S, Ucak S, Basat O, Altuntas Y. The effect of dual PPAR alpha/gamma stimulation with combination of rosiglitazone and fenofibrate on metabolic parameters in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 71(1): 52-58.

102. Smith SA, Porter LE, Biswas N, Freed MI. Rosiglitazone, but not glyburide, reduces circulating proinsulin and the proinsulin-insulin ratio in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12): 6048-6053.
103. Smith SR, De Jonge L, Volaufova J, Li Y, Xie H, Bray GA. Effect of pioglitazone on body composition and energy expenditure: a randomized controlled trial. *Metabolism* 2005; 54(1): 24-32.
104. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(11): 2058-2064.
105. Stewart MW, Cirkel DT, Furuseth K, Donaldson J, Biswas N, Starkie MG et al. Effect of metformin plus rosiglitazone compared with metformin alone on glycaemic control in well-controlled type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23(10): 1069-1078.
106. Stocker DJ, Taylor AJ, Langley RW, Jezior MR, Vigersky RA. A randomized trial of the effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Am Heart J* 2007; 153(3): 445.
107. Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, Yamabe K, Katayama M, Mizoguchi S et al. Pioglitazone reduces neointimal tissue proliferation after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes mellitus: an intravascular ultrasound scanning study. *Am Heart J* 2003; 146(2): E5.
108. Takagi T, Yamamuro A, Tamita K, Katayama M, Morioka S. Thiazolidinedione treatment attenuates diffuse neointimal hyperplasia in restenotic lesions after coronary stent implantation in type 2 diabetic patients: an intravascular ultrasound study. *J Cardiol* 2005; 45(4): 139-147.
109. Tan GD, Debar C, Funahashi T, Humphreys SM, Matsuzawa Y, Frayn KN et al. Changes in adiponectin receptor expression in muscle and adipose tissue of type 2 diabetic patients during rosiglitazone therapy. *Diabetologia* 2005; 48(8): 1585-1589.
110. Tan GD, Olivecrona G, Vidal H, Frayn KN, Karpe F. Insulin sensitisation affects lipoprotein lipase transport in type 2 diabetes: role of adipose tissue and skeletal muscle in response to rosiglitazone. *Diabetologia* 2006; 49(10): 2412-2418.
111. Tan GD, Fielding BA, Currie JM, Humphreys SM, Desage M, Frayn KN et al. The effects of rosiglitazone on fatty acid and triglyceride metabolism in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(1): 83-95.

112. Tan KCB, Chow WS, Tso AWK, Xu A, Tse HF, Hoo RLC et al. Thiazolidinedione increases serum soluble receptor for advanced glycation end-products in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50(9): 1819-1825.
113. Tan M, Johns D, Gonzalez Galvez G, Antunez O, Fabian G, Flores-Lozano F et al. Effects of pioglitazone and glimepiride on glycemic control and insulin sensitivity in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Clin Ther* 2004; 26(5): 680-693.
114. Tan MH, Baksi A, Krahulec B, Kubalski P, Stankiewicz A, Urquhart R et al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 544-550.
115. Tan MH, Glazer NB, Johns D, Widel M, Gilmore KJ. Pioglitazone as monotherapy or in combination with sulfonylurea or metformin enhances insulin sensitivity (HOMA-S or QUICKI) in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(5): 723-728.
116. Tan MH, Johns D, Glazer NB. Pioglitazone reduces atherogenic index of plasma in patients with type 2 diabetes. *Clin Chem* 2004; 50(7): 1184-1188.
117. Tan MH, Johns D, Strand J, Halse J, Madsbad S, Eriksson JW et al. Sustained effects of pioglitazone vs. glibenclamide on insulin sensitivity, glycaemic control, and lipid profiles in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21(8): 859-866.
118. Teramoto T, Yamada N, Shirai K, Saito Y. Effects of pioglitazone hydrochloride on Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14(2): 86-93.
119. Türkmen KYG. Effects of rosiglitazone on plasma brain natriuretic peptide levels and myocardial performance index in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2007; 44(3): 149-156.
120. Viberti G, Lachin J, Holman R, Zinman B, Haffner S, Kravitz B et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): baseline characteristics of type 2 diabetic patients in North America and Europe. *Diabet Med* 2006; 23(12): 1289-1294.
121. Viljanen AP, Virtanen KA, Jarvisalo MJ, Hallsten K, Parkkola R, Ronnema T et al. Rosiglitazone treatment increases subcutaneous adipose tissue glucose uptake in parallel with perfusion in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized study with metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12): 6523-6528.
122. Virtanen KA, Hallsten K, Parkkola R, Janatuinen T, Lonnqvist F, Viljanen T et al. Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2003; 52(2): 283-290.

123. Vongthavaravat V, Wajchenberg BL, Waitman JN, Quimpo JA, Menon PS, Ben KF et al. An international study of the effects of rosiglitazone plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2002; 18(8): 456-461.
124. Wajcberg E, Sriwijitkamol A, Musi N, DeFronzo RA, Cersosimo E. Relationship between vascular reactivity and lipids in Mexican-Americans with type 2 diabetes treated with pioglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(4): 1256-1262.
125. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. An increase in insulin sensitivity and basal beta-cell function in diabetic subjects treated with pioglitazone in a placebo-controlled randomized study. *Diabet Med* 2004; 21(6): 568-576.
126. Wang G, Wei J, Guan Y, Jin N, Mao J, Wang X. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone reduces clinical inflammatory responses in type 2 diabetes with coronary artery disease after coronary angioplasty. *Metabolism* 2005; 54(5): 590-597.
127. Watanabe I, Tani S, Anazawa T, Kushiro T, Kanmatsuse K. Effect of pioglitazone on arteriosclerosis in comparison with that of glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68(2): 104-110.
128. Weissman P, Goldstein BJ, Rosenstock J, Waterhouse B, Cobitz AR, Wooddell MJ et al. Effects of rosiglitazone added to submaximal doses of metformin compared with dose escalation of metformin in type 2 diabetes: the EMPIRE Study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(12): 2029-2035.
129. Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, Jones NP, Patwardhan RN. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2000; 17(1): 40-47.
130. Wong TY, Szeto CC, Chow KM, Leung CB, Lam CW, Li PK. Rosiglitazone reduces insulin requirement and C-reactive protein levels in type 2 diabetic patients receiving peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(4): 713-719.
131. Yamanouchi T, Sakai T, Igarashi K, Ichiyanagi K, Watanabe H, Kawasaki T. Comparison of metabolic effects of pioglitazone, metformin, and glimepiride over 1 year in Japanese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22(8): 980-985.
132. Yang WS, Jeng CY, Wu TJ, Tanaka S, Funahashi T, Matsuzawa Y et al. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone, increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25(2): 376-380.

133. Yilmaz HG, Sahin M, Guvener Demirag N. Comparison of insulin monotherapy and combination therapy with insulin and metformin or insulin and rosiglitazone or insulin and acarbose in type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2007; 44(4): 187-192.

134. Zhu XX, Pan CY, Li GW, Shi HL, Tian H, Yang WY et al. Addition of rosiglitazone to existing sulfonylurea treatment in chinese patients with type 2 diabetes and exposure to hepatitis B or C. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5(1): 33-42.

135. Zib I, Jacob AN, Lingvay I, Salinas K, McGavock JM, Raskin P et al. Effect of pioglitazone therapy on myocardial and hepatic steatosis in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *J Investig Med* 2007; 55(5): 230-236.

### **Ausschlussgrund: Keine oder nicht zugelassene Vergleichsbehandlung (E3)**

1. Bell DS, Ovalle F. Long-term efficacy of triple oral therapy for type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2002; 8(4): 271-275.

2. Bell DS, Ovalle F. Long-term glycaemic efficacy and weight changes associated with thiazolidinediones when added at an advanced stage of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(1): 110-115.

3. Berhanu P, Kipnes MS, Khan MA, Perez AT, Kupfer SF, Spanheimer RC et al. Effects of pioglitazone on lipid and lipoprotein profiles in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia after treatment conversion from rosiglitazone while continuing stable statin therapy. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3(1): 39-44.

4. Boden G, Homko C, Mozzoli M, Showe LC, Nichols C, Cheung P. Thiazolidinediones upregulate fatty acid uptake and oxidation in adipose tissue of diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54(3): 880-885.

5. Byrne J, Garg S, Vaidya A, Rajbhandari SM, Wallis SC. Efficacy of triple combination oral hypoglycaemic therapy using rosiglitazone, metformin and sulphonylurea in lowering HbA<sub>1C</sub>. *Practical Diabetes International* 2003; 20(2): 58-60.

6. Chalasani N, Teal E, Hall SD. Effect of rosiglitazone on serum liver biochemistries in diabetic patients with normal and elevated baseline liver enzymes. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(6): 1317-1321.

7. Chase MP, Yarze JC. Pioglitazone-associated fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(2): 502-503.

8. Chiang CK, Ho T, Peng YS, Hsu SP, Pai MF, Yang SY et al. Rosiglitazone in diabetes control in hemodialysis patients with and without viral hepatitis infection: effectiveness and side effects. *Diabetes Care* 2007; 30(1): 3-7.

9. Comaschi M, Demicheli A, Di Pietro C, Bellatreccia A, Mariz S, Alessi R et al. Effects of pioglitazone in combination with metformin or a sulfonylurea compared to a fixed-dose combination of metformin and glibenclamide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9(4): 387-398.
10. Comaschi M, Corsi A, Di Pietro C, Bellatreccia A, Mariz S, Investigators COMS. The effect of pioglitazone as add-on therapy to metformin or sulphonylurea compared to a fixed-dose combination of metformin and glibenclamide on diabetic dyslipidaemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18(5): 373-379.
11. Cox PJ, Ryan DA, Hollis FJ, Harris AM, Miller AK, Vousden M et al. Absorption, disposition, and metabolism of rosiglitazone, a potent thiazolidinedione insulin sensitizer, in humans. *Drug Metab Dispos* 2000; 28(7): 772-780.
12. Davidson JA, Perez A, Zhang J. Addition of pioglitazone to stable insulin therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes: results of a double-blind, multicentre, randomized study. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(2): 164-174.
13. De Rivas B, Luque M, Martell N, Fernandez C, Fernandez-Cruz A. Pioglitazone decreases ambulatory blood pressure in type 2 diabetics with difficult-to-control hypertension. *J Clin Hypertens* 2007; 9(7): 530-537.
14. Demissie YN, Fiad TM, Klemm K, Twfeeg A, Al-Amoudi A, Meer L et al. Spontaneous singleton and twin pregnancy in two patients with polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes following treatment with metformin combined with rosiglitazone. *Ann Saudi Med* 2006; 26(4): 296-299.
15. Dorkhan M, Magnusson M, Frid A, Grubb A, Groop L, Jovinge S. Glycaemic and nonglycaemic effects of pioglitazone in triple oral therapy of patients with type 2 diabetes. *J Intern Med* 2006; 260(2): 125-133.
16. Dorkhan M, Lantz M, Frid A, Groop L, Hallengren B. Treatment with a thiazolidinedione increases eye protrusion in a subgroup of patients with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(1): 35-39.
17. Gradiser M, Matovinovic M, Vrkljan M. Decrease in growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 release and amelioration of acromegaly features after rosiglitazone treatment of type 2 diabetes mellitus a patient with acromegaly. *Croat Med J* 2007; 48(1): 87-91.
18. Guldiken S, Turgut B, Demir M, Arikan E, Kara M, Vural O et al. The effects of rosiglitazone treatment on the fibrinolytic system in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12(1): 55-60.



19. Hachey DM, O'Neil MP, Force RW. Isolated elevation of alkaline phosphatase level associated with rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000; 133(9): 752.
20. Hiramatsu S, Tajiri Y, Karashima T. Lower plasma adiponectin concentration predicts the efficacy of pioglitazone in diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6(3): 231-233.
21. Itakura H, Abbasi F, Lamendola C, Basina M, Reaven G. The therapeutic efficacy of rosiglitazone is enhanced in sulphonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(8): 685-687.
22. Johansen OE, Jorgensen AP. Glitazone treatment of type 2 diabetes mellitus. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2006; 126(15): 1928-1930.
23. John L, Milton-Brown J, Lal LS. A retrospective medication use evaluation of pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus in a county health care system. *Hospital Pharmacy* 2008; 43(1): 35-42.
24. Kang ES, Cha BS, Kim HJ, Kim HJ, Kim SH, Hur KY et al. The 11482G >A polymorphism in the perilipin gene is associated with weight gain with rosiglitazone treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1320-1324.
25. Karagiannis E, Pfitzner A, Forst T, Lubben G, Roth W, Grabellus M et al. The IRIS V study: pioglitazone improves systemic chronic inflammation in patients with type 2 diabetes under daily routine conditions. *Diabetes Technol Ther* 2008; 10(3): 206-212.
26. Kendall DM, Rubin CJ, Mohideen P, Ledezine J-M, Belder R, Gross J et al. Improvement of glycemic control, triglycerides, and HDL cholesterol levels with muraglitazar, a dual (α/γ) peroxisome proliferator-activated receptor activator, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a double-blind, randomized, pioglitazone-comparative study. *Diabetes Care* 2006; 29(5): 1016-1023.
27. King AB, Armstrong DU. Lipid response to pioglitazone in diabetic patients: clinical observations from a retrospective chart review. *Diabetes Technol Ther* 2002; 4(2): 145-151.
28. Kisch E, Ayalon D, Korin D, Cohen Y. Effectiveness of rosiglitazone as adjunctive treatment in secondary oral drug failure. *Practical Diabetes International* 2004; 21(6): 235.
29. Korantzopoulos P, Kokkoris S, Kountouris E, Protopsaltis I, Siogas K, Melidonis A. Regression of paroxysmal atrial fibrillation associated with thiazolidinedione therapy. *International Journal of Cardiology* 2008; 125(3): e51-e53.
30. Lee JK, Chu CH, Chuang MJ, Lin SC, Wang MC, Lu CC et al. Two-year effect of rosiglitazone in Chinese poorly controlled type 2 diabetic patients. *Chang Gung Med J* 2006; 29(5): 486-492.

31. Loebstein R, Katzir I, Vasterman-Landes J, Halkin H, Lomnický Y. Database assessment of the effectiveness of brand vs. generic rosiglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 2008; 14(6): CR323-CR326.
32. Maaravi Y, Stessman J. Mild, reversible pancytopenia induced by rosiglitazone. *Diabetes Care* 2005; 28(6): 1536.
33. Majima T, Komatsu Y, Doi K, Shigemoto M, Takagi C, Fukao A et al. Safety and efficacy of low-dose pioglitazone (7.5 mg/day) vs. standard-dose pioglitazone (15 mg/day) in Japanese women with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2006; 53(3): 325-330.
34. Meshram DM, Langade DG, Kinagi SB, Naikwadi AA, Morye V, Chopra D. Evaluation of efficacy and safety of fixed dose combination of glimepiride 2 mg plus pioglitazone 15 mg plus metformin SR 500 mg in the management of patients with type-2 diabetes mellitus. *J Indian Med Assoc* 2005; 103(8): 447-450.
35. Nagashima K, Lopez C, Donovan D, Ngai C, Fontanez N, Bensadoun A et al. Effects of the PPAR $\gamma$  agonist pioglitazone on lipoprotein metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005; 115(5): 1323-1332.
36. Orbay E, Sargin M, Sargin H, Gozu H, Bayramicli OU, Yayla A. Addition of rosiglitazone to glimepirid and metformin combination therapy in type 2 diabetes. *Endocr J* 2004; 51(6): 521-527.
37. Pagel-Langenickel I, Schwartz DR, Arena RA, Minerbi DC, Johnson DT, Waclawiw MA et al. A discordance in rosiglitazone mediated insulin sensitization and skeletal muscle mitochondrial content/activity in Type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293(5): H2659-H2666.
38. Pendsey SP, Dhanvijay VP, Joshi PP. Efficacy of pioglitazone as an add on drug with insulin, glibenclamide and metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Croat* 2002; 31(1): 51-57.
39. Perez A, Khan M, Johnson T, Karunaratne M. Pioglitazone plus a sulphonylurea or metformin is associated with increased lipoprotein particle size in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2004; 1(1): 44-50.
40. Petrofsky J, Lee S, Cuneo-Libarona M, Apodaca P. The effect of rosiglitazone on orthostatic tolerance during heat exposure in individuals with type II diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9(4): 377-386.
41. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, Huang C, Garber A. Improvement in glycaemic control with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy in patients with type 2 diabetes with very poor glycaemic control. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(6): 643-649.

42. Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, Mills D, Schweizer A. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes Care* 2007; 30(2): 217-223.
43. Roy R, Navar M, Palomeno G, Davidson MB. Real world effectiveness of rosiglitazone added to maximal (tolerated) doses of metformin and a sulfonylurea agent: a systematic evaluation of triple oral therapy in a minority population. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1741-1742.
44. Saad MF, Greco S, Osei K, Lewin AJ, Edwards C, Nunez M et al. Ragaglitazar improves glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic subjects: a 12-week, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study with an open pioglitazone arm. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1324-1329.
45. Sambanis C, Tziomalos K, Kountana E, Kakavas N, Zografou I, Balaska A et al. Effect of pioglitazone on heart function and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels of patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2007; 45(1): 23-30.
46. Schmidt F, Preiß U. Rosiglitazon-Langzeittherapie bei Patienten mit Alström-Hallgren-Syndrom. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006; 1(3): 168-172.
47. Schofl C, Lübken G. Pioglitazone improves diabetic dyslipidaemia in patients with type 2 diabetes mellitus with or without lipid-lowering therapy. *Clin Drug Investig* 2005; 25(5): 341-345.
48. Schofl C, Lübken G. Postmarketing surveillance study of the efficacy and tolerability of pioglitazone in insulin-resistant patients with type 2 diabetes mellitus in general practice. *Clin Drug Investig* 2003; 23(11): 725-734.
49. Schondorf T, Forst T, Hohberg C, Pahler S, Link C, Roth W et al. The IRIS III study: pioglitazone improves metabolic control and blood pressure in patients with type 2 diabetes without increasing body weight. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(1): 132-133.
50. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. Insulin 70/30 mix plus metformin vs. triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2238-2243.
51. Shah M, Kolandaivelu A, Fearon WF. Pioglitazone-induced heart failure despite normal left ventricular function. *Am J Med* 2004; 117(12): 973-974.
52. Shand B, Scott S, Connolly S, Clarke R, Baker J, Elder P et al. Comparative study on the efficacy of pioglitazone in Caucasian and Maori-Polynesian patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(4): 540-547.

53. Shenolikar RA, Balkrishnan R, Camacho FT, Whitmire JT, Anderson RT. Comparison of medication adherence and associated health care costs after introduction of pioglitazone treatment in African Americans vs. all other races in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective data analysis. *Clin Ther* 2006; 28(8): 1199-1207.
54. Shimizu H, Oh I, Tsuchiya T, Ohtani KI, Okada S, Mori M. Pioglitazone increases circulating adiponectin levels and subsequently reduces TNF-alpha levels in type 2 diabetic patients: a randomized study. *Diabet Med* 2006; 23(3): 253-257.
55. Slama G, Eschwege E, Bernard MH, Grimaldi A, Oppert JM, Pouchain D et al. [One-year follow-up in real clinical practice conditions of type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: the Avantage study]. *Ann Endocrinol (Paris)* 2008; 69(1): 36-46.
56. Tahiri Y, Karpe F, Tan GD, Cianflone K. Rosiglitazone decreases postprandial production of acylation stimulating protein in type 2 diabetics. *Nutr Metab (Lond)* [Online] 2007; 4: 11. URL: <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/pdf/1743-7075-4-11.pdf>.
57. Tajiri Y, Takei R, Mimura K, Umeda F. Indicators for the efficacy of pioglitazone before and during treatment in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9(5): 429-437.
58. Tran MT, Delate T, Bachmann S. Patient factors associated with hemoglobin A1C change with pioglitazone as adjunctive therapy in type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacy Practice* 2008; 6(2): 79-87.
59. Vinik AI, Ullal J, Parson HK, Barlow PM, Casellini CM. Pioglitazone treatment improves nitrosative stress in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(4): 869-876.
60. Vrablik M, Dobiasova M, Stulc T, Kasalova Z, Dolezalova R, Prazny M et al. Fenofibrate and rosiglitazone improve quality of lipoproteins in patients with type 2 diabetes mellitus. *Neuroendocrinol Lett* 2008; 29(1): 146-150.
61. Wang CH, Leung CH, Liu SC, Chung CH. Safety and effectiveness of rosiglitazone in type 2 diabetes patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Formos Med Assoc* 2006; 105(9): 743-752.
62. Yamasaki Y, Kawamori R, Wasada T, Sato A, Omori Y, Eguchi H et al. Pioglitazone (AD-4833) ameliorates insulin resistance in patients with NIDDM. *Tohoku J Exp Med* 1997; 183(3): 173-183.
63. Yilmaz MI, Sonmez A, Caglar K, Gok DE, Eyileten T, Yenicesu M et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-gamma) agonist increases plasma adiponectin levels in type 2 diabetic patients with proteinuria. *Endocrine* 2004; 25(3): 207-214.

64. Zhang H, Jia Wp, Hu C, Zhang R, Wang Cr, Bao Yq et al. [The effect of single nucleotide polymorphism SNP + 45 of the adiponectin gene on the rosiglitazone maleate response in patients with type 2 diabetes]. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih* 2007; 87(34): 2390-2393.

65. Zou JJ, Qu W, Feng XY, Liu ZM, Li H, Lu XF. Efficacy and safety of rosiglitazone hydrochloride in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. [Chinese]. *Pharmaceutical Care and Research* 2008; 8(3): 174-176.

#### **Ausschlussgrund: Keine patientenrelevanten Endpunkte (E4)**

1. Hoo RLC, Chow WS, Yau MH, Xu A, Tso AWK, Tse HF et al. Adiponectin mediates the suppressive effect of rosiglitazone on plasminogen activator inhibitor-1 production. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27(12): 2777-2782.

2. Jung HS, Youn BS, Cho YM, Yu KY, Park HJ, Shin CS et al. The effects of rosiglitazone and metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2005; 54(3): 314-320.

3. Kelly AS, Thelen AM, Kaiser DR, Gonzalez-Campoy JM, Bank AJ. Rosiglitazone improves endothelial function and inflammation but not asymmetric dimethylarginine or oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Vasc Med* 2007; 12(4): 311-318.

4. Ovalle F, Bell DS. Effect of rosiglitazone vs. insulin on the pancreatic beta-cell function of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2585-2589.

#### **Ausschlussgrund: Keine RCT (E5)**

1. Ryan EH Jr, Han DP, Ramsay RC, Cantrill HL, Bennett SR, Dev S et al. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *Retina* 2006; 26(5): 562-570.

2. Alvarez Guisasola F, Mavros P, Nocea G, Alemao E, Alexander CM, Yin D. Glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in seven European countries: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) study. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 Suppl 1: 8-15.

3. Alvarez Guisasola F, Tofe Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 Suppl 1: 25-32.

4. Asche CV, McAdam-Marx C, Shane-Mcwhorter L, Sheng X, Plauschinat CA. Association between oral antidiabetic use, adverse events and outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008; 10(8): 638-645.

5. Asche CV, McAdam-Marx C, Shane-Mcwhorter L, Sheng X, Plauschinat CA. Evaluation of adverse events of oral antihyperglycaemic monotherapy experienced by a geriatric population in a real-world setting: A retrospective cohort analysis. *Drugs and Aging* 2008; 25(7): 611-622.
6. Balkrishnan R, Arondekar BV, Camacho FT, Shenolikar RA, Horblyuk R, Anderson RT. Comparisons of Rosiglitazone Vs. Pioglitazone Monotherapy Introduction and Associated Health Care Utilization in Medicaid-Enrolled Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 2007; 29(6 PART 1): 1306-1315.
7. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Shenolikar RA, Camacho FT, Whitmire JT, Anderson RT. Healthcare costs and prescription adherence with introduction of thiazolidinedione therapy in Medicaid type 2 diabetic patients: a retrospective data analysis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(10): 1633-1640.
8. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Shenolikar RA, Camacho FT, Anderson RT. Outcomes associated with introduction of thiazolidinedione therapy in Medicaid enrolled patients with type 2 diabetes: an updated and expanded retrospective analysis. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(3): 551-559.
9. Beale S, Bagust A, Shearer AT, Martin A, Hulme L. Cost-effectiveness of rosiglitazone combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(Suppl): 21-34.
10. Biesenbach G, Grafinger P, Raml A. Improvement of glycemic control after a 3-5 day insulin infusion in type 2-diabetic patients with insulin resistance can be maintained with glitazone therapy. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118(17-18): 543-548.
11. Boyle PJ, King AB, Olansky L, Marchetti A, Lau H, Magar R et al. Effects of pioglitazone and rosiglitazone on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective review of randomly selected medical records. *Clin Ther* 2002; 24(3): 378-396.
12. Cadoudal T, Blouin JM, Collinet M, Fouque F, Tan GD, Loizon E et al. Acute and selective regulation of glyceroneogenesis and cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase in adipose tissue by thiazolidinediones in type 2 diabetes. *Diabetologia - Clinical and Experimental Diabetes and Metabolism* 2007; 50(3): 666-675.
13. Chalmers J, Hunter JE, Robertson SJ, Baird J, Martin M, Franks CI et al. Effects of early use of pioglitazone in combination with metformin in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(8): 1775-1781.

14. Cho L, Lewis BE, Steen LH, Leya FS. Thiazolidinediones do not reduce target vessel revascularization in diabetic patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Cardiology* 2005; 104(2): 97-100.
15. Cobitz A, Zambanini A, Sowell M, Heise M, Louridas B, McMorn S et al. A retrospective evaluation of congestive heart failure and myocardial ischemia events in 14,237 patients with type 2 diabetes mellitus enrolled in 42 short-term, double-blind, randomized clinical studies with rosiglitazone. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2008; 17(8): 769-781.
16. Derosa G, Salvadeo SAT, D'Angelo A, Fogari E, Ragonesi PD, Ciccarelli L et al. Rosiglitazone therapy improves insulin resistance parameters in overweight and obese diabetic patients intolerant to metformin. *Arch Med Res* 2008; 39(4): 412-419.
17. Fang CC, Ng Jao YTF, Yi C, Yu CL, Chen CL, Wang SP. Angiographic and clinical outcomes of rosiglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus after percutaneous coronary interventions: a single center experience. *Angiology* 2007; 58(5): 523-534.
18. Goyal A, Crook ED. Thiazolidinediones and progression of renal disease in patients with diabetes. *J Investig Med* 2006; 54(2): 56-61.
19. Hanefeld M, Pfützner A, Forst T, Lübken G. Glycemic control and treatment failure with pioglitazone vs. glibenclamide in type 2 diabetes mellitus: a 42-month, open-label, observational, primary care study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(6): 1211-1215.
20. Hussein Z, Wentworth JM, Nankervis AJ, Proietto J, Colman PG. Effectiveness and side effects of thiazolidinediones for type 2 diabetes: real-life experience from a tertiary hospital. *Med J Aust* 2004; 181(10): 536-539.
21. Jung CH, Rhee EJ, Kim ER, Kim SY, Shin HS, Lee WY et al. Comparison of the alteration of the concentration of C-peptide in 24-h urine according to the combination patterns of hypoglycemic agents in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77(3 Suppl): S208-S212.
22. Kalsekar I, Iyer S, Mody R, Rajagopalan R, Kavookjian J. Utilization and costs for compliant patients initiating therapy with pioglitazone or rosiglitazone vs. insulin in a Medicaid fee-for-service population. *J Manag Care Pharm* 2006; 12(2): 121-129.
23. Kapinya K, Nijjar PS, Stanek M, Amanullah A. Insulin-sensitizing antihyperglycaemic medications are associated with better outcome in patients with diabetes undergoing cardiac stress testing. *Intern Med J* 2008; 38(4): 259-264.
24. Karter AJ, Ahmed AT, Liu J, Moffet HH, Parker MM. Pioglitazone initiation and subsequent hospitalization for congestive heart failure. *Diabet Med* 2005; 22(8): 986-993.

25. Kientsch U, Good M. Evolution de l'HbA<sub>1c</sub> sous rosiglitazone: rapport d'expérience pratique sur une année de traitement de 640 diabétiques de type 2. *Ars Med* 2003; 93(3): 147.
26. King AB. A comparison in a clinical setting of the efficacy and side effects of three thiazolidinediones. *Diabetes Care* 2000; 23(4): 557.
27. Konrad T, Lübben G, Franzen C. Pioglitazone lowers blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: an open, multicentre, observational study. *Clin Drug Investig* 2005; 25(5): 337-340.
28. Koro C, Barrett S, Qizilbash N. Cancer risks in thiazolidinedione users compared to other anti-diabetic agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(5): 485-492.
29. Lee JR. Effects of thiazolidinediones on stroke recovery: a case matched controlled study. *Neurochem Res* 2007; 32(4-5): 635-638.
30. Lipscombe LL, Gomes T, Levesque LE, Hux JE, Juurlink DN, Alter DA. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. *Journal of the American Medical Association* 2007; 298(22): 2634-2643.
31. Lucioni C, Mazzi S, Neeser K. Cost-effectiveness analysis of pioglitazone therapy in DMT2 [Italienisch]. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2004; 6(2): 81-93.
32. Manley HJ, Allcock NM. Thiazolidinedione safety and efficacy in ambulatory patients receiving hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2003; 23(7): 861-865.
33. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005; 111(5): 583-590.
34. Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Lee E, Teramura M et al. Effects of pioglitazone on serum fetuin-A levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2008; 57(9): 1248-1252.
35. Münscher C, Potthoff F, Lübben G, Weidenhammer J, Golbach U, Niemann FM et al. Die COMPACT-Studie: Pioglitazon und Insulin in der Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes; eine medizinische und pharmakoökonomische Analyse. *Diabetes und Stoffwechsel* 2004; 13(3): 121-130.
36. Neeser K, Lübben G, Siebert U, Schramm W. Cost effectiveness of combination therapy with pioglitazone for type 2 diabetes mellitus from a German statutory healthcare perspective. *Pharmacoeconomics* 2004; 22(5): 321-341.



37. Nichols GA, Gomez-Caminero A. Weight changes following the initiation of new anti-hyperglycaemic therapies. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(1): 96-102.
38. Olansky L, Marchetti A, Lau H. Multicenter retrospective assessment of thiazolidinedione monotherapy and combination therapy in patients with type 2 diabetes: comparative subgroup analyses of glycemic control and blood lipid levels. *Clin Ther* 2003; 25(Suppl B): B64-B80.
39. Peters Harmel AL, Kendall DM, Buse JB, Boyle PJ, Marchetti A, Lau H. Impact of adjunctive thiazolidinedione therapy on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(2): 215-223.
40. Rajagopalan R, Rosenson RS, Fernandes AW, Khan M, Murray FT. Association between congestive heart failure and hospitalization in patients with type 2 diabetes mellitus receiving treatment with insulin or pioglitazone: a retrospective data analysis. *Clin Ther* 2004; 26(9): 1400-1410.
41. Rajagopalan R, Iyer S, Perez A. Comparison of pioglitazone with other antidiabetic drugs for associated incidence of liver failure: No evidence of increased risk of liver failure with pioglitazone. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(2): 161-169.
42. Ramsdell JW, Braunstein SN, Stephens JM, Bell CE, Botteman MF, Devine ST. Economic model of first-line drug strategies to achieve recommended glycaemic control in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 819-837.
43. Riedel AA, Heien H, Wogen J, Plauschinat CA. Loss of glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus who were receiving initial metformin, sulfonylurea, or thiazolidinedione monotherapy. *Pharmacotherapy* 2007; 27(8): 1102-1110.
44. Rosak C, Standl E, Reblin T, Stammer H, Seidel DK. Rosiglitazone is effective and well-tolerated in a range of therapeutic regimens during daily practice in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2006; 60(9): 1040-1047.
45. Rosak C, Petzoldt R, Wolf R, Reblin T, Dehmel B, Seidel D. Rosiglitazone plus metformin is effective and well tolerated in clinical practice: results from large observational studies in people with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2005; 59(10): 1131-1136.
46. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Mouslech TF, Hitoglou-Makedou AD, Stafylas PC et al. The effect of rosiglitazone on novel atherosclerotic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: an open-label observational study. *Metabolism* 2005; 54(9): 1236-1242.
47. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(9): 3349-3354.

48. Shargorodsky M, Michaelova K, Boaz M, Gavish D, Zimlichman R. Effect of long-term treatment with rosiglitazone on arterial elasticity and metabolic parameters in patients with Type 2 diabetes mellitus: a 2-year follow-up study. *Diabet Med* 2007; 24(11): 1254-1260.
49. Shearer AT, Bagust A, Liebl A, Schoeffski O, Goertz A. Cost-effectiveness of rosiglitazone oral combination for the treatment of type 2 diabetes in Germany. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(Suppl 1): 35-48.
50. Shearer AT, Bagust A, Ampudia-Blasco FJ, Martinez-Lage AB, Perez Escolano I, Paris G. Lifetime health consequences and cost-effectiveness of rosiglitazone in combination with metformin for the treatment of type 2 diabetes in Spain. *Pharmacoeconomics* 2006; 24(Suppl 1): 49-59.
51. Shen LQ, Child A, Weber GM, Folkman J, Aiello LP. Rosiglitazone and delayed onset of proliferative diabetic retinopathy. *Archives of Ophthalmology* 2008; 126(6): 793-799.
52. Tran MT, Navar MD, Davidson MB. Comparison of the glycemic effects of rosiglitazone and pioglitazone in triple oral therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(6): 1395-1396.
53. Winter WD, DeJongh J, Post T, Ploeger B, Urquhart R, Moules I et al. A mechanism-based disease progression model for comparison of long-term effects of pioglitazone, metformin and gliclazide on disease processes underlying type 2 diabetes mellitus. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2006; 33(3): 313-343.
54. Yokoyama J, Sutoh N, Higuma T, Horiuchi D, Katoh C, Yokota T et al. Efficacy and safety of low-dose pioglitazone after primary coronary angioplasty with the use of bare metal stent in patients with acute myocardial infarction and with type 2 diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Heart Vessels* 2007; 22(3): 146-151.

**Ausschlussgrund: Studiendauer < 24 Wochen (E6)**

1. Rudofsky G Jr, Reismann P, Grafe IA, Konrade I, Djuric Z, Tafel J et al. Improved vascular function upon pioglitazone treatment in type 2 diabetes is not associated with changes in mononuclear NF-kappaB binding activity. *Horm Metab Res* 2007; 39(9): 665-671.
2. Agarwal R, Saha C, Battiwala M, Vasavada N, Curley T, Chase SD et al. A pilot randomized controlled trial of renal protection with pioglitazone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68(1): 285-292.
3. Agarwal R. Anti-inflammatory effects of short-term pioglitazone therapy in men with advanced diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290(3): F600-F605.

4. Al Majali K, Cooper MB, Staels B, Luc G, Taskinen MR, Betteridge DJ. The effect of sensitisation to insulin with pioglitazone on fasting and postprandial lipid metabolism, lipoprotein modification by lipases, and lipid transfer activities in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2006; 49(3): 527-537.
5. Albertini JP, McMorn SO, Chen H, Mather RA, Valensi P. Effect of rosiglitazone on factors related to endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2007; 195(1): e159-e166.
6. Aljabri K, Kozak SE, Thompson DM. Addition of pioglitazone or bedtime insulin to maximal doses of sulfonylurea and metformin in type 2 diabetes patients with poor glucose control: a prospective, randomized trial. *Am J Med* 2004; 116(4): 230-235.
7. Asnani S, Kunhiraman B, Jawa A, Akers D, Lumpkin D, Fonseca V. Pioglitazone restores endothelial function patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Metab Syndr Relat Disord* 2006; 4(3): 179-184.
8. Baba T, Shimada K, Neugebauer S, Yamada D, Hashimoto S, Watanabe T. The oral insulin sensitizer, thiazolidinedione, increases plasma vascular endothelial growth factor in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001; 24(5): 953-954.
9. Ballary C, Desai A. Efficacy and safety of a combination of metformin and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus: a postmarketing study. *J Indian Med Assoc* 2003; 101(2): 113-114.
10. Basu A, Jensen MD, McCann F, Mukhopadhyay D, Joyner MJ, Rizza RA. Effects of pioglitazone vs. glipizide on body fat distribution, body water content, and hemodynamics in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(3): 510-514.
11. Basu A, Jensen MD, McCann F, Nandy D, Mukhopadhyay D, McConnell JP et al. Lack of an effect of pioglitazone or glipizide on lipoprotein-associated phospholipase A2 in type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2007; 13(2): 147-152.
12. Basu R, Shah P, Basu A, Norby B, Dicke B, Chandramouli V et al. Comparison of the effects of pioglitazone and metformin on hepatic and extra-hepatic insulin action in people with type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57(1): 24-31.
13. Berberoglu Z, Gursoy A, Bayraktar N, Yazici AC, Tutuncu NB, Demirag NG. Rosiglitazone decreases serum bone-specific alkaline phosphatase activity in postmenopausal diabetic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(9): 3523-3530.
14. Berhanu P, Perez A, Yu S, Spanheimer R. Effect of pioglitazone in combination with insulin therapy on glycaemic control, insulin dose requirement and lipid profile in patients

with type 2 diabetes previously poorly controlled with combination therapy. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(4): 512-520.

15. Berneis K, Rizzo M, Stettler C, Chappuis B, Braun M, Diem P et al. Comparative effects of rosiglitazone and pioglitazone on fasting and postprandial low-density lipoprotein size and subclasses in patients with Type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(3): 343-349.

16. Bogacka I, Xie H, Bray GA, Smith SR. The effect of pioglitazone on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma target genes related to lipid storage in vivo. *Diabetes Care* 2004; 27(7): 1660-1667.

17. Carey DG, Cowin GJ, Galloway GJ, Jones NP, Richards JC, Biswas N et al. Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients. *Obes Res* 2002; 10(10): 1008-1015.

18. Chappuis B, Braun M, Stettler C, Allemann S, Diem P, Lumb PJ et al. Differential effect of pioglitazone (PGZ) and rosiglitazone (RGZ) on postprandial glucose and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: a prospective, randomized crossover study. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23(5): 392-399.

19. Cooper MB, Al Majali K, Bailey CJ, Betteridge DJ. Reduced postprandial proinsulinaemia and 32-33 split proinsulinaemia after a mixed meal in type 2 diabetic patients following sensitization to insulin with pioglitazone. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68(5): 738-746.

20. DeFronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, Pullman J, Lerman S, Bode BW et al. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise: a 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005; 28(8): 1922-1928.

21. Di Cicco RA, Allen A, Carr A, Fowles S, Jorkasky DK, Freed MI. Rosiglitazone does not alter the pharmacokinetics of metformin. *J Clin Pharmacol* 2000; 40(11): 1280-1285.

22. Di Cicco RA, Miller AK, Patterson S, Freed MI. Rosiglitazone does not affect the steady-state pharmacokinetics of digoxin. *J Clin Pharmacol* 2000; 40(12 Pt 2): 1516-1521.

23. Eguchi K, Tomizawa H, Ishikawa J, Hoshida S, Numao T, Fukuda T et al. Comparison of the effects of pioglitazone and metformin on insulin resistance and hormonal markers in patients with impaired glucose tolerance and early diabetes. *Hypertens Res* 2007; 30(1): 23-30.

24. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2000; 22(12): 1395-1409.

25. Fonseca VA, Theuma P, Mudaliar S, Leissinger CA, Clejan S, Henry RR. Diabetes treatments have differential effects on nontraditional cardiovascular risk factors. *J Diabetes Complications* 2006; 20(1): 14-20.
26. Forst T, Karagiannis E, Lubben G, Hohberg C, Schondorf T, Dikta G et al. Pleiotrophic and anti-inflammatory effects of pioglitazone precede the metabolic activity in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008; 197(1): 311-317.
27. Gastaldelli A, Casolaro A, Pettiti M, Nannipieri M, Ciociaro D, Frascerra S et al. Effect of pioglitazone on the metabolic and hormonal response to a mixed meal in type II diabetes. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(2): 205-212.
28. Gastaldelli A, Miyazaki Y, Mahankali A, Berria R, Pettiti M, Buzzigoli E et al. The effect of pioglitazone on the liver: role of adiponectin. *Diabetes Care* 2006; 29(10): 2275-2281.
29. Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M, Santini E, Ciociaro D, DeFronzo RA et al. The effect of rosiglitazone on the liver: decreased gluconeogenesis in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 806-812.
30. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Thiazolidinediones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292(3): E871-E883.
31. Gerber P, Lübben G, Heusler S, Dodo A. Effects of pioglitazone on metabolic control and blood pressure: a randomised study in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(6): 532-539.
32. Herz M, Johns D, Reviriego J, Grossman LD, Godin C, Duran S et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial of the effects of pioglitazone on glycemic control and dyslipidemia in oral antihyperglycemic medication-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2003; 25(4): 1074-1095.
33. Honisett SY, Stojanovska L, Sudhir K, Kingwell BA, Dawood T, Komesaroff PA. Rosiglitazone lowers blood pressure and increases arterial compliance in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3194-3195.
34. Juhl CB, Hollingdal M, Porksen N, Prange A, Lonnqvist F, Schmitz O. Influence of rosiglitazone treatment on beta-cell function in type 2 diabetes: evidence of an increased ability of glucose to entrain high-frequency insulin pulsatility. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3794-3800.
35. Karalliedde J, Buckingham R, Starkie M, Lorand D, Stewart M, Viberti G. Effect of various diuretic treatments on rosiglitazone-induced fluid retention. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(12): 3482-3490.

36. Katavetin P, Eiam-Ong S, Suwanwalaikorn S. Pioglitazone reduces urinary protein and urinary transforming growth factor-beta excretion in patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *J Med Assoc Thai* 2006; 89(2): 170-177.
37. Kautzky-Willer A, Tura A, Winzer C, Wagner OF, Ludvik B, Hanusch-Enserer U et al. Insulin sensitivity during oral glucose tolerance test and its relations to parameters of glucose metabolism and endothelial function in type 2 diabetic subjects under metformin and thiazolidinedione. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(5): 561-567.
38. Kawamori R, Matsuhisa M, Kinoshita J, Mochizuki K, Niwa M, Arisaka T et al. Pioglitazone enhances splanchnic glucose uptake as well as peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 41(1): 35-43.
39. Khan MA, St Peter JV, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone or rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with troglitazone. *Diabetes Care* 2002; 25(4): 708-711.
40. Kim HJ, Kang ES, Kim DJ, Kim SH, Ahn CW, Cha BS et al. Effects of rosiglitazone and metformin on inflammatory markers and adipokines: decrease in interleukin-18 is an independent factor for the improvement of homeostasis model assessment-beta in type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66(2): 282-289.
41. Kim YM, Cha BS, Kim DJ, Choi SH, Kim SK, Ahn CW et al. Predictive clinical parameters for therapeutic efficacy of rosiglitazone in Korean type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67(1): 43-52.
42. Kipnes MS, Krosnick A, Rendell MS, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride in combination with sulfonylurea therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2001; 111(1): 10-17.
43. Ko SH, Song KH, Ahn YB, Yoo SJ, Son HS, Yoon KH et al. The effect of rosiglitazone on serum lipoprotein(a) levels in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2003; 52(6): 731-734.
44. Kolak M, Yki-Järvinen H, Kannisto K, Tiikkainen M, Hamsten A, Eriksson P et al. Effects of chronic rosiglitazone therapy on gene expression in human adipose tissue in vivo in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 720-724.
45. Kulenovic I. Impact of rosiglitazone on glycaemic control, insulin levels and blood pressure values in patients with type 2 diabetes. *Med Arh* 2006; 60(3): 179-181.
46. Lautamaki R, Airaksinen KE, Seppanen M, Toikka J, Luotolahti M, Ball E et al. Rosiglitazone improves myocardial glucose uptake in patients with type 2 diabetes and

coronary artery disease: a 16-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes* 2005; 54(9): 2787-2794.

47. Marfella R, D'Amico M, Esposito K, Baldi A, Di Filippo C, Siniscalchi M et al. The ubiquitin-proteasome system and inflammatory activity in diabetic atherosclerotic plaques: effects of rosiglitazone treatment. *Diabetes* 2006; 55(3): 622-632.

48. Martens FM, Visseren FL, De Koning EJ, Rabelink TJ. Short-term pioglitazone treatment improves vascular function irrespective of metabolic changes in patients with type 2 diabetes. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 46(6): 773-778.

49. Martens FMAC, Rabelink TJ, Op 't Roodt J, De Koning EJP, Visseren FLJ. TNF- $\alpha$  induces endothelial dysfunction in diabetic adults, an effect reversible by the PPAR- $\gamma$  agonist pioglitazone. *Eur Heart J* 2006; 27(13): 1605-1609.

50. Marx N, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G, Schmidt A et al. Antidiabetic PPAR $\gamma$ -activator rosiglitazone reduces MMP-9 serum levels in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(2): 283-288.

51. Marx N, Imhof A, Froehlich J, Siam L, Ittner J, Wierse G et al. Effect of rosiglitazone treatment on soluble CD40L in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Circulation* 2003; 107(15): 1954-1957.

52. McMahon GT, Plutzky J, Daher E, Bhattacharyya T, Grunberger G, DiCarli MF. Effect of a peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  agonist on myocardial blood flow in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1145-1150.

53. Md Isa SH, Najihah I, Nazaimoon WMW, Kamarudin NA, Umar NA, Mat NH et al. Improvement in C-reactive protein and advanced glycosylation end-products in poorly controlled diabetics is independent of glucose control. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72(1): 48-52.

54. Miyazaki Y, Mahankali A, Wajsborg E, Bajaj M, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Effect of pioglitazone on circulating adipocytokine levels and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9): 4312-4319.

55. Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Matsuda M, Cusi K, Mahankali A et al. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in type II diabetic patients. *Diabetologia* 2001; 44(12): 2210-2219.

56. Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, Glass L, Mahankali S, Ferrannini E et al. Improved glycemic control and enhanced insulin sensitivity in type 2 diabetic subjects treated with pioglitazone. *Diabetes Care* 2001; 24(4): 710-719.

57. Miyazaki Y, Cersosimo E, Triplitt C, DeFronzo RA. Rosiglitazone decreases albuminuria in type 2 diabetic patients.[see comment]. *Kidney Int* 2007; 72(11): 1367-1373.
58. Nagasaka S, Aiso Y, Yoshizawa K, Ishibashi S. Comparison of pioglitazone and metformin efficacy using homeostasis model assessment. *Diabet Med* 2004; 21(2): 136-141.
59. Nakamura T, Ushiyama C, Shimada N, Hayashi K, Ebihara I, Koide H. Comparative effects of pioglitazone, glibenclamide, and voglibose on urinary endothelin-1 and albumin excretion in diabetes patients. *J Diabetes Complications* 2000; 14(5): 250-254.
60. Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, Shimada N, Ebihara I, Koide H. Effect of pioglitazone on dyslipidemia in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Ren Fail* 2001; 23(6): 863-864.
61. Natali A, Baldeweg S, Toschi E, Capaldo B, Barbaro D, Gastaldelli A et al. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1349-1357.
62. Negro R, Dazzi D, Hassan H, Pezzarossa A. Pioglitazone reduces blood pressure in non-dipping diabetic patients. *Minerva Endocrinol* 2004; 29(1): 11-17.
63. Nolan JJ, Jones NP, Patwardhan R, Deacon LF. Rosiglitazone taken once daily provides effective glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000; 17(4): 287-294.
64. Ogawa S, Takeuchi K, Ito S. Plasma BNP levels in the treatment of type 2 diabetes with pioglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8): 3993-3996.
65. Oz O, Tuncel E, Eryilmaz S, Fazlioglu M, Gul CB, Ersoy C et al. Arterial elasticity and plasma levels of adiponectin and leptin in type 2 diabetic patients treated with thiazolidinediones. *Endocrine* 2008; 33(1): 101-105.
66. Pan C, Gao Y, Gao X, Li G, Luo B, Shi H et al. The efficacy and safety of pioglitazone hydrochloride in combination with sulphonylureas and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus a 12-week randomized multi-centres placebo-controlled parallel study [Chinesisch]. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 2002; 41(6): 388-392.
67. Patel J, Anderson RJ, Rappaport EB. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1(3): 165-172.
68. Pfützner A, Schondorf T, Seidel D, Winkler K, Matthaei S, Hamann A et al. Impact of rosiglitazone on beta-cell function, insulin resistance, and adiponectin concentrations: results from a double-blind oral combination study with glimepiride. *Metabolism* 2006; 55(1): 20-25.



69. Pistrosch F, Passauer J, Fischer S, Fuecker K, Hanefeld M, Gross P. In type 2 diabetes, rosiglitazone therapy for insulin resistance ameliorates endothelial dysfunction independent of glucose control. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 484-490.
70. Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B, Passauer J, Fischer S, Gross P. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 2005; 54(7): 2206-2211.
71. Ramachandran A, Snehalatha C, Salini J, Vijay V. Use of glimepiride and insulin sensitizers in the treatment of type 2 diabetes: a study in Indians. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 459-463.
72. Raskin P, Rappaport EB, Cole ST, Yan Y, Patwardhan R, Freed MI. Rosiglitazone short-term monotherapy lowers fasting and post-prandial glucose in patients with type II diabetes. *Diabetologia* 2000; 43(3): 278-284.
73. Raz I, Stranks S, Filipczak R, Joshi P, Lertoft B, Rastam J et al. Efficacy and safety of biphasic insulin aspart 30 combined with pioglitazone in type 2 diabetes poorly controlled on glibenclamide (glyburide) monotherapy or combination therapy: an 18-week, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2005; 27(9): 1432-1443.
74. Regensteiner JG, Bauer TA, Reusch JE. Rosiglitazone improves exercise capacity in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(12): 2877-2883.
75. Rendell MS, Glazer NB, Ye Z. Combination therapy with pioglitazone plus metformin or sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: influence of prior antidiabetic drug regimen. *J Diabetes Complications* 2003; 17(4): 211-217.
76. Riserus U, Tan GD, Fielding BA, Neville MJ, Currie J, Savage DB et al. Rosiglitazone increases indexes of stearoyl-CoA desaturase activity in humans: link to insulin sensitization and the role of dominant-negative mutation in peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Diabetes* 2005; 54(5): 1379-1384.
77. Rosenblatt S, Miskin B, Glazer NB, Prince MJ, Robertson KE. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2001; 12(5): 413-423.
78. Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K, Glazer NB, Yu S. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2002; 56(4): 251-257.
79. Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, Clement SC, Moore P, Bowering CK et al. Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143(8): 549-558+I28.

80. Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2007; 21(2): 118-123.
81. Satoh N, Ogawa Y, Usui T, Tagami T, Kono S, Uesugi H et al. Antiatherogenic effect of pioglitazone in type 2 diabetic patients irrespective of the responsiveness to its antidiabetic effect. *Diabetes Care* 2003; 26(9): 2493-2499.
82. Sharma PK, Bhansali A, Sialy R, Malhotra S, Pandhi P. Effects of pioglitazone and metformin on plasma adiponectin in newly detected type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65(6): 722-728.
83. Sourij H, Zweiker R, Wascher TC. Effects of pioglitazone on endothelial function, insulin sensitivity, and glucose control in subjects with coronary artery disease and new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(5): 1039-1045.
84. Stuart CA, Howell MEA, Yin D. Overexpression of GLUT5 in diabetic muscle is reversed by pioglitazone. *Diabetes Care* 2007; 30(4): 925-931.
85. Tiikkainen M, Häkkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Mäkimattila S, Yki-Järvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(8): 2169-2176.
86. Tonelli J, Li W, Kishore P, Pajvani UB, Kwon E, Weaver C et al. Mechanisms of early insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(6): 1621-1629.
87. Tooke JE, Elston LM, Gooding KM, Ball CI, Mawson DM, Piper J et al. The insulin sensitiser pioglitazone does not influence skin microcirculatory function in patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabetologia* 2006; 49(5): 1064-1070.
88. Tseng CH, Huang TS. Pioglitazone with sulfonylurea: glycemic and lipid effects in Taiwanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70(2): 193-194.
89. Van Doorn M, Vogels J, Tas A, Van Hoogdalem EJ, Burggraaf J, Cohen A et al. Evaluation of metabolite profiles as biomarkers for the pharmacological effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus patients and healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63(5): 562-574.
90. Van Doorn M, Kemme M, Ouwens M, Van Hoogdalem EJ, Jones R, Romijn H et al. Evaluation of proinflammatory cytokines and inflammation markers as biomarkers for the action of thiazolidinediones in type 2 diabetes mellitus patients and healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62(4): 391-402.

91. Van Wijk JP, Cabezas MC, Coll B, Joven J, Rabelink TJ, De Koning EJ. Effects of rosiglitazone on postprandial leukocytes and cytokines in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2006; 186(1): 152-159.
92. Van Wijk JP, De Koning EJ, Castro Cabezas M, Rabelink TJ. Rosiglitazone improves postprandial triglyceride and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(4): 844-849.
93. Van Wijk JP, Coll B, Cabezas MC, Koning E, Camps J, Mackness B et al. Rosiglitazone modulates fasting and post-prandial paraoxonase 1 activity in type 2 diabetic patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33(12): 1134-1137.
94. Vinik AI, Stansberry KB, Barlow PM. Rosiglitazone treatment increases nitric oxide production in human peripheral skin: a controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2003; 17(5): 279-285.
95. Wake DJ, Stimson RH, Tan GD, Homer NZM, Andrew R, Karpe F et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha and -gamma agonists on 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in subcutaneous adipose tissue in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(5): 1848-1856.
96. Wang CH, Ting MK, Verma S, Kuo LT, Yang N, Hsieh IC et al. Pioglitazone increases the numbers and improves the functional capacity of endothelial progenitor cells in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 2006; 152(6): 1051.e1-1051.e8.
97. Wang HY, Zou DJ, Lin ZS. Effects of different dosages of pioglitazone hydrochloride on insulin sensitivity of patients with diabetes [Chinesisch]. *Pharmaceutical Care and Research* 2004; 4(2): 142-144.
98. Wang Q, Rong R, Bi Y, Zhao Y, Luo B, Liu C et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of pioglitazone for type 2 diabetes mellitus [Chinesisch]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies* 2003; 22(9): 529-533.
99. Wang Y, Zhao W, Yan S, Yuan Y, Fu Z, Yang J et al. Pioglitazone in treatment of type 2 diabetes: a phase II clinical trial [Chinesisch]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies* 2004; 23(12): 839-842.
100. Xue Q, Xie Dh, Wei L, Wang Xx, Liang Y. Levels of adipocytokines in patients with type 2 diabetes and interfering treatment of rosiglitazone [Chinesisch]. *Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies* 2006; 25(12): 924-927.
101. Yanagawa T, Araki A, Sasamoto K, Shirabe S, Yamanouchi T. Effect of antidiabetic medications on microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2004; 53(3): 353-357.

102. Yang J, Di F, He R, Zhu X, Wang D, Yang M et al. Effect of addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients. *Chin Med J* 2003; 116(5): 785-787.
103. Yener S, Comlekci A, Akinci B, Akan P, Demir T, Bayraktar F et al. Serum transforming growth factor-beta 1 levels in normoalbuminuric and normotensive patients with type 2 diabetes. Effect of metformin and rosiglitazone. *Hormones* 2008; 7(1): 70-76.
104. Yosefy C, Magen E, Kiselevich A, Priluk R, London D, Volchek L et al. Rosiglitazone improves, while glibenclamide worsens blood pressure control in treated hypertensive diabetic and dyslipidemic subjects via modulation of insulin resistance and sympathetic activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44(2): 215-222.
105. Yu D, Murdoch SJ, Parikh SJ, Marcovina SM, Cobitz A, Chen H et al. Rosiglitazone increases LDL particle size and buoyancy and decreases C-reactive protein in patients with type 2 diabetes on statin therapy. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3(3): 189-196.
106. Yu J, Jin N, Wang G, Zhang F, Mao J, Wang X. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist improves arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Metabolism* 2007; 56(10): 1396-1401.
107. Zander M, Christiansen A, Madsbad S, Holst JJ. Additive effects of glucagon-like peptide 1 and pioglitazone in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 1910-1914.
108. Zhu XX. The safety and efficacy of rosiglitazone maleate in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus in China [Chinesisch]. *Chung Hua Nei Ko Tsa Chih* 2003; 42(9): 636-639.

**Ausschlussgrund: Publikationssprache (E7)**

1. Hari J. Combination therapy of insulin sensitizer and sulfonylurea [Japanisch]. *Nippon Rinsho* 1997; 55(Suppl): 197-203.
2. Kaneko T, Baba S. Clinical efficacy of pioglitazone (AD-4833) [Japanisch]. *Nippon Rinsho* 1997; 55(Suppl): 142-146.
3. Kitamura R, Tanaka Y. Clinical usefulness of combination treatment with thiazolidinedione and insulin. *Nippon Rinsho* 2001; 59(11): 2233-2238.
4. Zhang YN, Cui C, Fan Y, Chang ML, Wu W, Yu WG et al. Interventional effects of rosiglitazone in type 2 diabetes elderly male patients combined with atherosclerosis [Chinesisch]. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2005; 9(39): 58-61.

**Ausschlussgrund: Mehrfachpublikationen (A2)**

1. Improved risk profile with pioglitazone. British Journal of Diabetes and Vascular Disease 2003; 3(6): 446.
2. Barranco C. Early use of combination therapy improves outcome of patients with type 2 diabetes. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2006; 2(4): 186-187.
3. Erdmann E. Pioglitazone and recurrent myocardial infarction in patients with diabetes and a previous myocardial infarction. Cardiology Review 2008; 25(1): 21-25.
4. Erdmann E, Dormandy J, Wilcox R, Massi-Benedetti M, Charbonnel B. PROactive 07: Pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes: Results of the PROactive study. Vascular Health and Risk Management 2007; 3(4): 355-370.
5. Hiralal R, Koo KK, Gerstein HC. Does pioglitazone prevent macrovascular events in patients with type 2 diabetes? CMAJ 2006; 174(8): 1090-1091.
6. Jaderholm PL. Thiazolidinediones and heart failure. Cleve Clin J Med 2006; 73(6): 587-588.
7. Karalliedde J, Buckingham RE. Choice of monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetic patients: Clinical perspective of ADOPT. Therapy 2007; 4(5): 535-540.
8. Scheen AJ. ADOPT study: Which first-line glucose-lowering oral medication in type 2 diabetes?. [French]. Revue Medicale de Liege 2007; 62(1): 48-52.

**Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten**

1. Berlie HD, Kalus JS, Jaber LA. Thiazolidinediones and the risk of edema: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76(2): 279-289.
2. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S et al. Systematic review: Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007; 147(6): 386-399.
3. Boucher M, McAuley L, Brown A, Keely E, Skidmore B. Efficacy of rosiglitazone and pioglitazone compared to other anti-diabetic agents: systematic review and budget impact analysis. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2002. (Technology report; Band 29). URL: [http://cadth.ca/media/pdf/143\\_diones\\_tr\\_e.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/143_diones_tr_e.pdf).
4. Boucher M, McAuley L, Brown A, Keely E, Skidmore B. Comparative clinical and budget evaluations of rosiglitazone and pioglitazone with other anti-diabetic agents [Online]. 04.2003 [Zugriff am 08.11.2007]. (Technology report; Band 9). URL: [http://cadth.ca/media/pdf/143\\_diones\\_ov\\_e.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/143_diones_ov_e.pdf).
5. Chilcott J, Wight J, Lloyd JM, Tappenden P. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone for type 2 diabetes mellitus: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2001; 5(19): 1-61.
6. Chilcott J, Tappenden P, Jones ML, Wight JP. A systematic review of the clinical effectiveness of pioglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2001; 23(11): 1792-1823.
7. Chiquette E, Ramirez G, Defronzo R. A meta-analysis comparing the effect of thiazolidinediones on cardiovascular risk factors. *Arch Intern Med* 2004; 164(19): 2097-2104.
8. Czoski-Murray C, Warren E, Chilcott J, Beverley C, Psyllaki MA, Cowan J. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8(13): iii-81.
9. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002; 287(3): 360-372.
10. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 370(9593): 1129-1136.

11. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298(10): 1180-1188.
12. Malinowski JM, Bolesta S. Rosiglitazone in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a critical review. *Clin Ther* 2000; 22(10): 1151-1168.
13. Meriden T. Progress with thiazolidinediones in the management of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004; 26(2): 177-190.
14. Murphy CE, Rodgers PT. Effects of thiazolidinediones on bone loss and fracture. *Ann Pharmacother* 2007; 41(12): 2014-2018.
15. Murphy CE, Rodgers PT. Effects of thiazolidinediones on bone loss and fracture. *Ann Pharmacother* 2007; 41(12): 2014-2018.
16. Natali A, Ferrannini E. Effects of metformin and thiazolidinediones on suppression of hepatic glucose production and stimulation of glucose uptake in type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetologia* 2006; 49(3): 434-441.
17. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of glitazones for the treatment of type 2 diabetes. London: NICE; 2003. (NICE Technology Appraisal; Band 63). URL: [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA63\\_Glitazones\\_Review\\_Guidance.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA63_Glitazones_Review_Guidance.pdf).
18. NHS Quality Improvement Scotland. The use of glitazones for the treatment of type 2 diabetes. Glasgow: NHS QIS; 2003.
19. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24): 2457-2471.
20. Noble J, Baerlocher MO, Silverberg J. Management of type 2 diabetes mellitus: role of thiazolidinediones. *Can Fam Physician* 2005; 51: 683-687.
21. Norris SL, Carson S, Roberts C. Comparative effectiveness of pioglitazone and rosiglitazone in type 2 diabetes, prediabetes, and the metabolic syndrome: a meta-analysis. *Curr Diabetes Rev* 2007; 3(2): 127-140.
22. Palmer AJ, Valentine WJ, Ray JA. Thiazolidinediones for diabetes mellitus: considerations for reimbursements by third-party payers. *Disease Management & Health Outcomes* 2004; 12(6): 363-375.
23. Phatak HM, Yin DD. Factors associated with the effect-size of thiazolidinedione (TZD) therapy on HbA<sub>1c</sub>: a meta-analysis of published randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(11): 2267-2278.

24. Qayyum R, Adomaityte J. Meta-analysis of the effect of thiazolidinediones on serum C-reactive protein levels. *Am J Cardiol* 2006; 97(5): 655-658.
25. Qayyum R, Adomaityte J. A meta-analysis of the effect of thiazolidinediones on blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8(1): 19-28.
26. Riche DM, Valderrama R, Henyan NN. Thiazolidinediones and risk of repeat target vessel revascularization following percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2007; 30(2): 384-388.
27. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Pioglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD006060.
28. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Clar C, Ebrahim SH. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (3): CD006063.
29. Riera-Guardia N, Rothenbacher D. The effect of thiazolidinediones on adiponectin serum level: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2007; 10(5): 367-375.
30. Rosmarakis ES, Falagas ME. Effect of thiazolidinedione therapy on restenosis after coronary stent implantation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2007; 154(1): 144-150.
31. Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels: a systematic review. *Blood Press* 2006; 15(3): 135-150.
32. Seufert J. A fixed-dose combination of pioglitazone and metformin: a promising alternative in metabolic control. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(Suppl 2): S39-S48.
33. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298(10): 1189-1195.
34. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Thiazolidinediones and heart failure: a teleo-analysis. *Diabetes Care* 2007; 30(8): 2148-2153.
35. Van Wijk JP, De Koning EJ, Martens EP, Rabelink TJ. Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(10): 1744-1749.



**Anhang D: Bislang unveröffentlichte Informationen pharmazeutischer Unternehmen***Kurzbeschreibungen bislang unveröffentlichter Studien***Kurzbeschreibung der Studie F-PIO-100**

Die Studie F-PIO-100 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallele Phase-III-Studie, in der Pioglitazon 30 mg/Tag oder 45 mg/Tag in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff mit einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff bei Patienten mit Typ-2-Diabetes verglichen wurde. Die Metformin-Sulfonylharnstoff-Gruppe erhielt zusätzlich ein Pioglitazonplacebo. Die Dosierung von Metformin ( $\geq 1,7\text{g/Tag}$ ) und Sulfonylharnstoff (max. verträgliche Dosierung) entsprach der Verabreichung vor Studienbeginn, unter der die Blutzuckerkonzentration nicht ausreichend eingestellt war. Zusätzlich wurden nach einem Protokollamendment auch Personen eingeschlossen, die vorab mit einem Glinid (max. verträgliche Dosierung) behandelt wurden. Dies war bei 0,7 % der eingeschlossenen Patienten der Fall.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HbA1c-Wert nach 7 Monaten Behandlung im Vergleich zu Placebo. Sekundäre Ziele waren u. a. das Auftreten von unerwünschten Ereignissen. Die geplante Fallzahl von insgesamt 330 Patienten mit 165 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigt eine klinisch relevante HbA1c-Differenz von 0,6 % mit einer Standardabweichung von 1,4 % und einer Drop-out-Rate von 18 % während der Run-in-Phase und 14 % während der 7-monatigen Behandlungsphase.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie erstellten Randomisierungsliste zugeteilt. Die Liste war nur für autorisierte Personen zugänglich. Neu in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden die Behandlungsnummern (und damit die Behandlung) fortlaufend, beginnend mit der kleinsten Nummer, für das entsprechende Studienzentrum zugewiesen. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Testmedikation und das Placebo sahen in beiden Gruppen identisch aus.

Die Studie bestand aus einer 3- bis 4-wöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten die Diabetesmedikation, die sie vor der Studie erhalten hatten, fortsetzten, und einer 7-monatigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen erhielten. Die Randomisierung wurde zu Beginn der Behandlungsphase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in-Phase, sowie 3 und 7 Monate nach Randomisierung statt. Während der Behandlungsphase erhielten die Patienten für die ersten 3 Monate 30 mg Pioglitazon oder Placebo mit der Möglichkeit, die Dosierung für die restlichen 4 Monate auf 45 mg Pioglitazon zu erhöhen, wenn der HbA1c  $> 6,5\%$  war. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Die wichtigsten Ein- / Ausschlusskriterien der Studie waren: Typ-2-Diabetes-Diagnose  $\geq 2$  Jahre, Behandlung mit einer Metformin ( $\geq 1,7$  g) Sulfonylharnstoff-Kombination bzw. Glinidkombination (beide in max. verträglicher Dosierung) über mehr als 3 Monate, HbA1c  $\geq 7\%$  und  $\leq 9,5\%$  in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn, BMI  $\geq 24$  und  $\leq 35$  kg/m<sup>2</sup>.

Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: Typ-1-Diabetes, Ketoazidose, Behandlung mit nur 1 oder mehr als 2 oralen Antidiabetika, Behandlung mit Insulin, Myokardinfarkt oder Herzinsuffizienz (NYHA I-IV), Dialysepatienten, andere schwere oder maligne Erkrankungen.

Die Auswertung wurde auf Basis des *Full-Analysis-Sets* (FAS), *Per-Protocol-Sets* (PP) und der *Safety-Set*-Populationen durchgeführt. Die FAS-Population war definiert als: alle randomisierte Patienten, die mindestens eine Behandlungsdosis erhielten und für die der HbA1c beim Einschluss und mindestens ein Wert unter Behandlung erhoben wurde. Die FAS wurde zum Nachweis der Wirksamkeit der Behandlung analysiert. Die PP-Population war definiert als: alle Patienten des FAS, die mindestens 3 Monate behandelt wurden und keine schwerwiegenden Protokollabweichungen aufwiesen. Die *Safety*-Population beinhaltete alle Patienten, die mindestens eine Behandlungsdosis erhielten.

Beschreibung der relevanten Testverfahren: Für den primären Wirksamkeitsnachweis (HbA1c-Änderung nach 7 Monaten) zwischen den Behandlungsgruppen wurde eine ANCOVA mit der Variation des HbA1c als abhängige Variable, der Behandlungsgruppe als fixer Effekt und des Basislinien-HbA1c als Kovariate verwendet. Für Gruppenvergleiche wurde bei normal verteiltem Parameter der Student's T-Test verwendet, andernfalls der Wilcoxon-Rangsummentest. Für quantitative Variablen wurden folgende statistische Maßzahlen berechnet: Anzahl der vorhandenen Werte (n), Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum. Für qualitative Variablen wurden die Anzahl der Werte, die Stichprobengröße und die Prozentangaben für jede Modalität dargestellt. Für nicht geordnete qualitative Variablen wurden die Behandlungsgruppen mit einem Chi-Quadrat- oder Fischers exaktem Test verglichen.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 49653/044**

Die Studie 49653/044 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte, parallele Phase-III-Studie, in der die Kombination Rosiglitazon (4 mg/Tag bzw. 8 mg/Tag) plus Metformin (2,5 g/Tag) mit Metformin (2,5 g/Tag) bei Patienten mit Diabetes Typ 2 verglichen wurde, deren Blutzucker unter Metformin in der Monotherapie nicht ausreichend eingestellt werden konnte. Die Metformingruppe erhielt zusätzlich ein Rosiglitazonplacebo.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testintervention in Kombination mit Metformin auf den HbA1c-Wert nach 26 Wochen Behandlung im Vergleich zu Placebo und Metformin. Sekundäre Ziele waren u. a. das Auftreten von unerwünschten Ereignissen und die Bestimmung des Körpergewichts.

Die geplante Fallzahl von 50 Patienten in jedem Behandlungsarm berücksichtigt eine klinisch relevante HbA1c-Differenz von 1,4 % mit einer Standardabweichung von 1,2 % und einer Drop-out-Rate von 40 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie erstellten Randomisierungsliste zugeteilt. Die Blockrandomisation mit fixer Länge war computergeneriert. Die Patienten wurden in einem 1:1:1-Verhältnis den Behandlungsarmen zugewiesen. Die Testmedikation und Placebo sahen gleich aus. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Metformintabletten waren nicht verblindet.

Die Studie bestand aus einer 1- bis 6-wöchigen Titrationsphase (um eine 2,5 g/Tag Metformindosis zu erreichen), einer 4-wöchigen Erhaltungsphase, in der die Patienten Metformin plus Placebo erhielten, einer 26-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen bzw. Vergleichsintervention erhielten, und einer 2-wöchigen *Follow-up*-Phase. Die Randomisierung wurde am Ende der Erhaltungsphase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Erhaltungsphase sowie 4, 8, 12, 18 und 26 Wochen nach der Randomisierung und in der *Follow-up*-Phase statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Einschlusskriterien für die Patienten sowie die Methodik der statistischen Analyse können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden ([http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_044.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_044.pdf)).

Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: Schwangerschaft, Gebrauch eines Studienmedikaments innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn, Unverträglichkeit gegenüber einem der Studienwirkstoffe, Laktat- oder Ketoazidose, Leber- oder Nierenerkrankungen, Anämie, Hämoglobinopathien, Angina pectoris, Koronar- oder Herzinsuffizienz (NYHA III-IV), ventrikuläre Hypertrophie, Bluthochdruck, Behandlung mit

Insulin, diabetische Neuropathie, BMI < 22 und > 38 kg/m<sup>2</sup>, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Warfaringebrauch, Gebrauch von Medikamenten gegen Adipositas.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 49653/093**

Die Studie 49653/093 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, *double-dummy*, kontrollierte, parallele Phase-III-Studie, in der die Kombination Rosiglitazon plus Metformin (8 mg/Tag + 2,5 g/Tag) mit einer Rosiglitazonmonotherapie (8 mg/Tag) und Metforminmonotherapie (2,5 g/Tag) bei Patienten mit Diabetes Typ 2 verglichen wurde, deren Blutzucker unter Metformin in der Monotherapie nicht ausreichend eingestellt werden konnte. Die Rosiglitazon- und Metformingruppen erhielten zusätzlich Placebo.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testintervention in der Kombinationstherapie auf den HbA1c-Wert nach 26 Wochen Behandlung im Vergleich zu den beiden Monotherapien. Sekundäre Ziele waren u. a. das Auftreten von unerwünschten Ereignissen und Änderungen im Körpergewicht.

Die geplante Fallzahl mit 65 auswertbaren Patienten in jedem Behandlungsarm berücksichtigt eine klinisch relevante HbA1c-Differenz von 0,75 % mit einer Standardabweichung von 1,2 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie erstellten Randomisierungsliste zugeteilt. Die Blockrandomisation mit fixer Länge war computergeneriert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 den Behandlungsarmen zugewiesen. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Testmedikation und die Vergleichsmedikationen sahen in beiden Gruppen identisch aus.

Die Studie bestand aus einer 1- bis 6-wöchigen Titrationsphase (für diejenigen Patienten, die vor der Studie kein Metformin oder eine submaximale Dosis bekamen), einer 4-wöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten Metformin 2,5 g/Tag plus Rosiglitazonplacebo erhielten, einer 26-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testintervention bzw. Vergleichsinterventionen erhielten, und einer 7- bis 10-tägigen *Follow-up*-Phase (für diejenigen Patienten, die nicht an einer *Open-Label*-Folgestudie teilnahmen). Die Randomisierung wurde am Ende der Run-in-Phase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zu Beginn und am Ende der Run-in-Phase, sowie 4, 8, 12, 18, 26 und 27 Wochen nach der Randomisierung statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Einschlusskriterien für die Patienten sowie die Methodik der statistischen Analyse können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden ([http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_093.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_093.pdf)).

Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: Schwangerschaft oder Stillzeit, Gebrauch eines Studienmedikaments innerhalb von 30 Tagen vor Studienbeginn, Unverträglichkeit gegenüber einem der Studienwirkstoffe, Laktat- oder Ketoazidose, Leber- oder Nierenerkrankungen, Anämie, Hämoglobinopathien, Angina pectoris, Koronar- oder Herzinsuffizienz (NYHA III-IV), ventrikuläre Hypertrophie, Bluthochdruck, Insulinbehandlung, diabetische Neuropathie, BMI < 22 und > 38 kg/m<sup>2</sup>, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Gebrauch von Warfarin oder Anorektika.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 049653/134**

Die Studie 049653/134 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-III-Studie, in der Rosiglitazon 4 mg/Tag bzw. 8 mg/Tag in Kombination mit Glibenclamid 20 mg/Tag und Metformin 2 g/Tag mit der Kombination Glibenclamid 20 mg/Tag und Metformin 2 g/Tag bei Patienten mit Diabetes Typ 2 verglichen wurde. Die Patienten in der Metformin-Glibenclamid-Gruppe erhielten zusätzlich ein Rosiglitazonplacebo.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf den HbA<sub>1c</sub>-Wert nach 26 Wochen Behandlung im Vergleich zur Kontrollintervention. Sekundäre Ziele waren u. a. das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die geplante Fallzahl mit insgesamt 840 Patienten (280 Patienten pro Behandlungsarm) berücksichtigt eine klinisch relevante HbA<sub>1c</sub>-Differenz von 0,5 % mit einer Standardabweichung von 1,4 % und einer *Drop-out*-Rate von 30 %.

Die Patienten wurden den Behandlungsgruppen gemäß einer vor der Studie erstellten Randomisierungsliste zugeteilt. Die Blockrandomisation mit fixer Länge war computergeneriert. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 den Behandlungsarmen zugewiesen. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Testmedikation und das Placebo sahen in beiden Gruppen identisch aus. Die Metformintabletten waren nicht verblindet.

Die Studie bestand aus einer 1- bis 4-wöchigen Titrationsphase (um die Metformin- und Glibenclamidstudiendosen zu erreichen), einer 4-wöchigen Erhaltungsphase, in der die Patienten Glibenclamid und Metformin erhielten, und einer 26-wöchigen Behandlungsphase, in der die Patienten die Testinterventionen bzw. Vergleichsintervention erhielten. Die

Randomisierung wurde zum Beginn der Behandlungsphase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Erhaltungsphase, sowie nach 4, 8, 12, 18 und 26 Wochen nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Einschlusskriterien für die Patienten sowie die Methodik der statistischen Analyse können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden ([http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_134.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_134.pdf)).

Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: Schwangerschaft oder Stillzeit, Unverträglichkeit gegenüber einem der Studienwirkstoffe, Metformin- oder Glibenclamidkontraindikation, klinisch signifikante Nieren- oder Lebererkrankungen, Laktat- oder Ketoazidose, Insulingebrauch innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn, Anämie, Angina pectoris, Koronar- oder Herzinsuffizienz (NYHA I-IV), Bluthochdruck, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Gebrauch von Anorektika.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

### **Kurzbeschreibung der Studie 49653/136**

Die Studie 49653/136 war eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, parallele Phase-III-Studie, in der Rosiglitazon 4 mg/Tag (bzw. 8 mg/Tag, wenn nach 8 oder 12 Wochen die Blutzuckerkonzentration nicht ausreichend eingestellt war) mit Placebo bei Patienten mit Diabetes Typ 2 und chronischer, nicht dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (stratifiziert nach dem Schweregrad der Niereninsuffizienz: leicht- Kreatininclearance (CrCl): 60-79 mL/min; moderat- CrCl: 30-59 mL/min; schwer- CrCl:  $\leq 29$  mL/min) verglichen wurde. Parallel mit der Studienmedikation erhielten die Patienten weiter ihre Insulin- und / oder Sulfonylharnstofftherapie, die mindestens 3 Monate vor Studienbeginn begonnen wurde.

Primäres Ziel der Studie war die Analyse des Einflusses der Testinterventionen auf dem HbA1c-Wert nach 26 Wochen Behandlung im Vergleich zu Placebo. Sekundäre Ziele waren u. a. das Auftreten von unerwünschten Ereignissen.

Die geplante Fallzahl mit insgesamt 350 randomisierten Patienten (175 Patienten pro Behandlungsarm) berücksichtigt eine Drop-out-Rate von 30 %, um eine HbA1c-Differenz von 0,5 % mit einer Standardabweichung von 1,2 % bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 im t-Test nachzuweisen (entspricht einer HbA1c Differenz von 0,4 % mit einer Standardabweichung von 1,2 % in einer ITT-Population mit 350 Patienten).

Die Patienten wurden nach dem Schweregrad des Nierenversagens stratifiziert und innerhalb jedes Stratum in einem Verhältnis von 1:1 in die Behandlungsgruppen randomisiert. Die

Blockrandomisation mit fixer Länge war computergeneriert. Weder Patient noch Prüfarzt wussten, welcher Patient welche Behandlung erhielt. Die Testmedikation und das Placebo sahen in beiden Gruppen identisch aus.

Die Studie bestand aus einer 4-wöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten die Diabetesmedikation, die sie vor der Studie erhalten hatten, fortsetzten und zusätzlich eine einfachblinde Placebobehandlung erhielten. Nach Selektion der geeigneten Patienten wurde eine 26-wöchige Behandlung mit der Testintervention durchgeführt. Die Randomisierung wurde zum Beginn der Behandlungsphase vorgenommen. Visiten am Studienzentrum fanden zum Beginn und am Ende der Run-in-Phase, sowie 4, 8, 12, 16 und 26 Wochen nach Randomisierung statt. Während der Visiten wurden klinische Untersuchungen durchgeführt und unerwünschte Ereignisse dokumentiert.

Einschlusskriterien für die Patienten sowie die Methodik der statistischen Analyse können dem Bericht in der Studienergebnisdatenbank des Herstellers entnommen werden ([http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III\\_49653\\_136.pdf](http://ctr.gsk.co.uk/Summary/Rosiglitazone/III_49653_136.pdf)).

Die wichtigsten studienspezifischen Ausschlusskriterien waren: Schwangerschaft oder Stillzeit, klinisch signifikante Lebererkrankungen, andere klinische signifikante Abnormalitäten, Bluthochdruck (systolisch > 160 mmHg oder diastolisch > 105 mmHg), koronare Herzinsuffizienz (NYHA I-IV) oder instabile/schwere Angina pectoris, Alkohol- oder Drogenmissbrauch in den letzten 6 Monaten, Behandlung mit Metformin in den letzten 4 oder Acarbose in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn, Ketonurie, Patienten mit einem um 1 bis 1,25 g/dL reduzierten Hämoglobinwert, Aufnahme einer der Studienmedikationen in den letzten 30 Tagen vor Studienbeginn oder innerhalb von 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation.

Daten und Studieninformationen, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingegangen sind, finden sich in den Tabellen und im Text des Berichts zur Nutzenbewertung.

**Anhang E: Liste der Studien, bei denen die Patienten außerhalb des Zulassungsstatus behandelt wurden bzw. bei denen unklar ist, ob die Patienten entsprechend der Zulassung behandelt wurden**

Identifiziert in Studienregistern, öffentlich zugängliche Unterlagen der Zulassungsbehörden und zur Verfügung gestellten Unterlagen der Hersteller. Die Zitate zu den Vollpublikationen finden sich in Anhang B (Ausschlussgrund E2).

Studienliste - Pioglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<b><a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a></b>	
NCT00494312 (01-00-TL-OPI-506)	Keine Publikation genannt
NCT00269061 (ADG104148)	Keine Publikation genannt
<b><a href="http://www.ifpma.org/clinicaltrials.html">http://www.ifpma.org/clinicaltrials.html</a></b>	
HOE901/4020	Keine Publikation genannt. Synopse beigefügt [55]
BMS-207150 (CV138056)	Keine Publikation genannt. Synopse beigefügt [161]
<b><a href="http://www.takeda.com/c-t">http://www.takeda.com/c-t</a></b>	
H6E-US-GLAI	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Goldberg (2005)
01-00-TL-OPI-501	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Jain (2006)
01-02-TL-OPI-518 (CHICAGO)	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Mazzone (2006)
<b><a href="http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm">http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm</a></b>	
Scientific Discussion zu Actos von 2003 [162]	
EC201	Scherbaum (2002)
PNFP-001	Aronoff (2000)
PNFP-012	Rajagopalan (2004)
EC204	Nicht publiziert.
Scientific Discussion zu Actos von 2007 [57]	
H6E-MC GLAT (FTC-202)	Mattoo (2005)

(Fortsetzung)



(Fortsetzung): Studienliste - Pioglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
Scientific Discussion zu Tandemact von 2007 [163]	
EC409	1-Jahres-Analyse publiziert in Hanefeld (2004)
<b><a href="http://www.fda.gov">http://www.fda.gov</a></b>	
Medical Reviews und Statistical Reviews zum Zulassungsantrag 021073 (Actos) vom 15. Juli 1999 [67,68]	
PNFP-001	Aronoff (2000)
PNFP-012	Rajagopalan (2004)
<b>Aus den von Takeda zur Verfügung gestellten Unterlagen</b>	
PNFP-001	Aronoff (2000)
PNFP-012	Rajagopalan (2004)
054-00	Miyazaki (2002)
EC201	Scherbaum (2002)
EC204	Ebeling (2001) – Subgruppe <sup>a</sup>
H6E-MC-GLAE	Pavo (2003)
EC404	Schernthaner (2004)
EC405	Charbonnel (2005)
Extension study EC405 (= EC415)	Tan (2005)
PIOc/SU04/TIF	Perriello (2006)
H6E-MC-GLAC	Tan (2004), Heliövaara (2007) <sup>a</sup> - Subgruppe
CCT901	Watanabe (2005)
ATS K012/EC503	Langenfeld (2005)
H6E-MC-GLAD	Tan (2004)
01-02-TL-OPI-518 (CHICAGO)	Mazzone (2006)
01-00-TL-OPI-501	Jain (2006)
ATS K001/EC 501	Göke (2002 & 2004)
01-00-TL-OPI-506	Keine Vollpublikation
H6E-MC GLAT	Mattoo (2005)
H6E-MC-GLAP (EC409)	Hanefeld (2004)
H6E-US-GLAI	Goldberg (2005)

<sup>a</sup> Nur Subgruppenergebnisse einer größeren Studie, die Ergebnisse wurden nicht bei der im Anhang I durchgeführten Auswertung berücksichtigt.

## Studienliste - Rosiglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<b><a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a></b>	
NCT00300911 (KA04/164)	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Türkmen (2007).
NCT00297063 (AVD104742)	Keine Publikation genannt
NCT00549874 (SKB 276)	Keine Publikation genannt
NCT00123643 (GSK2002-2)	Keine Publikation genannt
NCT00150410 (A2171017)	Keine Publikation genannt
NCT00373178 (020401975)	Keine Publikation genannt
<b><a href="http://ctr.gsk.co.uk/Summary/rosiglitazone/studylist.asp">http://ctr.gsk.co.uk/Summary/rosiglitazone/studylist.asp</a></b>	
49653/011	Lebovitz (2004)
49653/015	Wolffenbuttel (2000)
49653/020	Nur Abstractpublikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Hanefeld (2007)
49653/024	Phillips (2001)
49653/048 (ADOPT)	Khan (2006)
49653/079	Keine Publikation genannt
49653/080	St John Sutton (2002)
49653/096	Keine Publikation genannt
49653/097	Keine Publikation genannt
49653/109	Nur Abstractpublikation genannt
49653/125	Vongthavaravat (2002)
49653/127	Nur Abstractpublikation genannt
49653/128	Keine Publikation genannt
49653/132	Zhu (2003)
49653/135	Nur Abstractpublikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Rosenstock (2006)
49653/143	Nur Abstractpublikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Davidson (2007)

(Fortsetzung)

(Fortsetzung): Studienliste - Rosiglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
49653/145	Baksi (2004)
49653/147	Barnett (2003)
49653/162	Kerenyi (2004)
49653C/185	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Leiter (2005)
49653/207	Nur Abstractpublikation genannt
49653/234	Nur Abstractpublikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Rosenstock (2008)
49653/282	Ryan (2006)
49653/284	Nur Abstractpublikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Weissman (2005)
49653/325	Nur Abstractpublikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Rosenstock (2008)
49653/334	Hedblad (2007)
49653/369	Keine Publikation genannt
49653/390	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Onyemelukwe (2007)
SB-712753/002	Bailey (2005)
SB-712753/003	Stewart (2006)
SB-712753/007	Nur Abstractpublikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Rosenstock (2006)
712753/008	Keine Publikation genannt
100684 (SB-49653/454)	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Hwang (2008)
SB-797620/004	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Chou (2008).

(Fortsetzung)

(Fortsetzung): Studienliste - Rosiglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<b><a href="http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm">http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm</a></b>	
Scientific Discussion zu Avandia von 2003 [61]	
49653/011	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Lebovitz (2001)
49653/015	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Wolffenbuttel (2000)
49653/020	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Hanefeld (2007)
49653/024	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Phillips (2001)
49653/079	Nicht publiziert
49653/096	Nicht publiziert
Scientific Discussion zu Avandamet von 2005 [164]	
SB-712753/002	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Bailey (2005)
49653/284	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Weissman (2005)
Scientific Discussion zu Avaglim von 2006 [165]	
49653/234	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Rosenstock (2008)
49653/231 (RECORD)	Interim-Analysen bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Home (2007). Subgruppe mit Rosi + SH für die Nutzenbewertung nicht relevant, da keine Metforminkontraindikation oder – unverträglichkeit aufgezeigt
49653/325	Nur Abstractpublikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Rosenstock (2008)
SB-797620/004	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Chou (2008)

(Fortsetzung)

(Fortsetzung): Studienliste - Rosiglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<b><a href="http://www.fda.gov">http://www.fda.gov</a></b>	
Medical Reviews und Statistical Reviews zum Zulassungsantrag 021071 vom 25. Mai 1999 [64,65] und 21-071/001 vom 27. März 2000 [166,167] für Avandia	
49653/011	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Lebovitz (2001)
49653/015	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Wolffenbuttel (2000)
49653/020	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Hanefeld (2007)
49653/024	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Phillips (2001)
49653/079	Nicht publiziert
49653/096	Nicht publiziert
Medical Review und Statistical Review zum Zulassungsantrag 21-700 vom 23. November 2005 [168,169] für Avandaryl	
49653/135 (RESULT)	Bereits in der Literaturrecherche identifiziert: Rosenstock (2006)
49653/234	Keine Publikation genannt. Es handelt sich aber um die in der Literaturrecherche identifizierte Studie von Rosenstock (2008)

**Anhang F: Informationen zu laufenden Studien**

## Pioglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<b><a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a></b>	
NCT00232583 (1003-623)	Interimsanalyse 3 Monate [170]. Laufzeit bis April 2011.
NCT00212004 PPAR Studie	Keine Publikation genannt. Laufzeit bis April 2009.
<b><a href="http://www.takeda.com/c-t">http://www.takeda.com/c-t</a></b>	
AD-4833MET	Keine Publikation genannt. Laufzeit nicht angegeben.
<b>Literaturrecherche</b>	
BARI-2D-Studie	Studiendesign und Charakterisierung der Studienpopulation [171-173].

## Rosiglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<b><a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a></b>	
NCT00424762 (GSK 102610)	Keine Publikation genannt. University of Texas Southwestern Medical Center, GlaxoSmithKline und Biosite. Kalkulierte Laufzeit bis April 2007.
NCT00379769 (49653/231) RECORD-Studie	Studiendesign und Interimsanalysen [86,152,153]. Laufzeit nicht angegeben.
NCT00123227 (02-210)	Keine Publikation genannt. Royal Brompton Hospital NHS Trust, GlaxoSmithKline, CODA, The Heart Charity. Kalkulierte Laufzeit bis Mai 2005.
NCT00367055 (101765, AVAF4001)	Keine Publikation genannt. GSK-Studie. Kalkulierte Laufzeit bis September 2008.
NCT00116792 (2003P-001717) PROVIDENCE-Studie	Keine Publikation genannt. Gold, Herman K., MD Guidant Corporation. Keine Laufzeit genannt.
<b>Literaturrecherche</b>	
TODAY-Studie	Studiendesign [174].

**Anhang G: Informationen zu abgebrochenen Studien**

## Pioglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<b><a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a></b>	
NCT00159211 (P031006)	Keine Publikation genannt. Die Studie wurde nach Beendigung des Patienteneinschlusses abgebrochen.

## Rosiglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<b><a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a></b>	
NCT00203632 (TPD 084385) GATE-Studie	Das Studiendesign wurde publiziert von Hubacek (2004) [175]. Die Studie wurde laut Studienregister aufgrund von Sicherheitsbedenken gegenüber Rosiglitazon abgebrochen.
NCT00282945 (A9001289)	Keine Publikation genannt. Die Studie wurde aufgrund von Bedenken bezüglich der langfristigen kardiovaskulären Sicherheit von Avandia und aufgrund fehlender Rekrutierung abgebrochen. Im Rahmen der Studie traten keine spezifischen Sicherheitsrisiken auf.
<b><a href="http://ctr.gsk.co.uk/Summary/rosiglitazone/studylist.asp">http://ctr.gsk.co.uk/Summary/rosiglitazone/studylist.asp</a></b>	
49653/154	Keine Publikation genannt. Studie wurde abgebrochen wg. fehlender Rekrutierung
49653/157	Keine Publikation genannt. Studie wurde abgebrochen, da Rosiglitazon nicht als Monotherapie durch das Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) der EMA zugelassen wurde
49653/393	Keine Publikation genannt. Studie wurde abgebrochen wg. fehlender Rekrutierung
ROSF4002	Keine Publikation genannt. Interimreport: Studie wurde abgebrochen wg. fehlender Rekrutierung

(Fortsetzung)

## Anhang G (Fortsetzung): Informationen zu abgebrochenen Studien - Rosiglitazon

<i>Protokollnummer</i>	<i>Publikationsstatus</i>
<b><a href="http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm">http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm</a></b>	
Scientific Discussion zu Avaglim von 2006 [165]	
HOE490/4034	Keine Publikation genannt. Studie wurde abgebrochen wg. fehlender Rekrutierung



**Anhang H: Weitere Daten zur Mortalität (Gesamt, kardial und zerebral)**

Studie	Mortalität		
	Gesamt [n (%)]	kardial [n (%)]	zerebral [n (%)]
<b>Studien mit Pio</b>			
<b>2-fach-Therapie</b>			
Pio + Met vs. SH + Met			
Matthews & Charbonnel (2005) AD-4833/EC410			
Pio	2 (0,6)	1 (0,3) Akuter MI	0 (0)
Glic	2 (0,6)	1 (0,3) Plötzlicher Herztod	0 (0)
	p = 1 <sup>a</sup>	p = 1 <sup>a</sup>	
Umpierrez (2006) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
Pio + Met vs. Vilda + Met			
Bolli (2008) CLAF237A2354			
Pio	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vilda	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
<b>3-fach-Therapie</b>			
Pio + Met + SH vs. Plac + SH + Met			
F-PIO-100			
Pio	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (0,7) Hämorrh. Schlaganfall
Plac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
	p = 0,485 <sup>a</sup>		p = 0,485 <sup>a</sup>
<b>Kombination mit Insulin</b>			
Pio + Humaninsulin 70/30 vs. Humaninsulin 70/30			
Jin (2007) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>			
Pio mit Therapieoptimierung vs. Plac mit Therapieoptimierung			
Dormandy (2005) PROactive AD-4833/EC444			
Pio	177 (6,8)	66 (2,5) <sup>c</sup>	24 (0,9) <sup>e</sup>
Plac	186 (7,1)	71 (2,7) <sup>c</sup>	25 (0,9) <sup>e</sup>
	p = 0,678	p = 0,712 <sup>d</sup>	p = 0,916 <sup>d</sup>
Pio mit Therapieoptimierung vs. Glim mit Therapieoptimierung			
Nissen (2008) PERISCOPE 01-01-TL-OPI-516			
Pio	3 (1,1)	2 (0,7) MI, Lungenödem	0 (0)
Glim	2 (0,7)	1 (0,4) Herzstillstand	0 (0)
	p = 0,685 <sup>a</sup>	p = 0,622 <sup>a</sup>	

(Fortsetzung)

## Anhang H (Fortsetzung): Weitere Daten zur Mortalität (Gesamt, kardial und zerebral)

Studie	Mortalität		
	Gesamt [n (%)]	kardial [n (%)]	zerebral [n (%)]
<b>Studien mit Rosi</b>			
<b>2-fach-Therapie</b>			
Rosi + SH vs. Plac + SH			
49653/136			
Rosi	1 (2,8)	1 (2,8) <i>MI</i>	0 (0)
Plac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
	p = 1 <sup>a</sup>	p = 1 <sup>a</sup>	
Rosi + Met vs. Plac + Met			
Fonseca (2000)			
49653/094			
Rosi 4 mg	1 (0,8)	1 (0,8) <i>Akuter MI</i>	0 (0)
Rosi 8 mg	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
Plac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
	4 mg; p = 1 <sup>a</sup>	4 mg; p = 1 <sup>a</sup>	
49653/093			
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
49653/044			
Rosi 4 mg	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
Rosi 8 mg	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
Plac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
Negro (2005)			
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rosi + Met vs. SH + Met			
Garber (2006)			
BMS-CV1380-61			
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Glib	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Khanolkar (2008)			
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Glic	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hamann (2008)			
AVM 100264			
Rosi	2 (0,7)	1 (0,3) <i>Plötzlicher Herztod</i>	1 (0,3) <i>Hirnschlag</i>
Glib /Glic	2 (0,7)	1 (0,3) <i>MI</i>	0 (0,0)
	p = 1 <sup>a</sup>	p = 1 <sup>a</sup>	p = 0,494 <sup>a</sup>
Bakris (2006) <sup>f</sup>			
49653/137			
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Glib	1 (0,5)	1 (0,5) <i>MI</i>	0 (0,0)
	p = 0,476 <sup>a</sup>	p = 0,476 <sup>a</sup>	

(Fortsetzung)

## Anhang H (Fortsetzung): Weitere Daten zur Mortalität (Gesamt, kardial und zerebral)

Studie	Mortalität		
	Gesamt [n (%)]	kardial [n (%)]	zerebral [n (%)]
<b>3-fach-Therapie</b>			
Rosi + SH + Met vs. Plac + SH + Met			
Dailey (2004)			
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Plac	1 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
	p = 1 <sup>a</sup>		
49653/134			
Rosi 4 mg	1 (0,4)	1 (0,4) <i>Herzstillstand</i>	0 (0)
Rosi 8 mg	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
Plac	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0)
	4 mg; p = 1 <sup>a</sup>	p = 1 <sup>a</sup>	
Rosi + SH + Met vs. SH + Met			
Kadoglou (2007)			
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
K	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kadoglou (2008)			
Rosi	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
K	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rosi + SH + Met vs. Insulin Glargin + SH + Met			
Rosenstock (2006) & Vinik (2007) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
Reynolds (2007) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi + SH + Met vs. NPH-Insulin + SH + Met			
Ko (2006) <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [MI]: Myokardinfarkt [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [Vilda]: Vildagliptin <i>Kursiv</i> : Angaben laut Studienbericht			

<sup>a</sup> Eigene Berechnung mit Fishers exaktem Test.<sup>b</sup> Aus den Angaben in der Publikation ist nicht ersichtlich, ob Todesfälle auftraten oder nicht.<sup>c</sup> Angaben entsprechend dem *MedDRA system organ class level (cardiac disorders)*.<sup>d</sup> Eigene Berechnung Chi<sup>2</sup>-Test<sup>e</sup> Angaben entsprechend dem *MedDRA system organ class level (nervous system disorders)*.<sup>f</sup> In der Publikation wird der Todesfall in die Rosiglitazongruppe aufgenommen. Laut Studienbericht ist der Todesfall aber unter Glibenclamid aufgetreten.

## Anhang I: Charakteristika und Ergebnisse von Studien, deren Anwendbarkeit auf eindeutig gemäß der Zulassung behandelte Patienten unklar ist

### Anhang I (1): Identifizierung und Charakterisierung von Studien mit unklarer Anwendbarkeit

Im Rahmen der Literaturrecherche wurden 135 Dokumente zum Thema identifiziert, die für die Nutzenbewertung nicht relevant waren, da die Glitazone außerhalb ihres Anwendungsgebietes eingesetzt wurden bzw. bei diesen unklar war, ob sie innerhalb des Zulassungsstatus verabreicht wurden (siehe Anhang B). Für diese Studien wurde überprüft, ob die Ergebnisse A.) auf Patienten, die gemäß Zulassung behandelt werden, „anwendbar“ sind (die Ergebnisse fließen in das Fazit der Nutzenbewertung ein), B.) eine „Anwendbarkeit unklar“ ist (die Ergebnisse werden unabhängig vom Fazit zusätzlich gewürdigt) oder C.) die Ergebnisse „nicht anwendbar“ sind (es erfolgt keine Bewertung) (siehe Abbildung 19).

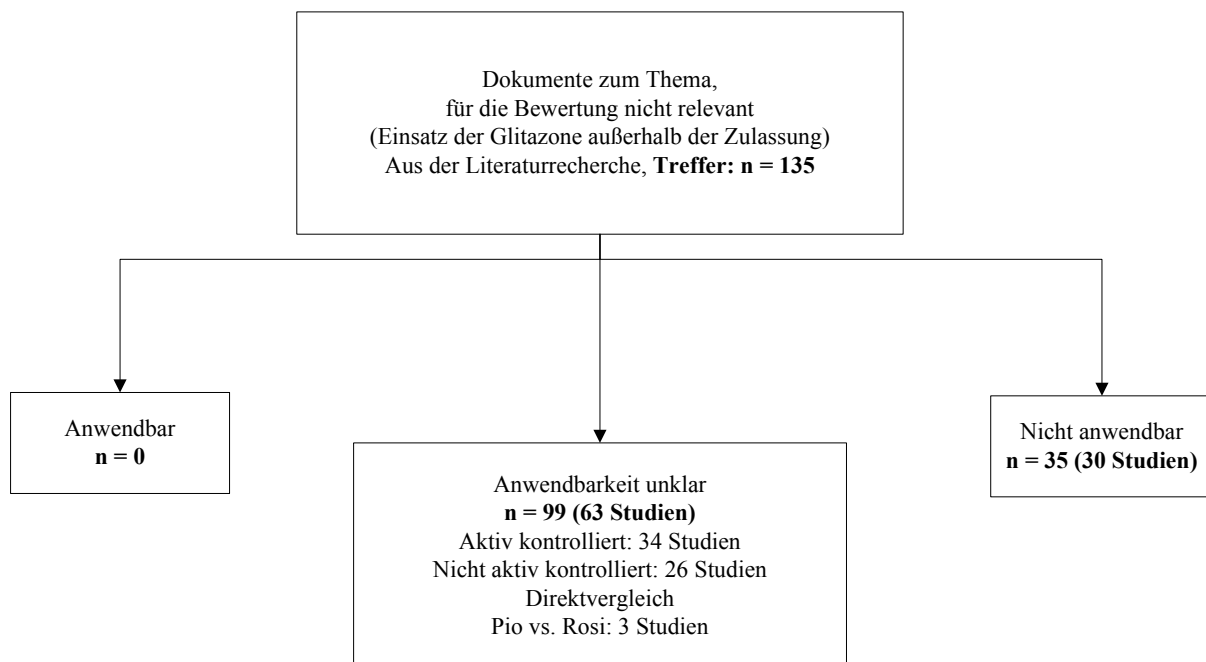


Abbildung 19: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Identifizierung der Studien

Als anwendbar wurde keine der Studien eingestuft, da keine adäquaten Belege vorlagen, die eine Anwendbarkeit der Ergebnisse nachwiesen (siehe Abschnitt 4.5). Als „nicht anwendbar“ wurden 30 Studien (35 Publikationen) eingestuft (z. B. nicht zugelassene Medikamentenkombinationen, Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz oder instabiler Angina).

Insgesamt wurden 99 Publikationen zu 63 Studien identifiziert, deren „Anwendbarkeit unklar“ war. Die Studiencharakteristika dieser Studien werden in Tabelle 48 und Tabelle 49 dargestellt.

Die Qualitätsbewertung und die Ergebnisse von allen aktivkontrollierten Studien sind in Tabelle 51 bis Tabelle 66 aufgeführt. Die Ergebnisse aus nicht aktivkontrollierten Studien wurden nur gezeigt, wenn patientenrelevante Endpunkte untersucht wurden, die nicht in den aktivkontrollierten Studien untersucht wurden oder das Design der Studie (Größe und Studiendauer) wesentliche zusätzliche Informationen erwarten ließ. Dieses Kriterium traf für die RESULT-Studie von Rosenstock 2006 und die Publikation von Leiter 2005 zu. Zitate zu den 37 bewerteten Studien mit insgesamt 61 Publikationen sind in Anhang I 4 aufgeführt.

Zusätzlich wurden weitere 16 nicht publizierte Studien in Studienregistern und Unterlagen der Hersteller identifiziert, deren Anwendbarkeit unklar war (6 nicht aktivkontrollierte und 10 aktivkontrollierte Studien; siehe Tabelle 50). Von den nicht publizierten Studien wurden, wie für die nicht aktivkontrollierten Studien, nur die wesentlichen Studiencharakteristika dargestellt.

Ergänzend wurde die im Rahmen der Literaturrecherche als laufend identifizierte Studie Studie AD-4833/CCT-100 von der Firma Takeda nach Veröffentlichung des Vorberichtes für die Bewertung zur Verfügung gestellt. Diese Studie wurde als Studie mit unklarer Anwendbarkeit eingestuft (submaximale Metformindosierung 750 mg). Die im Vorbericht als noch laufend identifizierte AVALANCHE-Studie wurde mittlerweile beendet. Anhand der Einschlusskriterien (keine Vorbehandlung bzw. submaximale Behandlung mit oralen Antidiabetika) wurde diese Studie ebenfalls als Studie mit unklarer Anwendbarkeit eingestuft. Die wesentlichen Studiencharakteristika dieser nicht aktivkontrollierten und nicht publizierten Studien werden dargestellt.

Im Folgenden werden zuerst tabellarisch die wesentlichen Studiencharakteristika aller identifizierten Studien mit unklarer Anwendbarkeit dargestellt. Die Tabellen wurden getrennt nach A.) publizierten Studien mit aktiven Kontrollen (Tabelle 48), B.) publizierten nicht aktivkontrollierten Studien (Tabelle 49) und C.) nicht publizierten Studien (Tabelle 50). Für die publizierten Studien mit aktiven Kontrollen wurde eine Qualitätsbeurteilung durchgeführt (Tabelle 51) und alle patientenrelevanten Ergebnisse (Tabelle 52 bis Tabelle 66) wurden ausgewertet. Zusätzlich wurden die Ergebnisse der nicht aktivkontrollierten RESULT-Studie von Rosenstock 2006 und der Publikation von Leiter 2005 analysiert, da in diesen Studien wesentliche zusätzliche Informationen enthalten waren (u. a. zu Krankenhausaufenthalten, zur Therapiezufriedenheit und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität). Abschließend erfolgt eine Bewertung der analysierten Evidenz (Tabelle 67 bis Tabelle 69), die analog zur Bewertung der Studien für die Nutzenbewertung im Hauptteil dieses Berichtes durchgeführt wurde.

Tabelle 48: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktivkontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>Studien mit Pio</b>					
<b>Monotherapie</b>					
Pio vs. Met					
Yamanouchi (2005)	- RCT - Verblindung unklar - parallel - aktivkontrolliert	52 W	38 [Pio] 39 [Met]	Ohne vorherige OAD-Einnahme. <i>Run-in</i> -Phase: 1 Monat Diät und Sport Intervention: Pio (30 – 45 mg/d) oder Met (0,75 g/d).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Ödeme, Hypoglykämien, kardiale UE, Mortalität)
Lawrence (2004)	- RCT - offen - parallel - aktivkontrolliert	26 W	21 [Pio] 21 [Met]	Mit und ohne OAD-Vorbehandlung. <i>Run-in</i> -Phase: 3 Monate Diät Intervention: 3 Monate Dosisanpassung Pio (30 – 45 mg/d) oder Met (1 – 3 g/d), danach 3 Monate fixe Dosis	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, UE, Mortalität
Pavo (2003) <i>H6E-MC-GLAE</i>	- RCT - doppelblind - parallel - aktivkontrolliert - multizentrisch	32 W	105 [Pio] 100 [Met]	Ohne vorherige OAD-Einnahme. <i>Run-in</i> -Phase: 3 – 5 W Plac Intervention: 8 W Dosisanpassung: Pio (30 – 45 mg/d) oder Met (0,85 – 2,55 g/d), danach 24 W fixe Dosis	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht, UE (Ödeme)

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktivkontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Scherthaner (2004) <i>EC404</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	52 W	597 [Pio] <sup>c</sup> 597 [Met] <sup>c</sup>	Ohne vorherige OAD-Einnahme. Intervention: 12 W Dosisanpassung: Pio (30 – 45 mg/d) oder Met (bis 2,55 g/d), danach 40 W fixe Medikation.	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> UE (Ödeme, kardiovaskuläre Ereignisse, Mortalität)
Pio vs. SH					
Yamanouchi (2005)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- Verblindung unklar</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> </ul>	52 W	38 [Pio] 37 [Glim]	Ohne vorherige OAD-Einnahme. Run-in-Phase: 1 Monat Diät und Sport. Intervention: Pio (30 – 45 mg/d) oder Glim (1 – 2 mg/d).	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> UE (Ödeme, Hypoglykämien, kardiale UE, Mortalität)
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAD</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	52 W	121 [Pio] 123 [Glim]	Mit und ohne vorherige OAD-Monotherapie. Run-in-Phase: 1 – 3 W bisherige Behandlung Intervention: 12 W Dosisanpassung: Pio (15 – 45 mg/d) oder Glim (2 – 8 mg/d), danach fixe Dosis für 40 Wochen.	<u>primär:</u> nicht relevant <u>weitere:</u> HbA1c, UE (Ödeme, Hypoglykämien, Gewicht)
Lawrence (2004)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- offen</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> </ul>	26 W	21 [Pio] 22 [Glic]	Mit und ohne OAD-Vorbehandlung. Run-in-Phase: 3 Monate Diät Intervention: 3 Monate Dosisanpassung: Pio (30 – 45 mg/d) oder Glic (80 – 320 mg/d), danach 3 Monate fixe Dosis.	<u>primär:</u> nicht relevant <u>weitere:</u> HbA1c, UE, Mortalität

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktivkontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Charbonnel (2005) <i>EC405</i> (1. Jahr)	- RCT - doppelblind - parallel - aktivkontrolliert - multizentrisch	52 W	1270 Größe der Studienarme unklar [Pio] vs. [Glic]	Ohne vorherige OAD-Einnahme. Intervention: 16 W Dosisanpassung: Pio (bis 45 mg/d) oder Glic (bis 320 mg/d), danach 32 W fixe Dosis.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Hypoglykämie, Ödeme)
Tan (2005) <i>EC405</i> (2. Jahr)	- RCT - doppelblind - parallel - aktivkontrolliert - multizentrisch	104 W	270 [Pio] 297 [Glic]	Weiterführung der Studie von Charbonnel (2004, siehe dort) über ein zweites Jahr in 98 der 208 Studienzentren.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE
Perriello (2006) <i>PIOc/SU04/TIF</i>	- RCT - doppelblind - parallel - aktivkontrolliert - multizentrisch	52 W	146 [Pio] 137 [Glic]	Mit und ohne vorherige antidiabetische Monotherapie. <i>Run-in</i> -Phase: 2 W Plac. Intervention: mit Dosisanpassung: Pio (30 mg/d – 45 mg/d) oder Glic (80 – 320 mg/d).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Hypoglykämie, Ödeme, kardiovaskuläre Ereignisse)
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAC</i>	- RCT - Verblindung unklar - parallel - aktivkontrolliert - multizentrisch	52 W	91 [Pio] 109 [Glib]	Mit und ohne OAD-Vorbehandlung (submaximal). <i>Wash-out</i> -Phase: 1-3 W. Intervention: 12 W Dosisanpassung: Pio (30 – 45 mg/d) oder Glib (1,75 – 10,5 mg/d), danach 40 W fixe Dosis.	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, UE (Gewicht, Ödeme, Hypoglykämie)

(Fortsetzung)



Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktivkontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Watanabe (2005) <i>CCT901</i>	- RCT - offen - parallel - aktivkontrolliert	26 W	13 [Pio] 14 [Glib]	Ohne Vorbehandlung. Intervention: mit Dosisanpassung: Pio (15 mg/d; mittlere Dosis 17,3 mg/d) oder Glib (1,25 – 2,5 mg/d; mittlere Dosis 1,56 mg/d).	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, BMI, UE
Jain (2006) <i>01-00-TL-OPI-501</i>	- RCT - doppelblind - double-dummy - parallel - aktivkontrolliert - multizentrisch	56 W	251 [Pio] 251 [Glib]	Ohne vorherige OAD- Einnahme (vorbehandelt mit Sport und Diät). Screening: 2 W. Intervention: 16 W Dosisanpassung: Pio (15 mg/d bis 45 mg/d) oder Glib (5 mg/d bis 15 mg/d), danach 40 W fixe Dosis.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE (Hypoglykämie, Ödeme, kardiale UE, Mortalität, Herzinsuffizienz)
Teramoto (2007)	- RCT - offen - parallel - aktivkontrolliert - multizentrisch	24 W	46 [Pio] 46 [Glib]	Ohne antidiabetische Vorbehandlung. Intervention: 8 W Pio 15 mg/d oder Glib 1,25 mg/d; 9 – 24 W Dosisanpassung Pio 30 mg/d oder Glib 2,5 mg/d.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, UE
Pio vs. Repaglinid					
Jovanovic (2004) <sup>d</sup>	- RCT - offen - parallel - aktivkontrolliert - multizentrisch	24 W	62 [Pio] 61 [Repaglinid]	Unzureichende BZ-Einstellung in der Monotherapie mit Met oder SH. <i>Wash-out</i> -Phase: 2 W. Intervention: 12 W Dosisanpassung: Repaglinid (0,5 – 4 mg/Mahlzeit) beziehungsweise Pio (fixe 30 mg/d), danach 12 W fixe Dosis.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Hypoglykämie, Ödeme)

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktivkontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Pio vs. Acarbose					
Göke (2002 & 2004) <i>ATS K001/EC 501</i>	- RCT - offen - parallel - aktivkontrolliert - multizentrisch	26 W	129 [Pio] 136 [Acarbose]	Neu diagnostizierte Patienten oder mit vorheriger OAD- Einnahme (Medikation 2 Monate vor Studienbeginn abgesetzt). <i>Run-in</i> -Phase: 1 W Diätberatung. Intervention: Pio (45 mg/d) oder Acarbose (in 3 W von 50 auf 300 mg/d titriert).	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht, UE
<b>2-fach Therapie</b>					
Pio + SH vs. Met + SH					
Hanefeld (2004) & Seufert (2008) <sup>e</sup> <i>H6E-MC-GLAP (EC409)</i>	- RCT - doppelblind - parallel - aktivkontrolliert - multizentrisch	52 W + 52 W	319 [Pio + SH] 320 [Met + SH] SH = Glib, Glic oder Glim	SH-Vorbehandlung. Intervention: Beibehaltung der bisherigen SH-Behandlung, 12 W Dosisanpassung: Pio (15 – 45 mg/d) oder Met (0,85 – 2,55 g/d) danach 40 W fixe Dosis.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Hypoglykämie, Ödeme, Herzerkrankungen, Mortalität, Gewicht)

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktivkontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>Kombination mit Insulin</b>					
Pio + Insulin vs. Met + Insulin					
Jacob (2007)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- offen</li> <li>- kontrolliert</li> <li>- parallel</li> </ul>	24 W	18 [Pio + Insulin] 18 [Met + Insulin]	Vorbehandlung mit Insulin, OAD oder keine Medikation. OAD-Behandlung vor Studienbeginn abgesetzt. Intervention: 1 W Pio 15 mg/d, dann 30 mg/d + 2-mal täglich Insulin (Insulin Glargin mit Insulin Lispro o. Insulin Aspart o. Normalinsulin als Alternative: NPH-Insulin und Normalinsulin o. Insulin 70/30) oder Met (0,5 g/d mit Dosiserhöhung 0,5 g pro W bis max. 2 g/d) + Insulin (siehe oben).	<u>primär:</u> unklar <u>weitere:</u> HbA1c, UE (Hypoglykämie, Ödeme)

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktivkontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>					
Pio vs. Glim (mit/ohne Met oder Insulin)					
Mazzone (2006) <i>01-02-TL-OPI-518</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	72 W	232 [Pio] 230 [Glim]	Vorbehandlung mit Diät, SH oder Met-Monotherapie oder als Kombination (+/- Insulin) Intervention: mit Dosisanpassung: Pio (15 – 45 mg/d) oder Glim (1 – 4 mg/d). Zusätzlich konnte Met oder Insulin verabreicht werden, um einen Nüchtern glukosewert von 140 mg/dL zu erreichen.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : Kombierter Endpunkt: Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher MI oder Schlaganfall; kombinierter Endpunkt: zusätzlich zum ersten kombinierten Endpunkt + koronare Revaskularisierung + Karotisendarteriektomie +/- stenting + Hospitalisierung wg. instabiler Angina oder Herzinsuffizienz; HbA1c, BMI, UE (Hypoglykämie, Ödeme, Gewicht, Mortalität)

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktivkontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>Studien mit Rosi</b>					
<b>Monotherapie</b>					
Rosi vs. Met					
Kahn (2006) (ADOPT) 49653/048	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- parallel</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	4 Jahre (Median) Maximum 6,1 Jahre	1458 [Rosi] 1455 [Met]	Ohne antidiabetische Vorbehandlung. Intervention: mit Dosisanpassung: Rosi (4 – 8 mg/d) oder Met (0,5 – 2 g/d).	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht, UE (Ödeme, Hypoglykämie, kardiovaskuläre Ereignisse, Frakturen), Mortalität, Hospitalisierungen, <i>Lebensqualität (SF36)</i> , <i>Therapiezufriedenheit (DTSQ)</i>
Rosenstock (2006) SB-712753/007 <sup>f</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- parallel</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	32 W	159 [Rosi] 154 [Met]	OAD- oder Insulingabe nicht länger als 15 Tage in den letzten 12 W vor Studienbeginn. <i>Wash-out</i> -Phase: 2 W für Patienten mit kurzzeitiger antidiabetischer Vorbehandlung. Intervention: Rosi (4 – 8 mg/d) oder Met (0,5 – 2 g/d).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE (Hypoglykämien, Ödeme, Mortalität, kardiale UE)
Hällsten (2002) <sup>g</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> </ul>	26 W	15 [Rosi] 16 [Met]	Ohne antidiabetische Vorbehandlung. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W mit Diät. Intervention mit Dosiserhöhung nach 2 W: Rosi (4 – 8 mg/d) oder Met (1 – 2 g/d).	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktivkontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Rosi vs. SH					
Kahn (2006) (ADOPT) 49653/048	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	4 Jahre [Rosi] 3,3 Jahre [Glib] (Median)	1458 [Rosi] 1447 [Glib]	Ohne OAD-Vorbehandlung Intervention: mit Dosisanpassung: Rosi (4 – 8 mg/d) oder Glib (2,5 – 15 mg/d).	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht UE (Ödeme, Hypoglykämie, kardiale UE, Frakturen), Mortalität, Hospitalisierungen, Lebensqualität (SF36), Therapiezufriedenheit (DTSQ)
St. John Sutton (2002) 49653/080	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- offen</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	52 W	104 [Rosi] 99 [Glib]	OAD-Vorbehandlung. Screening: 2 W Absetzung der OAD. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W einfachblind Plac und Diät. Intervention: Rosi (8 mg/d) oder Glib (mit Dosisanpassung bis 20 mg/d).	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, UE (Hypoglykämie, kardiale UE, Ödeme)
Smith (2004) & Hanefeld (2007) 49653/020	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- double-dummy</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	52 W	200 <sup>h</sup> [Rosi 4 mg] 191 <sup>h</sup> [Rosi 8 mg] 207 <sup>h</sup> [Glib]	Mit und ohne OAD-Vorbehandlung (Medikation 2 W vor <i>Run-in</i> -Phase abgesetzt). <i>Run-In</i> -Phase: 4 W einfachblind Plac. Intervention: Rosi (4 mg/d) oder Rosi (8 mg/d) oder Glib (2,5 – 15 mg/d Dosisanpassung in den ersten 12 W, danach fixe Dosis).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Gewicht, Ödeme, Hypoglykämie)
Chou (2008) SB-797620/004	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	28 W	232 [Rosi] 225 [Glim]	Vorbehandlung nur mit Diät und / oder Sport. Intervention: Rosi (4 mg/d bis 8 mg/d) oder Glim (1 mg/d bis 4 mg/d) mit Dosisanpassung nach 4, 8, 12 W.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Hypoglykämie, Gewicht, Ödeme, kardiale UE)

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktivkontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Rosi vs. Repaglinid					
Raskin (2004) <sup>i</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- offen</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	24 W	62 [Rosi] 63 [Repaglinid]	Mit Met- oder SH-Vorbehandlung ( $\geq 50\%$ der max. Dosis). <i>Wash-out-Phase</i> : 2 W. Intervention mit Dosisanpassung innerhalb von 12 W: Repaglinid (bis 4 mg/Mahlzeit) oder Rosi (bis 8 mg/d).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Ödeme, Hypoglykämie)
<b>2-fach-Therapie</b>					
Rosi + Met vs. Met (Titration) <sup>j</sup>					
Leiter (2005) 49653C/185	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- offen</li> <li>- parallel</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	32 W	158 [Rosi + Met] 78 [Met]	Met-Vorbehandlung ( $\leq 1,7$ g/d). Intervention: Rosi 4 mg/d und Met $\leq 1,5$ g/d. Nach 8 W Dosisanpassung: Met bis 2,5 g/d, Rosi + Met bis 8 mg/d Rosi, keine Änderung bei Met.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Therapiezufriedenheit (DTSQ), Lebensqualität (SF-36), UE (kardiale UE, Ödeme, Mortalität)
Weissman (2005) 49653/284 EMPIRE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- double-dummy</li> <li>- parallel</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	24 W	382 [Rosi + Met] 384 [Met]	Mit und ohne OAD-Vorbehandlung. <i>Wash-out-Phase</i> : 2 W. <i>Run-in-Phase</i> : 4 – 7 W Met (1 g/d, bei Intoleranz 0,5 g/d). Intervention: Rosi 4 mg + Met 1 g/d oder Met 1,5 g/d mit Dosisanpassung nach 8 W: Rosi 8 mg/d + Met 1 g/d oder Met 2 g/d.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, Therapiezufriedenheit (DTSQ), UE (Mortalität, Ödeme, Hypoglykämie, kardiale UE)

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktivkontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Bailey (2005) <i>SB-712753/002</i>	- RCT - doppelblind - parallel - multizentrisch	24 W	289 [Rosi + Met, Avandamet] 280 [Met]	Met (1 – 2 g/d)-Vorbehandlung alleine oder in Kombination mit SH oder Acarbose. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W einfachblind Met (2 g/d). Intervention: Rosi 4 mg + Met 2 g/d oder Met 2,5 g/d mit Hochtitrierung nach 8 W: Rosi 8 mg/d + Met 2 g/d oder Met 3 g/d.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, Therapiezufriedenheit (DTSQ), UE (Mortalität, Hypoglykämie, Ödeme)
Stewart (2006) <i>SB-712753/003</i>	- RCT - doppelblind - parallel - multizentrisch	32 W	254 [Rosi + Met, Avandamet] 272 [Met]	Ohne oder mit vorheriger antidiabetischer Monotherapie. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W Absetzung der Monotherapie mit Plac. Intervention mit Hochtitrierung: Rosi + Met (4 mg/0,5 g/d bis 8 mg/2 g/d) oder Met (0,5 g/d bis 3 g/d). Bei Medikamentenintoleranz konnte die Dosis reduziert werden.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE (Hypoglykämie, ischämische Ereignisse, Ödeme)
Rosi + SH vs. Plac + SH (Titration) <sup>k</sup>					
Baksi (2004) <i>49653/145</i>	- RCT - doppelblind - parallel - multizentrisch	26 W	231 <sup>h</sup> [Rosi + Glic] 242 <sup>h</sup> [Plac + Glic]	Vorbehandlung mit und ohne SH. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W Placebo + Glic (160 mg/d). Intervention: Rosi (8 mg/d) + Glic (160 mg/d) oder Glic (240 mg/d) mit Hochtitrierung nach 2 W auf 320 mg/d.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Gewicht, Ödeme, Hypoglykämie, Mortalität, Herzinsuffizienz)

(Fortsetzung)



Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktivkontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Kerenyi (2004) 49653/162	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	26 W	168 <sup>h</sup> [Rosi + Glib] 172 <sup>h</sup> [Plac + Glib]	Glib-Vorbehandlung (1/2 max. Dosierung: 7,5 mg/d). Run-in-Phase: 4 W einfachblind Glib (7,5 mg/d) + Plac. Intervention: Rosi (8 mg/d) + Glib (7,5 mg/d) oder Glib (10 mg/d). In W 2 Einstellung der Glib-Dosierung in der Monotherapiegruppe abhängig vom FPG auf 7,5 – 15 mg/d . Ab dann fixe Dosierung bis W 26.	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> UE (Hypoglykämie, Ödeme, Herzinsuffizienz)
Rosenstock (2008) 49653/325	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	24 W	196 [Rosi + Glim] 195 [Glim + Plac]	Vorbehandlung: Met-Monotherapie mind. 1 g/d, SH-Monotherapie (mind. ½ max. Dosierung), Met-SH-Kombinationstherapie ( $\leq 1$ g/d Met + $\leq \frac{1}{4}$ max. SH-Dosis). Run-in-Phase: Absetzung der OAD-Vorbehandlung und 6 W mit Glim 2 mg/d einfachblind. Intervention: Rosi (4 mg/d) + Glim (2 mg/d mit Dosiserhöhung nach W 8 auf 4 mg/d oder Dosisreduktion bei schwerer Hypoglykämie auf 1 mg/d) oder Glim (4 mg/d mit Dosiserhöhung nach W 8 auf 8 mg/d oder Dosisreduktion bei Hypoglykämie auf 2 mg/d) + Plac.	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> UE, Gewicht, Hypoglykämie, Ödeme

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktivkontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Rosi + Met vs. SH + Met					
Derosa (2005) <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	52 W	50 [Rosi + Met] 49 [Glim + Met]	Vorbehandlung mit Diät und OAD-Monotherapie (bis zur max. tolerierten Dosis). <i>Wash-out</i> -Phase: 1 W. Intervention: Rosi 4 mg/d + Met 1,5 g/d oder Glim 2 mg/d + Met 1,5 g/d.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, UE (Hypoglykämie)
Ryan (2006) 49653/282	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	24 W	70 <sup>h</sup> [Rosi + Met] 75 <sup>h</sup> [Glib + Met]	OAD-Vorbehandlung in Kombination mit Met. <i>Run-in</i> -Phase: 8 W Met (bisherige Dosis), andere OAD abgesetzt. Intervention: Rosi 4 mg/d + Met oder 2,5 mg/d Glib (auf 5 mg/d nach 4 W) + Met. In W 8 oder W 16 Hochtitrierung auf 8 mg/d Rosi oder Glib 10 – 15 mg/d möglich.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, UE (Hypoglykämie)
Rosi (+ SH) vs. Met (+ SH)					
Stocker (2007)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- offen</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- monozentrisch</li> </ul>	24 W	45 [Rosi +/- SH] 47 [Met +/- SH] SH: k. A.	Mit und ohne SH-Vorbehandlung. Intervention: Rosi (4 mg/d) oder Met (0,85 – 1,7 g/d) mit Dosiserhöhung nach 2 W. Beibehaltung der bisherigen Medikationen mit SH.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht, UE (Ödeme, Herzinsuffizienz)

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktivkontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>Vergleich Rosi vs. Pio</b>					
<b>Monotherapie</b>					
Pio vs. Rosi					
Goldberg (2005) <i>H6E-US-GLAI</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	24 W	400 <sup>m</sup> [Pio] 402 <sup>m</sup> [Rosi]	Ohne oder mit OAD- Monotherapie. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W einfachblind Plac. Intervention: 12 W Pio (30 mg/d) oder Rosi (4 mg/d), anschließend 12 W Pio (45 mg/d) oder Rosi (8 mg/d).	<u>primär:</u> nicht relevant <u>weitere:</u> HbA1c, Gewicht, UE
<b>2-fach Therapie</b>					
Pio + SH vs. Rosi + SH					
Derosa (2004) <sup>n</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	52 W	47 [Pio + Glim] 44 [Rosi + Glim]	Vorbehandlung mit Diät und OAD-Monotherapie. (bis zur max. tolerierten Dosis). Kein <i>wash-out</i> . Intervention: Pio (15 mg/d) + Glim (4 mg/d) oder Rosi (4 mg/d) + Glim (4 mg/d).	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> Gewicht, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 48 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (aktivkontrolliert)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Rosi + Met vs. Pio + Met					
Derosa (2006) <sup>o</sup>	- RCT - doppelblind - parallel - aktivkontrolliert - multizentrisch	52 W	48 <sup>p</sup> [Rosi + Met] 48 <sup>p</sup> [Pio + Met] 103 randomisierte Patienten	Vorbehandlung unklar <sup>q</sup> . Intervention: Rosi (4 mg/d) + Met (1,5 – 3 g/d) oder Pio (15 mg/d) + Met (1,5 – 3 g/d).	<u>primär</u> : HbA1c, BMI <u>weiterer</u> : UE
[BMI]: Body-Mass-Index [BZ]: Blutzucker [DTSQ]: <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i> [FPG]: <i>Fasting Plasma Glucose</i> (Nüchternplasmaglukose) [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [Met]: Metformin [OAD]: orale Antidiabetika [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [MOS SF-36]: <i>Medical Outcomes Study, Short Form, 36 items</i> [SH]: Sulfonylharnstoff [UE]: unerwünschte Ereignisse [W]: Wochen					

<sup>a</sup> Anzahl aller randomisierten Patienten.<sup>b</sup> Primäre Zielkriterien sowie Zielkriterien, die den im Berichtsplan spezifizierten Therapiezielen zugeordnet sind.<sup>c</sup> Randomisiert und behandelt.<sup>d</sup> In einem weiteren Studienarm wird auch eine Kombination von Pioglitazon und Repaglinid untersucht, über die hier nicht weiter berichtet wird, da diese Kombination außerhalb der Zulassung durchgeführt wird und „nicht anwendbar“ ist auf Patienten, die entsprechend der Zulassung behandelt werden.<sup>e</sup> In der Publikation von Seufert (2008) werden die 2 Jahresdaten der Studie dargestellt.<sup>f</sup> Der Vergleich Rosiglitazon / Metformin (Avandamet) gegenüber Metformin wurde nicht berücksichtigt, da die Dosierungen von Metformin in beiden Gruppen maximal 2 g betragen.<sup>g</sup> Zu dieser Studie gibt es zahlreiche Publikationen mit zusätzlichen Auswertungen und teilweise divergierenden Patientenzahlen (Hällsten, 2004; Karlsson, 2005; Iozzo, 2003; Virtanen, 2003; Viljanen 2005).<sup>h</sup> Angaben laut Studienregistrauszug.<sup>i</sup> In einem weiteren Studienarm wird auch eine Kombination von Rosiglitazon und Repaglinid untersucht, über die hier nicht weiter berichtet wird, da diese Kombination außerhalb der Zulassung durchgeführt wird und „nicht anwendbar“ ist auf Patienten, die entsprechend der Zulassung behandelt werden.<sup>j</sup> Diese Studien wurden unter den aktiv kontrollierten Studien eingeschlossen, da in der Vergleichsgruppe eine Hochtitrierung der Medikation (Metformin) möglich war, die über der Dosierung in der Kombinationsgruppe lag.<sup>k</sup> Diese Studien wurden unter den aktiv kontrollierten Studien eingeschlossen, da in der Vergleichsgruppe eine Hochtitrierung der Medikation (Sulfonylharnstoff) möglich war, die über der Dosierung in der Kombinationsgruppe lag.<sup>l</sup> Die Studie wurde insgesamt 4-mal publiziert mit unterschiedlichen Schwerpunkten: Derosa, 2005; Derosa, 2005; Derosa, 2005; Derosa, 2006.

<sup>m</sup> Laut Publikation erhielten letztendlich nur 369 Patienten Pioglitazon und 366 Patienten Rosiglitazon.

<sup>n</sup> Die Studie wurde insgesamt 4-mal publiziert mit unterschiedlichen Schwerpunkten: Derosa, 2004; Derosa, 2005; Derosa, 2005; Derosa, 2006.

<sup>o</sup> Die Studie wurde insgesamt 4-mal publiziert mit unterschiedlichen Schwerpunkten: Derosa, 2006; Derosa, 2006; Derosa, 2007; Derosa, 2007.

<sup>p</sup> *Complete-Case-Population*.

<sup>q</sup> Bei den Angaben zur Vorbehandlung widersprechen sich die Publikationen (siehe Anfrage an Autoren in Abschnitt 5.1.7).

Tabelle 49: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktivkontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>Studien mit Pio</b>					
<b>Monotherapie</b>					
Pio vs. Plac					
Aronoff (2000) <i>PNFP-001</i>	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	26 W	81 [Pio 7,5 mg] 81 [Pio 15 mg] 87 [Pio 30 mg] 80 [Pio 45 mg] 79 [Plac]	Vorbehandlung mit antidiabetischer Medikation (ohne dauerhafte Insulinanwendung). <i>Wash-out</i> -Phase: 6 – 8 W einfachblind. Intervention: Pio 7,5 mg/d, 15 mg/d, 30 mg/d, 45 mg/d oder Plac.	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht, UE (kardiale UE, Hypoglykämie, Ödeme)
Miyazaki (2002) <i>054-00</i>	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	26 W	13 [Pio 7,5 mg] 12 [Pio 15 mg] 11 [Pio 30 mg] 11 [Pio 45 mg] 11 [Plac]	Vorbehandlung mit SH oder Met keine Insulinanwendung. <i>Wash-out</i> -Phase: 6 – 8 W einfachblind. Intervention: Pio 7,5 mg/d, 15 mg/d, 30 mg/d, 45 mg/d oder Plac.	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, BMI, Gewicht
Rajagopalan (2004) <i>PNFP 012</i>	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert	24 W	87 [Pio 7,5/15/30 mg] 89 [Pio 15/30/45 mg] 84 [Plac]	<i>Wash-out</i> -Phase: 6 W Plac. Intervention: Pio 4 W 7,5 mg/d, 4 W 15 mg/d, danach 16 W 30 mg/d oder Pio 4 W 15 mg/d, 4 W 30 mg/d, danach 16 W 45 mg/d oder 24 W Plac.	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, Hypoglykämie, UE (kardiovaskuläre, Mortalität, Gewicht)

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktivkontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Scherbaum (2002) <i>EC201</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebokontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	26 W	89 [Pio 15 mg] 78 [Pio 30 mg] 84 [Plac]	OAD-Vorbehandlung. Wash-out-Phase: 10 W. Intervention: Pio 15 mg/d, Pio 30 mg/d oder Plac.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE (Ödeme)
Wajcberg (2007)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebokontrolliert</li> <li>- monozentrisch</li> </ul>	24 W	16 [Pio] 15 [Plac]	Keine antidiabetische Vorbehandlung. Intervention: Pio (15 mg/d mit Dosiserhöhung nach jeweils 4 W auf 30 und 45 mg/d) oder Plac. Nüchternblutglukose > 150 mg/dL an ≥ 3 aufeinanderfolgenden Tagen + Glip 5 mg zusätzlich in beiden Gruppen.	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht
<b>Kombination mit Insulin</b>					
Pio + Insulin vs. Insulin					
Jacob (2007)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- offen</li> <li>- kontrolliert</li> <li>- parallel</li> </ul>	24 W	18 [Pio + Insulin] 21 [Insulin]	Vorbehandlung mit Insulin, OAD oder keine Medikation. OAD-Behandlung vor Studienbeginn abgesetzt. Intervention: 1 W Pio 15 mg/d, dann 30 mg/d + 2 mal täglich Insulin (Insulin Glargin mit Insulin Lispro o. Insulin Aspart o. Normalinsulin als Alternative: NPH-Insulin und Normalinsulin o. Insulin 70/30) oder Insulin alleine wie beschrieben.	<u>primär</u> : unklar <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht, UE (Hypoglykämien, Ödeme)

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktivkontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Zib (2007)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- offen</li> <li>- kontrolliert</li> <li>- parallel</li> <li>- monozentrisch</li> </ul>	26 W	16 [Pio + Insulin] 16 [Insulin]	Vorbehandlung mit Insulin und / oder OAD. OAD-Behandlung vor Studienbeginn abgesetzt. <i>Run-in-Phase:</i> Beginn oder Intensivierung einer Insulinbehandlung über 2 W mit dem Ziel eine Nüchtern glukoseeinstellung von < 110 mg/dL. Intervention: 1 W Pio 15 mg/d, dann 30 mg/d unter Fortsetzung der Insulinbehandlung oder mit Insulin alleine.	<u>primär:</u> nicht relevant <u>weitere:</u> HbA1c, Gewicht und BMI, UE (Ödeme)
Pio + Insulin vs. Plac + Insulin					
Mattoo (2005) <i>H6E-MC GLAT</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- parallel</li> <li>- doppelblind</li> <li>- placebokontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	26 W	142 [Pio + Insulin] 147 [Plac + Insulin]	Vorbehandlung mit Insulin (mit / ohne OAD). <i>Run-in-Phase:</i> bis 2 W Insulinmonotherapie oder Insulin + OAD; bei einem HbA1c $\geq 7,5$ % wurde eine 3-monatige Insulinintensivierungsphase (ohne OAD) durchgeführt; Randomisierung, falls HbA1c $\geq 7,0$ %. Intervention: Pio (30 mg/d) oder Plac mit gleichzeitiger Anpassung der Insulindosis.	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> UE (Hypoglykämien, Körpergewicht, Ödeme)

(Fortsetzung)



Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktivkontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Fernandez (2008)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- parallel</li> <li>- doppelblind</li> <li>- placebokontrolliert</li> <li>- monozentrisch</li> </ul>	36 W	10 [Pio + Insulin] 10 [Plac + Insulin]	Vorbehandlung mit Insulin und OAD (Met, SH und / oder Glinide). <i>Run-in-Phase:</i> Die Patienten durften auswählen, ob sie a.) mit einer multiplen täglichen Insulininjektion (basales Bolusprogramm mit 4 täglichen Injektionen: Insulin Glargin zur Schlafenszeit und Insulin Aspart vor dem Essen) oder b.) mit einer kontinuierlichen subkutanen Insulininjektion (Insulin Aspart) behandelt werden wollen (2 unterschiedliche Pumpsysteme). Intervention: Pio (45 mg/d) oder Placebo. Glinide und SH wurden abgesetzt um Hypoglykämien zu verhindern. Metformin wurde weiter verabreicht.	<u>primär:</u> unklar <u>weitere:</u> HbA1c, UE (Hypoglykämien, Körpergewicht, periphere Ödeme)
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>					
Pio vs. Plac (mit/ohne Met oder SH oder Diät)					
Smith (2005) 061-00	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebokontrolliert</li> </ul>	24 W	24 [Pio] 24 [Plac]	Vorbehandlung mit Diät, Met oder SH. Intervention mit Dosisanpassung nach 8 W: Pio (30 – 45 mg/d) oder Plac als <i>Add-on</i> zur bisherigen Behandlung (Diät, Met oder SH).	<u>primär:</u> nicht relevant <u>weitere:</u> HbA1c, Gewicht

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktivkontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>Studien mit Rosi</b>					
<b>Monotherapie</b>					
Rosi vs. Plac					
Hällsten (2002) <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebokontrolliert</li> </ul>	26 W	15 [Rosi] 14 [Plac]	Ohne antidiabetische Vorbehandlung. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W mit Diät. Intervention: Rosi 2 W 4 mg/d, danach 8 mg/d oder Plac.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, BMI, Gewicht
Lebovitz (2001) & Smith (2004) 49653/011	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebokontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	26 W	175 <sup>d</sup> [Rosi 4 mg] 182 <sup>d</sup> [Rosi 8 mg] 176 <sup>d</sup> [Plac]	Antidiabetische Vorbehandlung ohne dauerhafte Insulinanwendung. <i>Screening</i> -Phase: max. 2 W, Absetzung aller Antidiabetika. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W einfachblind Plac. Intervention: Rosi 4 mg/d oder 8 mg/d oder Plac.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE (kardiale UE, Ödeme, Mortalität)

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktivkontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Phillips (2001) 49653/024	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebokontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	26 W	196 <sup>d</sup> [Rosi 2 mg bid] 194 <sup>d</sup> [Rosi 4 mg od] 197 <sup>d</sup> [Rosi 4 mg bid] 187 <sup>d</sup> [Rosi 8 mg od] 185 <sup>d</sup> [Plac]	Antidiabetische Vorbehandlung 2 W vor der Run-in-Phase abgesetzt. Run-in-Phase: 4 W einfachblind Plac. Intervention: Gabe von Rosi 2 mg bid, 4 mg od, 4 mg bid, 8 mg od oder Plac.	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> Gewicht, UE (kardiale UE, Ödeme, Mortalität)
Rahman (2007) <sup>e</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebokontrolliert</li> <li>- monozentrisch</li> </ul>	52 W	11 [Rosi] 11 [Plac]	Neu diagnostizierte unbehandelte Diabetespatienten. Intervention: Rosi (4 mg/d) oder Plac.	<u>primär:</u> nicht relevant <u>weitere:</u> HbA1c, Gewicht
Rosi vs. Kontrolle					
Leiter (2005) 49653C/185	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- offen</li> <li>- parallel</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	32 W	405 [Rosi] 64 [Kontrolle]	Keine medikamentöse Vorbehandlung. Intervention: Rosi 4 mg/d mit Dosisanpassung nach 8 W: Rosi 8 mg/d oder keine medikamentöse Intervention.	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> Gewicht, Therapiezufriedenheit (DTSQ), Lebensqualität (SF-36), UE (Hypoglykämie, kardiale UE, Ödeme, Mortalität)

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktivkontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>2-fach Therapie</b>					
Rosi + Met vs. Met					
Rosenstock (2006) <i>SB-712753/007</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	32 W	155 [Rosi + Met, Avandamet] 154 [Met]	OAD- oder Insulingabe nicht länger als 15 Tage in den letzten 12 W vor Studienbeginn. <i>Wash-out</i> -Phase: 2 W für Patienten mit kurzzeitiger antidiabetischer Vorbehandlung. Intervention mit Hochtitrierung: Rosi + Met (2 mg/0,5 g – 8 mg/2 g/d) oder Met (0,5 – 2 g/d).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE (Hypoglykämien, Ödeme)
Rosi + SH vs. SH					
Vongthavaravat (2002) <i>49653/125</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- offen</li> <li>- parallel</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	26 W	175 [Rosi + SH] 173 [SH] SH = Glib, Glip, Glic, Glim <sup>f</sup>	Mind. 6 Monate Vorbehandlung mit SH, 2 Monate unveränderte Dosierung ohne Insulin. <i>Run-in</i> -Phase: 2 W Beibehaltung der SH-Medikation. Intervention: Rosi 4 mg/d als <i>Add-on</i> zu SH oder SH-Monotherapie.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Hypoglykämie, kardiale UE, Ödeme)

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktivkontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Onyemelukwe (2007) 49653/390	- RCT - offen - parallel - multizentrisch	26 W	33 [Rosi + SH] 30 [SH]	Mind. 6 Monate Vorbehandlung mit SH-Monotherapie, 2 Monate unveränderte Dosierung.  Intervention: Rosi (4 mg/d) + SH (Dosierung wie vor Studienbeginn) oder SH (Dosierung wie vor Studienbeginn).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Gewicht)
Chou (2008) SB-797620/004	- RCT - doppelblind - parallel - multizentrisch	28 W	225 [Rosi + Glim FDC A] 219 [Rosi + Glim FDC B] 225 [Glim]	Vorbehandlung nur mit Diät und / oder Sport. Intervention: Rosi + Glim (4 mg/1 mg/d bis 4mg / 4 mg/d) oder Rosi + Glim (4 mg/1 mg/d bis 8 mg/4 mg/d) oder Glim (1 mg/d bis 4 mg/d) mit Dosisanpassung nach 4, 8, 12 W.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Hypoglykämie, Gewicht, Ödeme, kardiale UE)
Rosi + SH vs. Plac + SH					
Rosenstock (2006) & Herman (2005) (RESULT) 49653/135	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	104 W	116 [Rosi + Glip] 111 [Plac + Glip]	Vorbehandlung: mit submaximaler SH-Dosis. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W Plac + Glip (20 mg/d). Intervention: Rosi (4 mg/d) + Glip (20 mg/d) oder Glip (20 mg/d). Ab W 6 Hochtitrierung auf 8 mg Rosi bzw. 40 mg/d Glip möglich. Evtl. Ersatz von Glip durch Insulin.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, Lebensqualität (SF-36), Therapiezufriedenheit (DTSQ), Hospitalisierungen, UE (Hypoglykämie, Gewicht, kardiovaskuläre Mortalität, Ödeme)

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktivkontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Zhu (2003) 49653/132	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	24 W	221 [Rosi 4 mg + SH] 221 [Rosi 8 mg + SH] 112 [Plac + SH] SH = Glib, Glip, Glic, Gliq <sup>g</sup>	Mind. 6 Monate Vorbehandlung mit SH, 2 Monate unveränderte Dosierung. <i>Run-in-Phase</i> : 2 W einfachblind Plac/SH. Intervention: Rosi 4 mg/d oder 8 mg/d oder Plac als <i>Add-on</i> zu SH.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE (Ödeme, Hypoglykämie, Mortalität)
Wolffenbittel (2000) 49653/015	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	26 W	205 <sup>d</sup> [Rosi 2 mg + SH] 190 <sup>d</sup> [Rosi 4 mg + SH] 198 <sup>d</sup> [Plac + SH] SH = Glib, Glic, Glip	Mind. 6 Monate Vorbehandlung mit SH, 2 Monate unveränderte Dosierung. <i>Run-in-Phase</i> : 2 – 4 W einfachblind Plac / SH. Intervention: Rosi 2 mg/d oder 4 mg/d oder Plac als <i>Add-on</i> zu SH.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Hypoglykämie, kardiale UE, Mortalität, Gewicht)
Barnett (2003) 49653/147	- RCT - doppelblind - parallel - placebokontrolliert - multizentrisch	26 W	89 <sup>d</sup> [Rosi + SH] 88 <sup>d</sup> [Plac + SH] SH = Glic	Vorbehandlung mit SH-Monotherapie für mindestens 4 Monate, 2 Monate unveränderte Dosierung. <i>Run-in-Phase</i> : 2 W. Intervention: Rosi 8 mg/d oder Plac als <i>Add-on</i> zu SH mit Reduktion der SH-Dosierung um maximal 50 % bei Hypoglykämien möglich.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Hypoglykämie, Ödeme, Gewicht, kardiale UE, Mortalität)

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktivkontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Davidson (2007) 49653/143	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- double-dummy</li> <li>- parallel</li> <li>- placebokontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	24 W	121 [Rosi + Glib] 124 [Glib + Plac]	Vorbehandlung mit SH-Monotherapie. Screening: Umstellung von SH (inkl. Glib) auf Diabeta <sup>h</sup> (Glib). Run-in-Phase: 4 W mit Diabeta (Glib) + einfachblind Plac. Intervention: Rosi (8 mg/d) + Diabeta (Dosierung äquivalent zur Vorbehandlung 10 – 20 mg/d) oder Diabeta (10 – 20 mg/d). Gabe von nicht oralen Antidabetika möglich.	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> UE (Hypoglykämie, Ödeme, Gewicht, kardiale UE)
Hwang (2008) SB-49653/454	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- einfachblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebokontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	52 W	43 [Rosi + Glib] 47 [Glib + Plac]	Behandlung mit Diät, sportlichen Übungen und / oder SH und / oder Met. Run-in-Phase: 2 Monate mit Glib 5 mg/d. Intervention: Rosi (4 mg/d mit Dosiserhöhung auf 8 mg/d nach 6 Monaten) + Glib (5 mg/d mit Dosisanpassung auf 15 mg/d) oder Glib (5 – 15 mg/d). Bei Hypoglykämien konnte die Glib-Dosis bis auf 2,5 mg/d und die Rosi-Dosis auf 4 mg/d reduziert werden.	<u>primär:</u> nicht relevant <u>weitere:</u> Gewicht, BMI, HbA1c, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktivkontrollierte Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Rosenstock (2008) 49653/234	RCT doppelblind parallel placebokontrolliert multizentrisch	26 W	57 [Rosi 4 mg + Glim] 59 [Rosi 8 mg + Glim] 58 [Glim + Plac]	Vorbehandlung OAD-Monotherapie. Titrationphase: Glim bis 3 mg/d über max. 4 W. Run-in-Phase: 4 W Glim 3 mg/d + einfachblind Plac. Intervention: Rosi (4 mg/d) + Glim (3 mg/d) oder Rosi (8 mg/d) + Glim (3 mg/d) oder Glim (3 mg/d) + Plac. Dosisreduktion auf Glim 2 mg/d möglich.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE (Gewicht, Hypoglykämie, Ödeme)
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>					
Rosi + Begleitmedikation vs. Plac + Begleitmedikation					
Hedblad (2007) <sup>i</sup> 49653/334	RCT doppelblind parallel placebokontrolliert monozentrisch	52 W	99 [Rosi] 101 [Plac]	Mit und ohne OAD-Monotherapie ohne dauerhafte Insulinanwendung. Run-in-Phase: 4 W. Intervention: 8 W Rosi 4 mg/d, dann 44 W Rosi 8 mg/d oder Plac zusätzlich zur vorhandenen antidiabetischen Therapie. Zielwert des HbA1c von < 7 % nicht eingehalten: Steigerung der Dosis der Begleittherapie oder, falls ohne Begleitmedikation, Einsatz von Glib (max. 15 mg/d) oder Met (max. 2 g/d).	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht, UE

(Fortsetzung)



Tabelle 49 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika publizierter Studien (nicht aktivkontrollierte Studien)

[bid]: zweimal täglich [BMI]: Body-Mass-Index [DTSQ]: *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire* [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [Gliq]: Gliquidon [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [OAD]: orale Antidiabetika [od]: einmal täglich [SF-36]: *Short Form-36* [W]: Woche

<sup>a</sup> Anzahl aller randomisierten Patienten.

<sup>b</sup> Primäre Zielkriterien sowie Zielkriterien, die den im Berichtsplan spezifizierten Therapiezielen zugeordnet sind.

<sup>c</sup> Zu dieser Studie gibt es zahlreiche Publikationen mit zusätzlichen Auswertungen und teilweise divergierenden Patientenzahlen (Hällsten, 2004; Karlsson, 2005; Iozzo, 2003; Virtanen, 2003; Viljanen 2005).

<sup>d</sup> Angaben laut Studienregisterauszug.

<sup>e</sup> In der Studie wurden parallel 2 Populationen untersucht: Diabetes bzw. gestörte Glukosetoleranz (IGT; *impaired glucose tolerance*). Im Bericht wird nur die Diabetesgruppe dargestellt.

<sup>f</sup> Zusätzlich wurden auch 5,6 % der Patienten mit Chlorpropamid, Tolbutamid bzw. nicht weiter bezeichneten SH behandelt.

<sup>g</sup> Zusätzlich wurde ein nicht bezifferter Anteil der Patienten mit Chlorpropamid oder Tolbutamid behandelt. Der Anteil an Patienten unter Glibenclamid bzw. Gliclazid betrug 34 % und 25 %.

<sup>h</sup> Handelsname für Glibenclamid von Hoechst-Roussel Pharmaceuticals, Inc.

<sup>i</sup> In der Studie wurden Patienten mit Typ-2-Diabetes bzw. Insulinresistenzsyndrom (IRS) mit Rosi bzw. Placebo behandelt. Einige Ergebnisse wurden in der Publikation nur für die Gesamtpopulation per Behandlungsarm dargestellt.

Tabelle 50: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>Studien mit Pio</b>					
<b>Monotherapie / placebokontrolliert</b>					
Pio vs. Plac					
<i>AD-4833 EC204</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- double-dummy</li> <li>- parallel</li> <li>- placebokontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	26 W	89 [Pio] 88 [Plac]	Mit oder ohne OAD-Vorbehandlung. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W (ohne OAD) bzw. 8 W (mit OAD) mit Placebo und Diät. Intervention mit Pio (30 mg/d) oder Plac. Nach 9 W Titrierung auf 45 mg/d, wenn HbA1c-Absenkung im Vergleich vor der Behandlung < 0,3 %.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE
<b>Monotherapie / aktivkontrolliert</b>					
Pio vs. SH					
<i>AD-4833 EC204</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- double-dummy</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	26 W	89 [Pio] 93 [Glib]	Mit oder ohne OAD-Vorbehandlung. <i>Run-in</i> -Phase: 4 W (ohne OAD) bzw. 8 W (mit OAD) mit Plac und Diät. Intervention: Pio (30 mg/d) oder Glib (2,5 mg/d). Nach 9 W Titrierung auf Pio (45 mg/d) bzw. Glib (5 mg/d), wenn HbA1c-Absenkung im Vergleich vor der Behandlung < 0,3 %.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Pio vs. Met + SH					
<i>BMS-207150</i> <i>CV138-056 ST</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	48 W	188° [Pio] 172° [Met + Glib] 361 Patienten randomisiert	Ohne antidiabetische Vorbehandlung oder keine Behandlung 8 W vor dem Screening. <i>Run-in-Phase</i> : 1 W. Intervention: Pio (15 bis 45 mg/d) oder Met/Glib (250/1,25 – 1500/7,5 mg/d) mit Dosisanpassung bei MDG $\geq$ 126 mg/dL.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Pio vs. SH (mit/ohne Met) <sup>d</sup>					
01-00-TL-OPI-506	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- double dummy</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	156 W	1051 [Pio ± Met] 1046 [Glib ± Met]	<p>Vorbehandlung: Monotherapie mit SH (Glib, Glim, Glip) oder Met oder SH/Met-Kombination.</p> <p>Screening: 2 W. Vor der Randomisierung Absetzen der SH-Behandlung. Fortsetzung der Met-Therapie.</p> <p>Intervention: Pio (15 – 30 mg/d) oder Glib (5 – 10 mg/d). Die Pio- oder Glib-Anfangsdosis war abhängig von der vorherigen SH-Dosierung.</p> <p>Titration auf max. 45 mg/d Pio oder 15 mg/d Glib in Abhängigkeit vom HbA1c (<math>\geq 7,5\%</math>) nach jeweils 3 Monaten auf einer Behandlungsstufe. Die bisherige Met-Medikation wurde beibehalten und konnte, wenn bereits die max. Pio- und Glib-Dosierung erreicht wurde, in der Dosierung erhöht werden (bis 2 g/d). Wenn keine vorherige Met-Behandlung vorlag, wurde eine Anfangsdosis von 0,85 oder 1 g/d eingesetzt mit einer Titrierung auf 2 g/d. Wenn der HbA1c unter der max. Met-Dosierung über 3 Monate <math>\geq 7,5\%</math> betrug, wurde eine zusätzliche Behandlung mit Insulin durchgeführt. <i>Follow-up</i>: 1 W.</p>	<p><u>primär</u>: nicht relevant</p> <p><u>weitere</u>: HbA1c, UE</p>

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>2-fach-Therapie / placebokontrolliert</b>					
Pio + Met vs. Plac + Met					
<i>AD-4833/CCT-100</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebokontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	28 W	84 [Pio + Met] 89 [Met]	<i>Run-in-Phase:</i> 12 W Met (500 oder 750 mg/d). Keine weitere blutzuckersenkende Medikation. <i>Intervention:</i> 12 W Pio (15 mg/d) + Met (500 oder 750 mg/d) oder Plac + Met (500 oder 750 mg). 16 W Pio (30 mg/d) + Met (500 oder 750 mg/d) oder Plac + Met (500 oder 750 mg).	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> UE, Gewicht
<b>2-fach-Therapie / aktivkontrolliert</b>					
Pio + SH oder Met vs. Insulin Glargin + SH oder Met <sup>c</sup>					
<i>HOE901/4020</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- offen</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- parallel</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	48 W	182 [Pio + SH o. Met] 171 [Insulin Glargin + SH o. Met]	Vorbehandlung mit Met (mind. 1 g/d) oder SH (1/2 max.) über mind. 3 Monate. <i>Screening:</i> 2 W. <i>Intervention:</i> Pio (15 – 45 mg/d) oder Insulin Glargin (10 IU in der 1. W, danach individuelle Dosisanpassung) als <i>Add-on</i> zur bisherigen SH- oder Met-Medikation.	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> UE, Lebensqualität (SF-36)

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
<b>Studien mit Rosi</b>					
<b>Monotherapie / aktivkontrolliert</b>					
Rosi vs. Met					
49653/207	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	24 W	99 [Rosi] 101 [Met]	Keine vorherige antidiabetische Therapie. Behandlung mit Diät und sportlichen Übungen oder OAD-Monotherapie. Intervention mit Dosisanpassung nach 8 W: Rosi (4 mg/d – 8 mg/d) oder Met (1 g/d – 2 g/d). Spätere Dosisreduktion möglich.	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> UE
Rosi + Plac vs. Met + Plac					
49653/093 <sup>f</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- double-dummy</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	26 W	107 [Rosi + Plac] 109 [Met + Plac]	Vorbehandlung mit Diät oder OAD. Titrationsphase: Titration auf 2,5 g/d Met über max. 6 W. Run-in-Phase: 4 W Met und Plac einfachblind Intervention: Rosi (8 mg/d) + Plac oder Met (2,5 g/d) + Plac.	<u>primär:</u> HbA1c <u>weitere:</u> Gewicht, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Rosi vs. SH					
49653/369	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- double-dummy</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- monozentrisch</li> </ul>	26 W	25 [Rosi] 24 [Glib]	Vorbehandlung mit Diät und sportlichen Übungen. Intervention: Rosi (4 bis 8 mg/d) oder Glib (2,5 – 15 mg/d) mit Dosisanpassung nach 4, 8, 12 W.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht, BMI, UE
49653/109	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- offen</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- monozentrisch</li> </ul>	26 W	27 [Rosi 4 mg/d] 25 [Rosi 8 mg/d] 25 [Glip]	Vorbehandlung mit Diät oder SH, Insulin oder Met in geringer Dosierung. Wash-out-Phase: 4 W einfachblind Plac. Intervention: 4 mg/d oder 8 mg/d Rosi. 2,5 mg/d Glip mit Dosisanpassung in den ersten 4 W bis 10 mg/d.	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, Gewicht, UE
49653/097	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- offen</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	52 W	122 [Rosi] 120 [Glib]	Mit oder ohne OAD-Vorbehandlung. Run-in-Phase: 4 W einfachblind Plac. Intervention: Rosi (8 mg/d) oder Glib (Dosis wurde durch den Studienarzt festgelegt, Dosisanpassung bis W 8, dann konstant).	<u>primär</u> : nicht relevant <u>weitere</u> : HbA1c, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Rosi + Plac vs. SH + Plac					
49653/079 <sup>g</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- double-dummy</li> <li>- parallel</li> <li>- aktivkontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	26 W	104 [Rosi + Plac] 106 [Glib + Plac]	Vorbehandlung mit Glib (max. Dosierung). Run-in-Phase: 4 W einfachblind Glib 20 mg/d und Plac. Intervention: Rosi (4 mg/d) oder Glib (20 mg/d).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE
<b>2-fach-Therapie / placebokontrolliert</b>					
Rosi + SH vs. SH + Plac					
49653/127	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebokontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	26 W	56 [Rosi + Glib] 58 [Glib + Plac]	Vorbehandlung mit SH-Monotherapie über mind. 6 Monate und mit mind. ½ max. Dosis über 2 Monate. Run-in-Phase: 6 – 7 W einfachblind Plac mit Glib-Titration bis zur Höchstdosis (20 mg/d). Intervention: Rosi (8 mg/d) + Glib (20 mg/d) oder Plac + Glib (20 mg/d). Bei Hypoglykämie Reduktion der Glib-Dosis auf 10 mg/d. Follow-up: 1 W mit Glib (20 mg/d).	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE

(Fortsetzung)



Tabelle 50 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
49653/096	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebokontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	26 W	116 [Rosi 2 mg/d + Glib] 116 [Rosi 4 mg/d + Glib] 115 [Glib + Plac]	Vorbehandlung mit SH (1/2 max. Glib > 10 mg/Tag). <i>Run-in-Phase</i> : 4 W einfachblind Plac und Glib. Intervention: Rosi (2 mg/d) + Glib ( $\geq$ 10 mg/d) oder Rosi (4 mg/d) + Glib ( $\geq$ 10 mg/d) oder Glib ( $\geq$ 10 mg/d) + Plac.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : UE
49653/128	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- parallel</li> <li>- placebokontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	24 W	39 [Rosi + SH] 38 [SH + Plac]	SH-Vorbehandlung. Intervention: Rosi (4 mg/d) oder Plac. Zusätzlich wurde die bisherige SH-Medikation in beiden Gruppen beibehalten.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE
49653/079	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- doppelblind</li> <li>- double-dummy</li> <li>- parallel</li> <li>- placebokontrolliert</li> <li>- multizentrisch</li> </ul>	26 W	99 [Rosi + Glib] 106 [Glib + Plac]	Vorbehandlung mit Glib (max. Dosierung). <i>Run-in-Phase</i> : 4 W einfachblind Glib 20 mg/d und Plac. Intervention: Rosi (4 mg/d) + Glib (20 mg/d) oder Glib (20 mg/d) + Plac.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Gewicht, UE

(Fortsetzung)

Tabelle 50 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Studiencharakteristika nicht publizierter Studien

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Zahl der Patienten <sup>a</sup>	Vorbehandlung, Run-in-Phase, Komedikation und Behandlung im Rahmen der Studie	Relevante Zielkriterien <sup>b</sup>
Rosi + Met vs. Met					
712753/008	- RCT - offen - parallel - multizentrisch	48 W	138 [Rosi 8 mg + Met 1 g] 146 [Rosi 4 mg + Met 2 g] 135 [Met 2g]	Vorbehandlung mit Met-Monotherapie (1 g/d stabile Dosis). Intervention: Rosi/Met (4 mg/1 g/d) oder Rosi/Met (4 mg/1 g/d) oder Met 1,5 g/d. Hochtitration nach 16 W: Rosi/Met (8 mg/1 g/d), Rosi/Met (4 mg/2 g/d) oder Met 2 g/d.	<u>primär</u> : HbA1c <u>weitere</u> : Therapiezufriedenheit (DTSQ), UE
AVM103436 <sup>h</sup> AVALANCHE	- RCT - offen - parallel - multizentrisch	48 W	[Rosi + Met] [Met]	Ohne Vorbehandlung oder submax. OAD-Monotherapie < 3 Jahre. Intervention: Rosi/Met (4 mg/1 g/d) oder Met 1 g/d Hochtitration innerhalb von 6 Monaten auf Rosi/Met (8 mg/2 g/d) oder Met 2 g/d.	<u>primär</u> : HbA1c
[BMI]: Body-Mass-Index [DTSQ]: <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i> [FBG]: <i>Fasting Blood Glucose</i> ; Nüchternblutglukose [FDC]: <i>fixed dosis combination</i> [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [MDG]: <i>mean daily glucose</i> ; mittlere Tagesglukose [Met]: Metformin [NYHA]: <i>New York Heart Association</i> [OAD]: orale Antidiabetika [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [Plac]: Placebo [SF 36]: <i>Short Form 36</i> [SH]: Sulfonylharnstoff [W]: Woche					

<sup>a</sup> Anzahl aller randomisierten Patienten<sup>b</sup> Primäre Zielkriterien sowie Zielkriterien, die den im Berichtsplan spezifizierten Therapiezielen zugeordnet sind.<sup>c</sup> *Safety*-Population mit einer Differenz von 1 Patienten gegenüber der Anzahl randomisierter Patienten.<sup>d</sup> Der Anteil an Patienten die Metformin vor Einnahme der ersten Studienmedikation erhielten, betrug 68,7 % (Pioglitazon) vs. 67,7 % (Glibenclamid).<sup>e</sup> Die Randomisierung wurde stratifiziert nach der Vorbehandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Insulin Glargin oder Pioglitazon mit Sulfonylharnstoff oder Metformin in beiden Studienarmen zu erzielen.<sup>f</sup> Zusätzliche Gabe von Placebo, da ein dritter Studienarm die Kombination Rosiglitazon und Metformin untersuchte (dieser Studienarm wurde im Vergleich zur Metforminmonotherapie in der Nutzenbewertung berücksichtigt).<sup>g</sup> Zusätzliche Gabe von Placebo, da ein dritter Studienarm die Kombination Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff untersuchte.<sup>h</sup> Der Vergleich von Rosiglitazon / Glimepirid vs. Metformin wurde nicht dargestellt, da dieser Vergleich nicht den Einschlusskriterien des Berichtsplans entsprach.

Tabelle 51: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

Studie	Randomisierungsprozess & Zuteilungsverdeckung	Verblindung			Fallzahlplanung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT-Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikationsqualität
		Patient	Behandelnder	Endpunkterhebung <sup>a</sup>					
Studien mit Pioglitazon									
Monotherapie									
Pio vs. Met									
Yamanouchi (2005)	unklar / unklar <sup>b</sup>	unklar <sup>b</sup>	unklar <sup>b</sup>	unklar	unklar <sup>c</sup>	ja / ja	ja <sup>d</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>b</sup>
Lawrence (2004)	unklar / unklar	nein	nein	unklar	adäquat	ja / ja	ja <sup>d</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>e</sup>
Pavo (2003) H6E-MC-GLAE	unklar / unklar	ja <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	angenommen	adäquat	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
Schernthaner (2004) <i>EC404</i>	adäquat / adäquat	ja <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	angenommen	unklar <sup>c</sup>	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
Pio vs. SH									
Yamanouchi (2005)	unklar / unklar <sup>b</sup>	unklar <sup>b</sup>	unklar <sup>b</sup>	unklar	unklar <sup>c</sup>	ja / ja	ja <sup>d</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>b</sup>
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAD</i>	adäquat / adäquat	ja <sup>g</sup>	ja <sup>g</sup>	angenommen	k. A.	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungsverde- ckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT- Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung <sup>a</sup>					
Lawrence (2004)	unklar / unklar	nein	nein	unklar	adäquat	ja / ja	ja <sup>d</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>e</sup>
Charbonnel (2005) <i>EC405</i> (1. Jahr)	unklar / unklar	ja <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	angenommen	unklar <sup>c</sup>	nur global <sup>h</sup> / nein <sup>h</sup>	unklar <sup>h</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>h</sup>
Tan (2005) <i>EC405</i> (2. Jahr)	unklar / unklar	ja <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	angenommen	unklar <sup>c</sup>	nur global <sup>i</sup> / nein <sup>i</sup>	unklar <sup>i</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>i</sup>
Perriello (2006) <i>PIOc/SU04/TIF</i>	unklar / unklar	ja <sup>g</sup>	ja <sup>g</sup>	angenommen	unklar <sup>j</sup>	teilweise <sup>k</sup> / teilweise <sup>k</sup>	unklar <sup>k</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>k</sup>
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAC</i>	unklar / unklar	unklar <sup>l</sup>	nein <sup>l</sup>	unklar	adäquat	ja / teilweise	ja	nein	Grobe Mängel <sup>m</sup>
Watanabe (2005) <i>CCT901</i>	unklar / unklar	nein	nein	unklar	k. A.	ja / ja	nein <sup>n</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>en</sup>
Jain (2006) <i>01-00-TL-OPI-501</i>	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	adäquat	ja / ja	ja <sup>o</sup>	nein	Leichte Mängel <sup>o</sup>
Teramoto (2007)	unklar / unklar	nein	nein	unklar	k. A.	ja / teilweise	unklar <sup>p</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>ep</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungsverde- ckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT- Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung <sup>a</sup>					
Pio vs. Repaglinid									
Jovanovic (2004)	unklar / unklar	nein	nein	unklar	unklar <sup>q</sup>	ja / ja	unklar <sup>r</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>er</sup>
Pio vs. Acarbose									
Göke (2002) <i>ATS K001/EC 501</i>	unklar / unklar	nein	nein	unklar	k. A.	ja / ja	ja	nein	Grobe Mängel <sup>e</sup>
2-fach-Therapie									
Pio + SH vs. SH + Met									
Hanefeld (2004) & Seufert (2008) <i>H6E-MC-GLAP (EC409)</i>	unklar / unklar	ja <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	angenommen	k. A.	ja / teilweise	ja <sup>s</sup>	nein	Leichte Mängel
Kombination mit Insulin									
Pio + Insulin vs. Met + Insulin									
Jacob (2007)	adäquat / adäquat	nein	nein	unklar	adäquat	ja / nein	nein <sup>t</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>t</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungsverde- ckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT- Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung <sup>a</sup>					
Verschiedene Therapieansätze									
Pio vs. Glim (mit/ohne Met oder Insulin)									
Mazzone (2006) <i>01-02-TL-OPI-518</i>	unklar / unklar	ja <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	angenommen	adäquat	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
Studien mit Rosiglitazon									
Monotherapie									
Rosi vs. Kontrolle									
Leiter (2005) <i>49653C/185</i>	unklar / unklar	nein	nein	unklar /nein <sup>u</sup>	unklar <sup>v</sup>	ja / ja	ja	nein	Grobe Mängel <sup>e</sup>
Rosi vs. Met									
Kahn (2006) <i>49653/048</i> ADOPT	unklar / unklar	ja <sup>g</sup>	ja <sup>g</sup>	angenommen	adäquat	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
Hällsten (2002)	unklar / unklar	ja <sup>g</sup>	ja <sup>g</sup>	angenommen	k. A.	unklar <sup>w</sup> / unklar <sup>w</sup>	unklar <sup>w</sup>	ja <sup>w</sup>	Grobe Mängel <sup>w</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungsverde- ckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT- Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung <sup>a</sup>					
Rosenstock (2006) <i>SB-712753/007</i>	unklar / adäquat	ja <sup>g</sup>	ja <sup>g</sup>	angenommen	unklar <sup>v</sup>	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
Rosi vs. SH									
Kahn (2006) <i>49653/048</i> ADOPT	unklar / unklar	ja <sup>g</sup>	ja <sup>g</sup>	angenommen	adäquat	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
St. John Sutton (2002) <i>49653/080</i>	unklar / unklar	nein	nein	unklar	unklar <sup>x</sup>	ja / ja	ja	nein	Grobe Mängel <sup>ex</sup>
Smith (2004) & Hanefeld (2007) <i>49653/020</i>	unklar / unklar	ja <sup>g</sup>	ja <sup>g</sup>	angenommen	k. A.	ja / ja	ja <sup>y</sup>	nein	Leichte Mängel
Chou (2008) <i>SB-797620/004</i>	unklar / unklar	ja <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	angenommen	unklar <sup>z</sup>	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
Rosi (+ SH) vs. Met (+ SH)									
Stocker (2007)	adäquat / adäquat	nein	nein	ja	unklar <sup>c</sup>	ja / ja	nein <sup>aa</sup>	ja <sup>bb</sup>	Grobe Mängel <sup>aa bb</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungsverde- ckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT- Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung <sup>a</sup>					
Rosi vs. Repaglinid									
Raskin (2004)	unklar / unklar	nein	nein	unklar	unklar <sup>q</sup>	ja / ja	ja	nein	Grobe Mängel <sup>e</sup>
2-fach-Therapie									
Rosi + SH vs. Plac + SH									
Rosenstock (2006) RESULT 49653/135	unklar / unklar	ja <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	angenommen	k. A.	ja / teilweise <sup>cc</sup>	ja <sup>dd</sup>	ja <sup>cc</sup>	Leichte Mängel
Rosi + Met vs. Met (Titration)									
Leiter (2005) 49653C/185	unklar / unklar	nein	nein	unklar / nein <sup>u</sup>	unklar <sup>v</sup>	ja / ja	ja	nein	Grobe Mängel <sup>e</sup>
Weissman (2005) 49653/284 EMPIRE	unklar / unklar	ja <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	angenommen	unklar <sup>cc</sup>	ja / ja	nein <sup>ff</sup>	nein	Grobe Mängel <sup>ff</sup>
Bailey (2005) SB-712753/002	adäquat / unklar	ja <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	angenommen	unklar <sup>gg</sup>	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel

(Fortsetzung)



Tabelle 51 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

Studie	Randomisierungs- prozess & Zuteilungsverde- ckung	Verblindung			Fallzahl- planung	Studienabbrecher & Abbruchgründe genannt	ITT- Analyse adäquat	Relevante Inkonsistenz	Studien- & Publikations qualität
		Patient	Behan- delnder	Endpunkt- erhebung <sup>a</sup>					
Stewart (2006) <i>SB-712753/003</i>	unklar / adäquat	ja <sup>g</sup>	ja <sup>g</sup>	angenommen	unklar <sup>hh</sup>	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel
Rosi + SH vs. Plac + SH (Titration)									
Baksi (2004) <i>49653/145</i>	unklar / unklar	ja <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	angenommen	k. A.	ja / teilweise <sup>ii</sup>	ja	nein	Leichte Mängel
Kerenyi (2004) <i>49653/162</i>	unklar / unklar	ja <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	angenommen	k. A.	ja / teilweise <sup>jj</sup>	ja <sup>kk</sup>	nein	Leichte Mängel
Rosenstock (2008) <i>49653/325</i>	unklar / unklar	ja <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	angenommen	k. A.	ja / ja <sup>ll</sup>	ja <sup>mm</sup>	nein	Leichte Mängel
Rosi + Met vs. SH + Met									
Derosa (2005)	adäquat / adäquat	ja	ja	ja	nicht durchgeführt	ja / ja	ja <sup>d</sup>	nein	Leichte Mängel
Ryan (2006) <i>49653/282</i>	adäquat / unklar	ja <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	angenommen	k. A.	ja / ja	ja	nein	Leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 51 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Qualitätsbeurteilung von publizierten Studien

<b>Vergleich Pio vs. Rosi</b>									
<b>Monotherapie</b>									
Pio vs. Rosi									
Goldberg (2005) <i>H6E-US-GLAI</i>	unklar / unklar	ja <sup>f</sup>	ja <sup>f</sup>	angenommen	k. A.	ja <sup>nn</sup> / ja	ja	nein	Leichte Mängel
<b>2-fach-Therapie</b>									
Pio + SH vs. Rosi + SH									
Derosa (2004)	unklar / adäquat	ja	ja	ja	nicht durchgeführt	nur global / nur global (ohne Gruppenzuordnung)	ja <sup>d</sup>	ja	Leichte Mängel <sup>d</sup>
Rosi + Met vs. Pio + Met									
Derosa (2006)	unklar / adäquat	ja	ja	ja	k. A.	nur global (ohne Gruppenzuordnung) / nur 3 Gründe genannt ohne Zahlenangaben	ja <sup>d</sup>	ja	Leichte Mängel <sup>d</sup>
[ITT]: <i>Intention-to-Treat</i> [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff									

<sup>a</sup> Die Verblindung der Endpunkterhebung wurde mit einem Ja bewertet, wenn sich diese aus der Publikation / dem Studienbericht erschloss. Bei Doppelblindstudien wurde ohne eine explizite Angabe zur Verblindung der Endpunkterhebung angenommen, dass die Endpunkterhebung durch den verblindeten Behandelnden erfolgte. Als unklar wurde die Verblindung der Endpunkterhebung bei offenen Studien eingestuft, wenn keine adäquaten Angaben vorlagen.

<sup>b</sup> Zur Verblindung wird keine Aussage gemacht, vermutlich handelt es sich um eine offene Studie. Bezüglich der Zuteilungsverdeckung wird von versiegelten Briefumschlägen gesprochen; ob sie blickdicht waren, wird nicht beschrieben. Da die Studie vermutlich offen war, ist dies besonders kritisch.

<sup>c</sup> Es fehlt die Angabe der Standardabweichung.

<sup>d</sup> Es wurde keine ITT-Analyse durchgeführt, sondern eine *Complete-Case*-Analyse. Insgesamt geringe Abbruchquote, daher geringe Auswirkung auf die Analyse.

<sup>e</sup> Fehlende Verblindung und unklare Zuteilungsverdeckung.

<sup>f</sup> Die Studie wird als doppelblind beschrieben ohne genaue Benennung der Verblindeten. Bei der vorliegenden Medikation können das eigentlich nur Patient und Behandelnder sein.

<sup>g</sup> Die Studie wird als doppelblind beschrieben, wobei nur bezüglich des Patienten die Verblindung explizit ersichtlich wird. Bei der vorliegenden Medikation ist anzunehmen, dass auch der Behandelnde verblindet war.

<sup>h</sup> Es wird nur global beschrieben, dass über 80 % aller Patienten die Studienmedikation für mindestens 52 Wochen (erstes Studienjahr) eingenommen haben. Diese Auskunft ist unzureichend, um über die Qualität der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit eine Aussage treffen zu können. Für den HbA1c-Wert wird zwar eine ITT-Auswertung angegeben, es ist aber unklar, ob eine LOCF erfolgte.

<sup>i</sup> Für die Fortsetzungsstudie wurden von den 209 Zentren der Ausgangsstudie mit 1270 Patienten (Charbonnel, 2005) 567 Patienten aus 98 Zentren eingeschlossen. Insgesamt wurden 45 % der Population weiter beobachtet. Adäquat wäre es gewesen, alle Patienten aus den 98 Zentren in die Bewertung einzuschließen. Zusätzlich ist anzumerken, dass für die HbA1c-Auswertung nur eine *Complete-Case*-Analyse durchgeführt wurde, obwohl eine ITT-Analyse mit LOCF möglich gewesen wäre.

<sup>j</sup> Es wird eine Anteilsdifferenz von 15 % zwischen den Gruppen vorausgesetzt. Diese Information ist nicht ausreichend; es müssten die vorausgesetzten Anteile in den beiden Gruppen angegeben werden. Setzt man einen dem Ergebnis ähnlichen Durchschnittsanteil voraus, so scheint die Fallzahlplanung eher zu niedrig gewesen zu sein.

<sup>k</sup> Es werden nur die Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse beschrieben [Pioglitazon: 7 von 146 (4,8 %); Kontrolle: 11 von 137, (8,0 %)]. Diese Auskunft ist unzureichend, um über die Qualität der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit eine Aussage treffen zu können.

<sup>l</sup> Es wird nichts über Verblindung geschrieben, was auf eine komplett offene Studie hindeuten würde. Andererseits wird bezüglich etwaiger Dosisadjustierungen von der Diskretion des Behandelnden gesprochen, was bedeuten könnte, dass die Patienten vielleicht doch verblindet waren.

<sup>m</sup> Unklare Verblindung und unklare Zuteilungsverdeckung.

<sup>n</sup> Es wurde eine *Complete-Case*-Analyse durchgeführt. Da es in der Pioglitazongruppe mehr Studienabbrecher (2 von 15; 13,3 %) gab als in der Kontrollgruppe (1 von 15; 6,7 %), dürften die Ergebnisse zugunsten von Pioglitazon verzerrt sein.

<sup>o</sup> Es sind lediglich 2 leichte Mängel anzumerken: zum einen die insgesamt sehr hohe Abbruchquote (46,6 % vs. 49,0 %), zum anderen, dass bei den HbA1c-Messungen vor Behandlungsbeginn viele Werte fehlten (20,3 % vs. 15,1 %) und somit auch in der finalen HbA1c-Analyse.

<sup>p</sup> Unklar, ob ITT- oder *Complete-Case*-Analyse. 15,2 % vs. 10,9 % Studienabbrecher in den beiden Gruppen.

<sup>q</sup> Es fehlen Angaben zum Signifikanzniveau und zur 1- oder 2-Seitigkeit des Tests. Geht man von den Standardwerten 0,05 und zweiseitig aus, so ist die Fallzahlberechnung plausibel.

<sup>r</sup> Die Studienabbruchrate war in der Pioglitazongruppe höher als in der Repaglinidgruppe (58,1 % vs. 41,0 %). Der Unterschied ist größtenteils auf *Lack of Efficacy* zurückzuführen und sollte durch die angegebene Imputationstechnik angemessen behandelt worden sein. Da die mittlere Behandlungsdauer sich jedoch zwischen beiden Gruppen unterscheidet (104 Tage vs. 122 Tage), sollte der Gruppenvergleich bezüglich unerwünschter Ereignisse diesbezüglich kritisch betrachtet werden.

<sup>s</sup> Die Studienabbruchrate war in der Pioglitazongruppe etwas höher als in der Kontrollgruppe (18,5 % vs. 12,8 %). Der Unterschied hält sich noch im Rahmen und sollte adäquat durch die ITT-LOCF-Analyse behandelt worden sein. Da die mittlere Behandlungsdauer in beiden Gruppen etwa gleich war (11 Monate), sollte auch der Gruppenvergleich bezüglich unerwünschter Ereignisse adäquat sein.

<sup>t</sup> *Complete-Case*-Analyse. 16,7 % (3 von 18 Patienten) Abbrecher in der Pioglitazon- vs. 5,6 % (1 von 18 Patienten) in der Metformingruppe, daher grober Mangel.

<sup>u</sup> Nein bezüglich patientenberichteter Endpunkte, unklar bezüglich anderer.

<sup>v</sup> Der relevante Behandlungsunterschied und die angenommene Standardabweichung sind nicht angegeben.

<sup>w</sup> Widersprüchliche Angaben bezüglich Patientenanzahl in den Behandlungsgruppen und Zusammensetzung innerhalb der Gruppen zwischen den Publikationen.

<sup>x</sup> Es wird zwar eine Varianz angegeben, aber diese ist anders skaliert ( $\text{g/m}^2$ ) als der zu testende Unterschied selbst (%). Es wurde eine Interimsanalyse durchgeführt und eine Adjustierung des Signifikanzniveaus dafür angegeben. Es ist jedoch zweifelhaft, dass die Interimsanalyse geplant war, zumal die Anzahl der tatsächlich randomisierten Patienten (203) erheblich größer war als in der ursprünglichen Fallzahlplanung berechnet (120).

<sup>y</sup> Die Anzahl der Studienabbrecher ist leicht unterschiedlich verteilt (Rosiglitazon 4 mg/d: 23,5 %; Rosiglitazon 8 mg/d: 17,3 %; Glibenclamid: 16,4 %). Da die Unterschiede hauptsächlich auf *Lack of Efficacy* zurückzuführen sind, ist die LOCF hier adäquat. Jedoch sollten die unterschiedlichen Abbrecherquoten in der UE-Bewertung berücksichtigt werden, d.h. die Häufigkeit der UEs ist in der Rosiglitazon-4mg/d-Gruppe stärker zu gewichten als in den beiden anderen Gruppen.

<sup>z</sup> Angaben zur Varianz, zum Signifikanzniveau und zum statistischen Verfahren fehlten.

<sup>aa</sup> *Complete-Case-Analyse* bei hohen Abbruchraten (17,8 % bzw. 19,1 %), daher grober Mangel.

<sup>bb</sup> Im Diagramm des Patientenflusses wird beschrieben, dass sofort nach Randomisierung 28 Patienten (23,3 % von 120) aus der Studie ausgeschieden sind. Dies wäre ein (zusätzlicher) grober Mangel, zumal dieses Ausscheiden dann unverblindet erfolgt wäre. Andererseits scheint der Fließtext eher darauf hinzudeuten, dass diese 28 Patienten bereits vor der Randomisierung aus der Studie ausgeschieden waren, was kein weiterer grober Mangel wäre.

<sup>cc</sup> Von den 227 randomisierten Patienten sind 225 in die ITT-Population gekommen. Die 2 heraus gefallenen stammen möglicherweise beide aus der Rosiglitazongruppe. Hier gibt es jedoch widersprüchliche Aussagen in der Publikation, es könnte auch je ein Patient aus jeder Gruppe gewesen sein. Jedenfalls wäre eine genauere Beschreibung dieser beiden Patienten wünschenswert gewesen, vor allem im Hinblick auf Sicherheitsaspekte.

<sup>dd</sup> Die ITT-Analyse ist eine Überlebenszeitanalyse; es ist zu vermuten, dass es sich bei den Studienabbrechern um informative Zensierungen handelt. Da der Anteil der Abbrecher in der Rosiglitazongruppe (20,9 %, 24 von 115) deutlich kleiner ist als in der Kontrollgruppe (49,1 %, 54 von 110) und der hohe Anteil in der Kontrollgruppe überwiegend auf *Lack of Efficacy* zurückzuführen ist (29,1 %, 32 von 110), ist eine konservative Schätzung zu erwarten.

<sup>ee</sup> Bezüglich der Fallzahlplanung werden nur die Power (90 %) und die Nichtunterlegenheitsgrenze (0,4 %) angegeben.

<sup>ff</sup> *Complete-Case-Analyse* bei hohen Abbruchraten (19,9 % bzw. 24,7 %), daher grober Mangel.

<sup>gg</sup> Die Fallzahlberechnung ist in sich schlüssig. Jedoch sind statt der 480 geplanten dann tatsächlich 569 Patienten randomisiert worden.

<sup>hh</sup> Es wird nur die geplante Fallzahl angegeben, ohne weitere Angaben, wie diese ermittelt wurde. Allerdings stimmt die geplante Fallzahl sehr genau mit der Anzahl der randomisierten Patienten überein.

<sup>ii</sup> Es wird nur der Abbruchgrund *Lack of Efficacy* dargestellt. Außerdem gibt es 7 randomisierte Patienten, die nicht in die ITT-Population gekommen sind. Ihre Verteilung auf die beiden Gruppen wird nicht beschrieben.

<sup>jj</sup> Von den 340 randomisierten Patienten sind 335 in die ITT-Population gekommen. Die 5 herausgefallenen stammen vermutlich alle aus der Rosiglitazongruppe. Obwohl das nur 2,9 % aus dieser Gruppe sind, wäre eine genauere Beschreibung dieser 5 Patienten wünschenswert gewesen, vor allem im Hinblick auf Sicherheitsaspekte

<sup>kk</sup> 15,9 % Studienabbrecher in der Rosiglitazon- vs. 26,5 % in der Kontrollgruppe. Der Unterschied ist vor allem auf *Lack of Efficacy* zurückzuführen (10,5 % Kontroll- vs. 0,6 % Rosiglitazongruppe), was die ITT-Analyse adäquat erscheinen ließe. Allerdings gab es bei unerwünschten Ereignissen als Abbruchgründe den umgekehrten Fall, d.h. 10 % Rosi vs. 6 % Kontrollen, was die Interpretation erschwert. Sensitivitätsanalysen diesbezüglich wären sinnvoll gewesen.

<sup>ll</sup> Ergänzende Angaben hierzu fanden sich im Studienregister der Firma GSK.

<sup>mm</sup> Insgesamt wurden 29 Patienten (7,4 %) nicht in der ITT-Analyse berücksichtigt, wobei die Anzahl der Patienten pro Gruppe mit 15 (Rosiglitazon) bzw. 14 Patienten (Glimepirid) in etwa gleich verteilt war.

<sup>nn</sup> Die Anzahl der randomisierten, aber nicht behandelten Patienten erscheint relativ hoch (67 = 8,4 % bezogen auf alle randomisierten Patienten), ohne dass dies im Text thematisiert wird. Diese Anzahl wird nur global, ohne Aufteilung auf die Behandlungsgruppen, berichtet.

**Anhang I (2): Ergebnisse zu Therapiezielen in Studien mit unklarer Anwendbarkeit**

In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse der Studien mit unklarer Anwendbarkeit präsentiert. Für einige Endpunkte konnten Meta-Analysen durchgeführt werden; auch diese Daten werden in den folgenden Abschnitten gezeigt. Eine zusammenfassende Wertung der Einzelstudienresultate und der Meta-Analysen wird in Abschnitt I 3 vorgenommen. Bei Meta-Analysen mit kleinen Ereignisraten ( $< 1\%$ ) wurde Petos Odds Ratio verwendet, da in solchen Fällen die inverse Varianzschätzung des relativen Risikos nicht adäquat ist [176]. Zu den Endpunkten Erblindungen, Dialysenotwendigkeit, Amputationen und hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik standen in den bewerteten Studien keine relevanten Daten zur Verfügung.

***Folgekomplikationen und Mortalität***

Von den ausgewerteten Studien außerhalb der Zulassung wurden nur in der Publikation von Mazzone (2006) die makrovaskuläre Folgekomplikation und die kardiovaskuläre Mortalität als klinische Endpunkte untersucht. In dieser Studie wurden insgesamt 462 Patienten eingeschlossen, deren Typ-2-Diabetes neu diagnostiziert wurde und die vor Studienbeginn mit Diät, mit einem Sulfonylharnstoff bzw. Metformin in der Monotherapie oder einer Kombination aus Sulfonylharnstoff bzw. Metformin mit und ohne Insulin behandelt wurden. Der HbA1c-Wert war für einen Einschluss der Patienten unter medikamentöser Behandlung mit  $\geq 6,5\%$  bis  $< 9\%$  und ohne Behandlung mit  $\geq 6,5\%$  bis  $< 10\%$  angegeben. Die Randomisierung der Patienten erfolgte in eine Pioglitazon- (15-45 mg/d) und eine Glimepiridgruppe (1-4 mg/d). Zusätzlich zu der Prüfmedikation konnte in beiden Gruppen Metformin oder Insulin verabreicht werden, um einen Nüchternblutglukosewert von 140 mg/dL zu erreichen. In der Glimepiridgruppe wurden statistisch signifikant mehr Patienten mit einem Myokardinfarkt in der Krankengeschichte eingeschlossen als in der Pioglitazongruppe.

Für die klinischen kombinierten Endpunkte wurde zwischen den Behandlungsgruppen über 72 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt. Auch bei den individuellen Endpunkten und der Mortalität wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt (Tabelle 52). Die Aussagen zu einem Vor- oder Nachteil der beiden Behandlungen sind limitiert durch die geringen Ereignisraten in den Gruppen. Da die Studie primär das Ziel hatte, einen Surrogatparameter für kardiovaskuläre Ereignisse zu evaluieren (Veränderungen der Karotis-Intima-Media-Dicke), war die Studie von der Fallzahlplanung her auf diesen primären Endpunkt ausgelegt und nicht auf die entsprechenden klinischen Endpunkte.

Tabelle 52: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Klinische Endpunkte – Mazzone (2006)

Ereignis	Pioglitazon Patienten mit Ereignis (%) <sup>a</sup> N = 230	Glimepirid Patienten mit Ereignis (%) <sup>a</sup> N = 228	p-Wert <sup>b</sup>
Kombinierter Endpunkt <sup>c</sup> : Kardiovaskuläre Mortalität + nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall	0 (0,0)	2 (0,9)	0,247
Kombinierter Endpunkt: Zusätzlich zum ersten kombinierten Endpunkt: Koronare Revaskularisierung + Karotisendarteriektomie / -stenting + Hospitalisierung wg. instabiler Angina oder Herzinsuffizienz	4 (1,7)	10 (4,4)	0,112
Kardiovaskuläre Mortalität	0 (0,0)	0 (0,0)	
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (0,4)	0,498
Nicht tödlicher Schlaganfall	0 (0,0)	1 (0,4)	0,498
Koronare Revaskularisation <sup>d</sup>	3 (1,3)	8 (3,5)	0,140
Perkutane Koronarintervention	2 (0,9)	6 (2,6)	0,174
Koronarer Arterienbypass	1 (0,4)	2 (0,9)	0,623
Karotisendarteriektomie /-stenting	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hospitalisierung wg. instabiler Angina pectoris	0 (0,0)	0 (0,0)	
Hospitalisierung wg. Herzinsuffizienz	1 (0,4)	0 (0,0)	1

<sup>a</sup> ITT-Population.<sup>b</sup> Eigene Berechnung mit Fischers exaktem Test.<sup>c</sup> Das erstauftretende Ereignis innerhalb des kombinierten Endpunktes wurde angegeben. Nur ein einziges Zweitereignis wurde dokumentiert (1 Patient in der Glimepiridgruppe hatte eine perkutane Koronarrevaskularisierung 1 Jahr nach dem ersten kardialen Ereignis, das auch eine perkutane Koronarrevaskularisierung war).<sup>d</sup> Im Text der Publikation wird nicht darauf hingewiesen, dass die Koronarrevaskularisierung entweder durch eine perkutane Koronarintervention oder einen koronaren Arterienbypass erfolgte.

### Krankenhausaufenthalte

Über die Anzahl von Krankenhausaufenthalten wurde in 2 Studien berichtet. In der ADOPT-Studie von Kahn (2006) wurden insgesamt 4360 Patienten eingeschlossen, deren Typ-2-Diabetes vor Studienbeginn nur durch Änderungen des Lebensstils behandelt wurde und die Nüchternplasmaglukosespiegel von 126 bis 180 mg/dL aufwiesen. Die Patienten wurden im Median über 4 Jahre (mit einem Maximum von 6 Jahren) mit Rosiglitazon, Metformin oder Glibenclamid in der Monotherapie behandelt. In der Anzahl der Patienten, die während dieses Zeitraums einen Krankenhausaufenthalt verzeichneten, gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Behandlung mit Rosiglitazon gegenüber Metformin oder Glibenclamid (p-Wert: 0,852 bzw. 0,303, eigene Berechnung IQWiG, Chi<sup>2</sup>-Test, siehe Tabelle 53). Ein Vor- oder Nachteil einer der 3 Behandlungsoptionen ergab sich aus diesen Ergebnissen somit nicht.

Tabelle 53: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Krankenhausaufenthalte – ADOPT-Studie

Ereignis	Hospitalisierungen		
	Rosiglitazon N = 1456	Metformin N = 1454	Glibenclamid N = 1441
Anzahl Patienten (%)	169 (11,6)	172 (11,8)	150 (10,4)
Anzahl Krankenhausaufenthalte	251	267	203

In der von Rosenstock (2006) publizierten RESULT-Studie wurden insgesamt 227 Patienten mit einem mittleren Alter von 68 bis 69 Jahren eingeschlossen, die vor Studienbeginn mit einer submaximalen Sulfonylharnstofftherapie behandelt wurden und einen Nüchternplasmaglukosespiegel von  $\geq 7,0$  bis  $\leq 13,9$  mM aufwiesen. Die Patienten konnten eine ischämische Herzerkrankung in der Krankengeschichte aufweisen, allerdings keine schwere oder instabile Angina oder Herzinsuffizienz. Im Rahmen der Studie wurde eine Behandlung mit Rosiglitazon und Glipizid vs. Placebo/Glipizid durchgeführt. Die Studienmedikation wurde abhängig vom Nüchternglukosewert in beiden Studienarmen titriert. Die maximal mögliche Rosiglitazondosis lag bei 8 mg/d und für Glipizid bei 40 mg/d. Lag bei einer maximalen Glipiziddosierung der Nüchternglukosewert bei  $\geq 10$  mM, wurde eine Insulintherapie eingeleitet und die Behandlung mit Glipizid gestoppt.

Unter der Behandlung mit Rosiglitazon und Glipizid über 2 Jahre wurde im Vergleich zur Placebo / Glipizidgruppe eine statistisch signifikant geringere Rate der Krankenhausaufenthalte und Notfallaufnahmen ermittelt sowie eine geringere Rate der Tage mit Bettlägerigkeit. Nicht signifikant unterschiedlich war die Rate der nicht geplanten Hausarztbesuche und Tage mit einer Tätigkeitseinschränkung. Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus war unter Rosiglitazon/Glipizid ebenfalls statistisch signifikant kürzer als unter Glipizid in der Monotherapie. Die Auswertung in Ereignisraten per 1000 Patiententage erschien adäquat, da bei dieser Auswertung mithilfe eines Poisson-Regressionsmodells die relativ hohe Abbruchrate in der Glipizidgruppe berücksichtigt wird. Werden allein die Krankenhausaufenthalte, gemessen an der Zahl betroffener Patienten, berücksichtigt, findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Tabelle 54 und Tabelle 55). Aus diesen Ergebnissen ergab sich somit ein Vorteil für die Kombination von Rosiglitazon/Glipizid im Vergleich zu Placebo/Glipizid bei der Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten und Notfallaufnahmen.

Tabelle 54: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Ereignisraten pro 1000 Patiententage  
Rosenstock (2006)

Ereignis	Ereignisrate pro 1000 Patiententage [MW (SD)] <sup>a</sup>		
	Rosi + Glipizid N = 115	Glipizid N = 110	p-Wert
Krankenhausaufenthalte	0,37 (1,07)	0,76 (1,82)	0,026
Notfallaufnahmen	0,59 (1,32)	1,47 (3,91)	<0,001
Nicht geplante Hausarztbesuche	5,95 (7,42)	7,94 (11,28)	0,214
Selbst berichtete Bettlägerigkeit	0,85 (4,80)	3,03 (20,80)	<0,001
Selbst berichtete Tage mit Tätigkeitseinschränkung	16,48 (49,11)	22,82 (71,76)	0,352
[MW]: Mittelwert [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>standard deviation</i> , Standardabweichung			

<sup>a</sup> Die Berechnung der Ereignisrate per 1000 Patiententage und der Test für Behandlungsunterschiede für jeden einzelnen Endpunkt erfolgten mit einem Poisson-Regressionsmodell (PROC GENMOD). Jedes Modell verwendete unter Berücksichtigung der Therapiedauer die Anzahl der Ereignisse als abhängige Variable und die Behandlung und die HbA<sub>1c</sub>-Werte vor Behandlungsbeginn als unabhängige Variable.

Tabelle 55: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Krankenhausaufenthalte – Rosenstock (2006)

Ereignis	Rosi + Glipizid N = 115	Glipizid N = 110	p-Wert
Krankenhausaufenthalte (Patienten)	19	25	
Krankenhausaufenthalte wg. kardialer Ereignisse	10	12	
Mittlere Verweildauer im Krankenhaus (Tage)	4,48	7,41	< 0,001
[Rosi]: Rosiglitazon			

### ***Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik***

In keiner der Studien fanden sich Angaben zu hyperosmolaren bzw. ketoazidotischen Komata. Symptome des Diabetes mellitus wurden in 2 Studien mithilfe eines vom Patienten auszufüllenden Fragebogens erfasst (Kahn 2006 [ADOPT] und Rosenstock 2006 [RESULT]). Dabei handelt es sich um die *Diabetes Symptom Checklist-Revised* (DSC-R). In diesem Fragebogen werden u. a. Symptome zur Hyper- und Hypoglykämie abgefragt. Da dieser Fragebogen nicht validiert ist [177], wurden die Ergebnisse der DSC-R nicht berücksichtigt.

### ***Gemeinsame Betrachtung der langfristigen Blutzuckersenkung und Hypoglykämien***

Die Bewertung der Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung erfolgte wie in Abschnitt 5.3.4.3 beschrieben. In Tabelle 56 wurden die Informationen zum HbA<sub>1c</sub>-Wert (Endpunktwerte, Veränderungen zum Studienbeginn und der Gruppenunterschied der Veränderung) und in Tabelle 57 die Gesamthypoglykämieraten aus den Publikationen erfasst.



Zusätzlich wurde der Schweregrad der Hypoglykämien, soweit in den Publikationen entsprechende Angaben vorlagen, als Fußnote aufgenommen. Die Beurteilung der langfristigen Blutzuckersenkung und der Hypoglykämien ist in Tabelle 58 zusammengefasst. Dabei wurden folgende Punkte besonders berücksichtigt:

a.) Für den Vergleich **Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff** in der Monotherapie wurden primär die Ergebnisse aus den doppelblinden Studien mit längerer Laufzeit und einer größeren Patientenzahl berücksichtigt. Die Publikation von Tan 2005 (EC405) wurde nicht berücksichtigt, da in der Auswertung des HbA1c nur die *Complete-Case-Population* dargestellt wurde und keine Hypoglykämieraten angegeben wurden. Auch die Publikationen von Teramoto 2007, Lawrence 2004 und Watanabe 2005 (CCT901) konnten nicht berücksichtigt werden, da zwar die Gruppenunterschiede im HbA1c angegeben waren, aber keine Auswertung zu Hypoglykämien.

b.) Der Vergleich **Pioglitazon vs. Glimepirid** (jeweils mit und ohne Metformin oder Insulin) in der Publikation von Mazzone 2006 (01-02-TL-OPI-518) zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied von im Mittel 0,32 % für den HbA1c-Wert nach 72-wöchiger Behandlung. Da der Mittelwert unterhalb des international akzeptierten Irrelevanzbereichs von 0,4 % lag, wurde der beobachtete Gruppenunterschied als klinisch nicht relevant eingestuft.

c.) Die Bewertung des Vergleichs von **Pioglitazon vs. Repaglinid** in der Monotherapie (Jovanovic 2004) beruhte auf einer einzelnen kleineren Studie (123 Patienten) mit offenem Studiendesign. Aus diesem Grund wurde das Ergebnis dieses Vergleichs als unklar bewertet. Ein Vor- oder Nachteil einer der beiden Therapieoptionen ergab sich aus den Ergebnissen nicht.

d.) Für den Vergleich **Rosiglitazon vs. Metformin** in der Monotherapie wurde die Publikation von Hällsten 2002 nicht berücksichtigt, da zwar Angaben zum HbA1c, aber nicht zu Hypoglykämien vorlagen. Die Ergebnisse aus der ADOPT-Studie zeigten zwar einen statistisch signifikanten Unterschied von im Mittel 0,13 % im HbA1c zwischen den Gruppen; da der Mittelwert und das 95 %-Konfidenzintervall vollständig unterhalb des international akzeptierten Irrelevanzbereichs von 0,4 % lagen, wurde der beobachtete Gruppenunterschied aber als klinisch nicht relevant eingestuft.

e.) Die Studie von Leiter 2005 (49653C/185) wurde für den Vergleich **Rosiglitazon / Metformin vs. Metformin** nicht berücksichtigt, da zwar Angaben zum HbA1c, aber nicht zu Hypoglykämien vorlagen.

f.) Bei der Bewertung des Vergleichs von **Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff** zeigten 3 Studien (John Sutton 2002, Smith 2004 und Chou 2008) keinen Unterschied in der Veränderung des HbA1c, während in der ADOPT-Studie eine statistisch signifikant höhere Senkung des HbA1c von im Mittel 0,42 % unter Rosiglitazon gemessen wurde. Da in allen 4

Studien eine höhere Rate von Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoff auftrat (in 3 Studien – darunter ADOPT – statistisch signifikant) und in der ADOPT-Studie auch eine statistisch signifikant höhere Rate der schweren oder schwerwiegenden Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoff festgestellt wurde, ergab sich zusammenfassend ein Vorteil einer Behandlung mit Rosiglitazon.

g.) Die Bewertung des Vergleichs von **Rosiglitazon vs. Repaglinid** in der Monotherapie (Raskin 2004) beruhte auf einer einzelnen kleineren Studie (125 Patienten) mit offenem Studiendesign. Aus diesem Grund wurde das Ergebnis dieses Vergleichs als unklar bewertet. Ein Vor- oder Nachteil einer der beiden Therapieoptionen ergab sich aus den Ergebnissen nicht.

Tabelle 56: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95 %-KI] p-Wert
<b>Studien mit Pioglitazon</b>						
<b>Monotherapie</b>						
Pio vs. Met						
Yamanouchi (2005) <sup>b</sup>						
Pio	10,2 (0,8) n: 35		7,9 (1,0) n:35		-2,3 (k. A.) <sup>c</sup>	k. A.; [k. A.]
Met	9,9 (0,7) n: 37		7,8 (1,0) n:37		-2,1 (k. A.) <sup>c</sup>	p = n. s.
Lawrence (2004) <sup>b</sup>						
Pio	7,43 (0,9) n:20	6,62 (0,5) n:20			-0,81 (0,63)	0,31; [-0,17; 0,79]
Met	8,04 (0,9) n:20	6,9 (0,5) n:20			-1,12 (0,84)	p = 0,195 <sup>d</sup>
Pavo (2003) <i>H6E-MC-GLAE</i>						
		<b>35 W</b>				
Pio	8,6 (k. A.) n: 105	7,3 <sup>e</sup> (k. A.) n:105			-1,3 (k. A.)	k. A.; [k. A.]
Met	8,6 (k. A.) n: 100	7,1 <sup>e</sup> (k. A.) n:100			-1,5 (k. A.)	p = 0,280 <sup>f</sup>
Scherthaner (2004) <i>EC404</i>						
	<b>[MW (SE)]</b>				<b>[MW (SE)]</b>	
Pio	8,69 (1,0) n:588		7,28(k. A.) n:588		-1,41 (0,04)	k. A.; [-0,01; 0,19]
Met	8,68 (1,0) n:588		7,18(k. A.) n:588		-1,50 (0,04)	p = k. A. <sup>g</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95 %-KI] p-Wert
Pio vs. SH						
Charbonnel (2005) <sup>h</sup> <i>EC405</i> (1. Jahr)						
Pio	8,7 (k. A.) <sup>i</sup>		7,2 (k. A.)		1,4 (k. A.)	0,08; 90 % KI: [-0,18; 0,02] p = k. A. <sup>g</sup>
Glic	8,7 (k. A.) <sup>i</sup>		7,3 (k. A.)		1,4 (k. A.)	
Tan (2005) <sup>j</sup> <i>EC405</i> (2. Jahr)						
Pio	8,64 <sup>k</sup> n: 261		7,19 <sup>k</sup> n: 232	7,31 <sup>k</sup> n: 147	k. A. (k. A.)	<b>[LSM; 95 %-KI]</b> -0,45; [-0,66; -0,23] p < 0,05 <sup>l</sup>
Glic	8,75 <sup>k</sup> n: 289		7,42 <sup>k</sup> n: 248	7,72 <sup>k</sup> n: 128	k. A. (k. A.)	
Lawrence (2004) <sup>b</sup>						
Pio	7,43 (0,9) n:20	6,62 (0,5) n:20			-0,81 (0,63)	0,4; [-1,69; 2,49] p = 0,701 <sup>d</sup>
Glic	7,85 (0,9) n:20	6,64 (0,5) n:20			-1,21 (0,82)	
Perriello (2006) <sup>h</sup> <i>PIOc/SU04/TIF</i>						
Pio	8,77 (0,81) n: 140		7,98(1,40) n:140		-0,79 (k. A.)	k. A.; [k. A.] p = n. s. <sup>m</sup>
Glic	8,67 (0,90) n: 135		7,88(1,29) n:135		-0,79 (k. A.)	
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAC</i>						
	<b>[MW (SE)]</b>				<b>[LSM (SE)]</b>	
Pio	8,4 (0,7) n: 83		7,9 <sup>e</sup> (k. A.) n:83		-0,5 (k. A.) <sup>f</sup>	k. A.; [k. A.] p = n. s. <sup>f</sup>
Glib	8,5 (0,8) n: 96		8,1 <sup>e</sup> (k. A.) n:96		-0,4 (k. A.) <sup>f</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95 %-KI] p-Wert
Watanabe (2005) <sup>b</sup> CCT901 Pio Glib	6,9 (0,2) n:13 7,2 (0,5) n:14	6,1 (0,33) n:13 6,3 (0,40) n: 14			−0,8 (k. A.) <sup>c</sup> −0,9 (k. A.) <sup>c</sup>	k. A.; [k. A.] p = n. s.
Jain (2006) <i>01-00-TL-OPI-501</i> Pio Glib	9,23 (1,20) n: 251 9,16 (1,26) n: 251		<b>56 W</b> 7,16 <sup>c</sup> (k. A.)n:251 7,14 <sup>c</sup> (k. A.)n:251		−2,07 (k. A.) −2,02 (k. A.)	−0,05; [k. A.] p = 0,669 <sup>n</sup>
Teramoto (2007) <sup>o</sup> Pio Glib	8,01 (1,29) n: 46 8,36 (1,29) n: 45	7,21 (1,35) n: 46 6,93 (0,74) n: 45			−0,80 (1,14) −1,43 (1,09)	0,63; [0,11; 1,15] <sup>d</sup> p < 0,05
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAD</i> Pio Glim	8,54 (0,90) n: 109 8,45 (1,02) n: 99		7,46(k. A.) n: 109 7,77 (k. A.) n: 99		<b>[LSM (SE)]</b> −0,78 (0,162) <sup>f</sup> −0,68 (0,169) <sup>f</sup>	k. A.; [k. A.] p = 0,638 <sup>f</sup>
Yamanouchi (2005) <sup>b</sup> Pio Glim	10,2 (0,8) n: 35 9,8 (0,7) n:34		7,9 (1,0) n:35 7,7 (0,9) n:34		−2,3 (k. A.) <sup>c</sup> −2,1 (k. A.) <sup>c</sup>	k. A.; [k. A.] p = n. s.

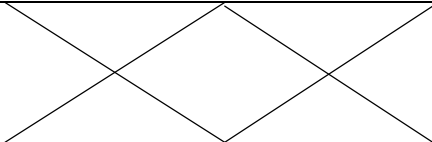
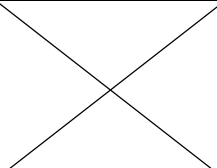
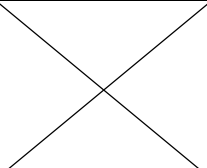
(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95 %-KI] p-Wert	
Pio vs. Repaglinid							
Jovanovic (2004) <sup>p</sup>					[MW (SE)]		
Pio	9,1 (k. A.) n: 57	9,5 (k. A.) n: 57			0,32 (0,16)	k. A.;[k. A.]	
Repaglinid	9,0 (k. A.) n: 54	8,9 (k. A.) n: 54			-0,18 (0,17)	p = n. s. <sup>q</sup>	
Pio vs. Acarbose							
Göke (2002 + 2004) <i>ATS K001/EC 501</i>							
Pio	8,98 (1,20) n:129	7,82 (1,95) n:129			-1,16 (k. A.) <sup>c</sup>	k. A.; [k. A.]	
Acarbose	9,03 (1,32) n:136	8,55 (1,96) n:136			-0,48 (k. A.) <sup>c</sup>	p < 0,001	
2-fach-Therapie							
Pio + SH vs. Met + SH							
Hanefeld (2004) & Seufert (2008) <i>H6E-MC-GLAP(EC409)</i>							
Pio	8,82 (0,98) n: 315			7,61(0,06) n:315	k. A.	52 W      104 W -1,20 (k. A.) -1,03 (k. A.)	52 W      104 W k. A.;      0,13; [-0,01; 0,32]      [-0,06; 0,31]
Met	8,80 (0,97) n: 313			7,45(0,06) n:313	k. A.	-1,36 (k. A.) -1,16 (k. A.)	p = 0,065 <sup>r</sup> p = 0,173 <sup>r</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95 %-KI] p-Wert		
Kombination mit Insulin								
Pio + Insulin vs. Met + Insulin								
Jacob (2007) <sup>b</sup>								
Pio	10,9 (1,7) n:15	7,2 (1,2) n:15			–3,7 (k. A.) <sup>c</sup>	k. A.; [k. A.]		
Met	11,0 (1,3) n: 17	7,6 (1,1) n: 17			–3,4 (k. A.) <sup>c</sup>	p = 0,63 <sup>s</sup>		
Verschiedene Therapieansätze								
Pio vs. Glim (mit/ohne Met oder Insulin)								
Mazzone (2006) <i>01-02-TL-OPI-518</i>	[LSM (SE)]							
Pio	7,42 (0,07) n:203					k. A. (k. A.)	k. A.	–0,32; [–0,52; –0,12];
Glim	7,36 (0,07) n:206					k. A. (k. A.)	k. A.	p = 0,002 <sup>t</sup>
			72 W					

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95 %-KI] p-Wert
Studien mit Rosi						
Monotherapie						
Rosi vs. Kontrolle						
Leiter (2005) <sup>u</sup> 49653C/185		32 W				
Rosi	7,4 (1,0) n: 362	6,8 (0,8)			-0,62 (0,8) <sup>v</sup>	-0,62; [-0,81; -0,42] p < 0,001 <sup>v</sup>
Kontrolle	7,4 (0,9) n: 50	7,4 (1,1)			0,01 (1,0) <sup>v</sup>	
Rosi vs. Met						
Khan (2006) <sup>w</sup> 49653/048 (ADOPT)				208 W	[MW (SE)]	-0,13 [-0,22; -0,05] p = 0,002 <sup>x</sup>
Rosi	7,36(0,92) n:1350 <sup>u</sup>			6,96 <sup>k</sup> (k. A.)	-0,35 (0,03) <sup>u</sup>	
Met	7,35(0,93) n:1352 <sup>u</sup>			7,07 <sup>k</sup> (k. A.)	-0,22 (0,03) <sup>u</sup>	
Hällsten (2002) <sup>b</sup>	[MW (SE)]	[MW (SE)]			[MW (SE)]	k. A.; [k. A.] p = n. s.
Rosi	6,8 (0,2) n: 14	6,5 (0,2) n:14			-0,3 (k. A.) <sup>c</sup>	
Met	6,9 (0,2) n: 13	6,2 (0,2) n:13			-0,7 (k. A.) <sup>c</sup>	

(Fortbildung)



Tabelle 56 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95 %-KI] p-Wert
Rosenstock (2006) <sup>u</sup> SB-712753/007		<b>32 W</b>				
Rosi	8,75 (1,05) n:155	7,20 (1,39) n: 155			-1,55 (1,33)	0,24; [-0,05; 0,53]
Met	8,77 (1,03) n:150	6,97 (1,06) n:150			-1,79 (1,22)	p = 0,102 <sup>d</sup>
Rosi vs. SH						
John Sutton (2002) & Bakris (2003) <sup>b</sup> 49653/080						
Rosi	8,9 (1,69) n:61 <sup>u</sup>		8,0 (1,73) n: 61 <sup>u</sup>		-0,9 (1,38)	k. A.; [k. A.]
Glib	9,4 (1,55) n:68 <sup>u</sup>		8,4 (1,46) n: 68 <sup>u</sup>		-0,9 (1,39)	n. s.
Khan (2006) <sup>w</sup> 49653/048 (ADOPT)				<b>208 W</b>	<b>[MW (SE)]</b>	
Rosi	7,36(0,92) n:1350 <sup>u</sup>			k. A. (k. A.)	-0,35 (0,03) <sup>u</sup>	-0,42 [-0,50; -0,33]
Glib	7,36(0,93) n:1310 <sup>u</sup>			k. A. (k. A.)	0,07 (0,03) <sup>u</sup>	p < 0,001 <sup>x</sup>
Smith (2004) & Hanefeld (2007) 49653/020						
Rosi 4 mg/d	8,07 (1,30) n:195		k. A. (k. A.)		-0,27 (1,04) <sup>u</sup>	0,44; [0,23; 0,65]
Rosi 8 mg/d	8,21 (1,45) n:189		k. A. (k. A.)		-0,53 (1,31) <sup>u</sup>	k. A. <sup>u v</sup>
Glib	8,15 (1,26) n:202		k. A. (k. A.)		-0,72 (1,00) <sup>u</sup>	0,21; [-0,01; 0,42]
						n. s. <sup>v</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95 %-KI] p-Wert
Chou (2008) <i>SB-797620/004</i>		<b>28 W</b>				
Rosi	9,1 (1,3) n: 225 <sup>u</sup>	7,38 (1,41) n: 225 <sup>u</sup>			-1,75 (1,49 <sup>u</sup> )	-0,03; [-0,30; 0,24]
Glim	9,0 (1,3) n: 218 <sup>u</sup>	7,23 (1,34) n: 218 <sup>u</sup>			-1,72 (1,36 <sup>u</sup> )	p = 0,825 <sup>d</sup>
Rosi vs. Repaglinid						
Raskin (2004) <sup>p</sup>					[MW (SE)]	
Rosi	9,0 (k. A.) n: 55	8,5 (k. A.) n: 55			-0,56 (0,14)	-0,39; [-0,78; 0,003]
Repaglinid	9,3 (k. A.) n: 59	9,1 (k. A.) n: 59			-0,17 (0,14)	p = 0,052 <sup>d</sup>
<b>2-fach-Therapie</b>						
Rosi + SH vs. Plac + SH						
Rosenstock (2006) <i>49653/135</i>					[LSM (SE)]	
Rosi + Glip	7,72 (1,03) n: 115			k. A. (k. A.)	-0,65 (k. A.)	-0,79 [-1,04; -0,53 <sup>u</sup> ]
Glip	7,65 (0,99) n: 110			k. A. (k. A.)	0,13 (k. A.)	p < 0,001 <sup>y</sup>
Rosi + Met vs. Met (Titration)						
Leiter (2005) <sup>u</sup> <i>49653C/185</i>		<b>32 W</b>				
Rosi + Met	7,5 (0,9) n:144	7,0 (0,8)			-0,50 (0,7) <sup>y</sup>	-0,36; [-0,56; -0,15]
Met	7,5 (0,9) n:70	7,4 (1,1)			-0,14 (0,9) <sup>y</sup>	p < 0,001 <sup>y</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95 %-KI] p-Wert
Weissman (2005) <sup>zu</sup> 49653/284						
Rosi + Met	8,05 (1,22) n:322	7,23 (1,42) n: 322			–0,82 (1,18)	–0,19 [–0,35; –0,03]
Met	7,95 (1,21) n: 313	7,32 (1,16) n: 313			–0,63 (0,99)	p = k. A. <sup>aa</sup>
Bailey (2005) SB-712753/002						
Avandamet	7,4 (1,0) n: 278	7,1 (1,1) n: 278			–0,33 (0,87 <sup>u</sup> )	–0,22 [–0,36; –0,09]
Met	7,5 (1,0) n: 272	7,4 (1,1) n: 272			–0,13 (0,79 <sup>u</sup> )	p = 0,001 <sup>bb</sup>
Stewart (2006) SB-712753/003						
Avandamet	7,1 (0,6) n:246	<b>32 W</b> 6,7 (0,8) n:246			–0,51 (0,75 <sup>u</sup> )	–0,13; [–0,25; –0,01 <sup>u</sup> ]
Met	7,2 (0,6) n:263	6,8 (0,9) n:263			–0,38 (0,73 <sup>u</sup> )	p = 0,036 <sup>cc</sup>
Rosi + SH vs. Plac + SH (Titration)						
Baksi (2004) 49653/145						
Rosi + Glic	8,5 (1,50) n: 218	7,3 (k. A.) <sup>e</sup>			–1,2 (1,10 <sup>u</sup> )	–1,32 [–1,5; –1,1 <sup>u</sup> ]
Glic	8,6 (1,44) n: 233	8,7 (k. A.) <sup>e</sup>			0,1 (0,91 <sup>u</sup> )	p < 0,001 <sup>dd</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95 %-KI] p-Wert
Kerenyi (2004) 49653/162						
Rosi + Glib	7,9 (1,20 <sup>u</sup> ) n:160	6,99 <sup>e</sup>			-0,91 (0,99 <sup>u</sup> )	-0,81 [-1,00; -0,62 <sup>u</sup> ]
Glib	8,0 (1,18 <sup>u</sup> ) n: 154	7,96 <sup>e</sup>			-0,14 (0,92 <sup>u</sup> )	p < 0,001 <sup>f</sup>
Rosenstock (2008) 49653/325						
Rosi + Glim	8,2 (1,1) n: 180	7,47 (1,08) n:180 <sup>u</sup>			-0,68 (0,95 <sup>u</sup> )	-0,56 [-0,73; -0,38 <sup>u</sup> ]
Glim	8,0 (1,0) n: 181	7,93 (1,17) n:181 <sup>u</sup>			-0,08 (0,84 <sup>u</sup> )	p < 0,001 <sup>v</sup>
Rosi (+ SH) vs. Met (+ SH)						
Stocker (2007) <sup>b</sup>						
Rosi	8,48 (0,29) n:45	k. A. (k. A.) n:37			-1,08 (0,14) <sup>ee</sup>	k. A.; [k. A.]
Met	8,48 (0,23) n:47	k. A. (k. A.) n:38			-1,19 (0,13) <sup>ee</sup>	p = 0,41 <sup>ff</sup>
Rosi + Met vs. SH + Met						
Derosa (2005) <sup>b</sup>						
Rosi	8,0 (0,7) n: 48		6,8 (0,6) n: 48		-1,2 (k. A.) <sup>c</sup>	k. A.; [k. A.]
Glim	7,9 (0,6) n: 47		7,0 (0,7) n: 47		-0,9 (k. A.) <sup>c</sup>	p = n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95 %-KI] p-Wert
Ryan (2006) 49653/282	[MW (SE)]				[MW (SE)]	
Rosi	7,6 (0,1) n: 69	k. A. (k. A.)			-0,40 (0,13) <sup>u</sup>	0,43; [0,09; 0,77]
Glib	7,6 (0,1) n: 72	k. A. (k. A.)			-0,83 (0,11) <sup>u</sup>	p = 0,012 <sup>d</sup>
<b>Vergleich Rosi vs. Pio</b>						
<b>Monotherapie</b>						
Pio vs. Rosi						
Goldberg (2005) H6E-US-GLAI	[MW (SE)]				[MW (SE)]	
Pio	7,6 (0,1) n: 363	6,9 <sup>e</sup> (k. A.) n: 363			-0,7 (0,1)	k. A.; [k. A.]
Rosi	7,5 (0,1) n: 356	6,9 <sup>e</sup> (k. A.) n: 356			-0,6 (0,1)	p = 0,129 <sup>dd</sup>
Pio + SH vs. Rosi + SH						
Derosa (2004) <sup>b</sup>						
Pio	8,0 (0,8) n: 42		6,7 (0,9) n: 42		-1,3 (k. A.) <sup>c</sup>	k. A.; [k. A.]
Rosi	8,2 (0,7) n: 45		6,8 (0,8) n: 45		-1,4 (k. A.) <sup>c</sup>	p = n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 56 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – HbA1c %

Studie <sup>a</sup>	Studienbeginn [MW (SD); n]	24-26 W [MW (SD); n]	52 W [MW (SD); n]	104 W [MW (SD); n]	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn [MW(SD)]	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) [MWD; 95 %-KI] p-Wert
Pio + Met vs. Rosi + Met						
Derosa (2006) <sup>b</sup>						
Pio	8,2 (0,8) n: 48		6,8 (0,3) n:48		-1,4 (k. A.) <sup>c</sup>	k. A.; [k. A.]
Rosi	8,1 (0,9) n: 48		6,8 (0,5) n:48		-1,3 (k. A.) <sup>c</sup>	k. A.
[ANCOVA]: Analyse der Kovarianz [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [Ins]: Insulin [k. A.]: keine Angaben [KI]: Konfidenzintervall [LMS]: <i>least-squares means</i> ; Mittelwerte aus der Methode der kleinsten Quadrate [LOCF]: <i>last observation carried forward</i> [Met]: Metformin [MW]: Mittelwert [MWD]: Mittelwert der Differenz [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>standard deviation</i> , Standardabweichung [SE]: <i>standard error</i> , Standardfehler [SH]: Sulfonylharnstoff [W]: Woche						

<sup>a</sup> Angaben beruhen auf der Auswertung der ITT-Population mit LOCF (nach mindestens einmaliger Aufnahme der Studienmedikation, einem HbA1c-Basiswert und einem Wert unter der Therapie), sofern nicht anders angegeben.

<sup>b</sup> Es wurde eine *Complete-Case-Analyse* durchgeführt.

<sup>c</sup> Eigene Berechnung.

<sup>d</sup> Eigene Berechnung t-Test.

<sup>e</sup> Berechnet aus den angegebenen HbA1c-Werten zu Studienbeginn und den HbA1c-Änderungen.

<sup>f</sup> ANCOVA mit Behandlung, HbA1c-Basiswert und Zentrum als Einflussgrößen.

<sup>g</sup> ANCOVA mit Behandlung und HbA1c-Basiswert als Einflussgrößen. Laut Publikation lag die Nichtunterlegenheitsgrenze bei 0,2 %, womit Pioglitazon in dieser Studie die Nichtunterlegenheit erfüllt.

<sup>h</sup> Es ist unklar, ob eine LOCF-Auswertung vorgenommen wurde.

<sup>i</sup> Randomisierte Patienten: 1270 insgesamt. Die Patientenzahl in jeder Gruppe ist nicht spezifiziert.

<sup>j</sup> Fortsetzung der Charbonnel-Studie: 567 Patienten aus 98 Zentren, die im ersten Jahr an der Studie teilnahmen (entspricht ca. 45 % der Gesamtpopulation), wurden in die Nachfolgestudie aufgenommen (270 Patienten in der Pioglitazongruppe und 297 Patienten in der Gliclazidgruppe). Dargestellt sind nur Patienten, für die ein HbA1c-Wert am Beginn der Studie bzw. am Ende der Studie vorlag.

<sup>k</sup> Aus der Abbildung in der Publikation entnommen.

<sup>l</sup> *Complete-Case-Analyse*. ANCOVA mit Behandlung, Zeit, Behandlungs-Zeit Interaktion und dem HbA1c-Basiswert als Einflussgrößen.

<sup>m</sup> Varianzanalyse mit wiederholten Messungen und multiplen Vergleichen innerhalb und zwischen den Gruppen.

<sup>n</sup> ANCOVA mit Behandlung, Zentrum, HbA1c-Basiswert und Behandlungs-Zentrum Interaktion als Einflussgrößen.

<sup>o</sup> Es ist unklar, ob eine ITT-Analyse oder eine *Complete-Case*-Analyse durchgeführt wurde.

<sup>p</sup> Imputation fehlender Daten mittels IMI-Methode (*incremental mean imputation*).

<sup>q</sup> Varianzanalyse mit Adjustierung der HbA1c-Werte vor Behandlungsbeginn.

<sup>r</sup> ANCOVA mit Behandlung und HbA1c-Werte vor der Behandlung als Einflussgrößen.

<sup>s</sup> Zwischen den untersuchten Gruppen, inkl. der hier nicht berichteten Insulinmonotherapiegruppe (Varianzanalyse für wiederholte Messungen).

<sup>t</sup> ANCOVA mit Zentrum und HbA1c-Wert vor der Behandlung als Einflussgrößen.

<sup>u</sup> Angaben aus dem Studienregister der Firma GSK.

<sup>v</sup> ANCOVA mit Behandlung, Region und HbA1c-Wert vor der Behandlung als Einflussgrößen.

<sup>w</sup> ITT-Analyse mit Messwiederholungen.

<sup>x</sup> Analyse mit Messwiederholungen (*repeated measures analysis*) mit dem HbA1c-Wert vor der Behandlung, Ländergruppe, Behandlung, dem Geschlecht, der Zeit und der Behandlungs-Zeit Interaktion als Einflussgrößen.

<sup>y</sup> Analyse mit Messwiederholungen (*repeated measures analysis*) mit allen HbA1c-Werten während der Therapie zu allen gemessenen Zeitpunkten und dem HbA1c-Wert vor der Behandlung als Kovariate.

<sup>z</sup> ITT-Population ohne LOCF (mit HbA1c-Werten am Beginn und Ende der Studie).

<sup>aa</sup> ANCOVA mit Behandlung, Zentrum, HbA1c-Basiswert und vorherige Therapie als Einflussgrößen.

<sup>bb</sup> ANCOVA mit Behandlung, HbA1c-Wert vor der Behandlung, Land und Geschlecht als Einflussgrößen.

<sup>cc</sup> ANCOVA mit Behandlung, HbA1c-Wert vor der Behandlung, Land, vorherige Therapie, Geschlecht und Interaktion Geschlecht – vorherige Therapie als Einflussgrößen.

<sup>dd</sup> ANCOVA mit Behandlung, HbA1c-Wert vor der Behandlung und geografischer Region als Einflussgrößen.

<sup>ee</sup> Vermutlich SE, aber als SD in der Publikation angegeben.

<sup>ff</sup> T-test für unabhängige Gruppen.

Tabelle 57: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesamthypoglykämierate

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)] <sup>a</sup>	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)
<b>Studien mit Pioglitazon</b>			
<b>Monotherapie</b>			
Pio vs. Met			
Yamanouchi (2005)			
Pio	0 (0,0)	0 (0,0)	0
Met	0 (0,0)	0 (0,0)	0
Lawrence (2004)			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Met	k. A.	k. A.	k. A.
Pavo (2003) <i>H6E-MC-GLAE</i>			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Met	k. A.	k. A.	k. A.
Schernthaler (2004) <i>EC404</i>			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Met	k. A.	k. A.	k. A.
Pio vs. SH			
Charbonnel (2005) <i>EC405</i> (1. Jahr)			
Pio	22 (3,5)	k. A.	k. A.
Glic	63 (10,1)	k. A.	k. A.
	p = k. A. <sup>b</sup>		
Tan (2005) <i>EC405</i> (2. Jahr)			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Glic	k. A.	k. A.	k. A.
Lawrence (2004)			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Glic	k. A.	k. A.	k. A.
Perriello (2006) <i>PIOc/SU04/TIF</i>			
Pio	1 (0,7 <sup>c</sup> )	k. A.	k. A.
Glic	2 (1,5 <sup>c</sup> )	k. A.	k. A.
	p = 0,612 <sup>d</sup>		
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAC</i>			
Pio	4 (4)	k. A.	k. A.
Glib	32 (29)	k. A.	k. A.
	p < 0,001 <sup>e</sup>		

(Fortsetzung)



Tabelle 57 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesamthypoglykämierate

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)] <sup>a</sup>	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)
Watanabe (2005) <i>CCT901</i>			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Glib	k. A. <sup>f</sup>	k. A.	k. A.
Jain (2006) <i>01-00-TL-OPI-501</i>			
Pio	11 (4,4)	k. A.	24
Glib	61 (24,3) <sup>g</sup>	k. A.	176
	<b>p &lt; 0,001<sup>h</sup></b>		
Teramoto (2007)			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Glib	k. A. <sup>i</sup>	k. A.	k. A.
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAD</i>			
Pio	19 (15,7)	k. A.	k. A.
Glim	38 (30,9)	k. A.	k. A.
	<b>p = 0,024<sup>e</sup></b>		
Yamanouchi (2005)			
Pio	0 (0,0)	0 (0,0)	0
Glim	1 (2,7) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.
	<b>p = 0,493<sup>d</sup></b>		
Pio vs. Repaglinid			
Jovanovic (2004)			
Pio	2 (3) <sup>j</sup>	0,009 <sup>k</sup>	k. A.
Repaglinid	5 (8) <sup>j</sup>	0,020 <sup>k</sup>	k. A.
	<b>p = 0,273<sup>d</sup></b>		
Pio vs. Acarbose			
Göke (2002 + 2004) <i>ATS K001/EC 501</i>			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Acarbose	k. A.	k. A.	k. A.
<b>2-fach-Therapie</b>			
Pio + SH vs. Met + SH			
Hanefeld (2004) & Seufert (2008) <i>H6E-MC-GLAP (EC409)</i>			
Pio	36 (11,3)	k. A.	k. A.
Met	50 (15,6)	k. A.	k. A.
	<b>p = 0,108<sup>h</sup></b>		

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesamthypoglykämierate

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)] <sup>a</sup>	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)
<b>Kombination mit Insulin</b>			
Pio + Insulin vs. Met + Insulin			
Jacob (2007)			
Pio	k. A. <sup>l</sup>	k. A.	17
Met	k. A. <sup>l</sup>	k. A.	23
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>			
Pio vs. Glim (mit/ohne Met oder Insulin)			
Mazzone (2006) <i>01-02-TL-OPI-518 (CHICAGO)</i>			
Pio	45 (19,6) <sup>m</sup>	k. A.	k. A.
Glim	53 (23,2) <sup>n</sup>	k. A.	k. A.
	p = 0,337 <sup>h</sup>		
<b>Studien mit Rosi</b>			
<b>Monotherapie</b>			
Rosi vs. Kontrolle			
Leiter (2005) <i>49653C/185</i>			
Rosi	k. A. <sup>o</sup>	k. A.	k. A.
Kontrolle	k. A. <sup>o</sup>	k. A.	k. A.
Rosi vs. Met			
Khan (2006) <i>49653/048 (ADOPT)</i>			
Rosi	142 (9,8) <sup>p</sup>	2,9 <sup>q</sup>	k. A.
Met	168 (11,6) <sup>p</sup>	3,4 <sup>q</sup>	k. A.
	p = 0,115 <sup>h</sup>		
Hällsten (2002)			
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.
Met	k. A.	k. A.	k. A.
Rosenstock (2006) <i>SB-712753/007</i>			
Rosi	5 <sup>c</sup> (8) <sup>f</sup>	k. A.	k. A.
Met	6 <sup>c</sup> (9) <sup>s</sup>	k. A.	k. A.
	p = 0,718 <sup>h</sup>		
Rosi vs. SH			
John Sutton (2002) & Bakris (2003) <i>49653/080</i>			
Rosi	2 <sup>c</sup> (1,9)	k. A.	k. A.
Glib	7 (7,1) <sup>t</sup>	k. A.	k. A.
	p = 0,095 <sup>d</sup>		

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesamthypoglykämierate

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)] <sup>a</sup>	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)
Smith (2004) & Hanefeld (2007) 49653/020			
Rosi 4 mg	1 (0,5)	k. A.	k. A.
Rosi 8 mg	3 (1,6) <sup>u</sup>	k. A.	k. A.
Glib	25 (12,1) <sup>v</sup>	k. A.	k. A.
	Rosi 4+8 mg vs. Glib <b>p &lt; 0,001</b>		
Khan (2006) 49653/048 (ADOPT)			
Rosi	142 (9,8) <sup>p</sup>	2,9 <sup>q</sup>	k. A.
Glib	557 (38,7) <sup>w</sup>	13,1 <sup>q</sup>	k.A
	<b>p &lt; 0,001<sup>h</sup></b>		
Chou (2008) SB-797620/004			
Rosi	12 (5,2) <sup>x</sup>	k. A.	18
Glim	48 (21,6) <sup>y</sup>	k. A.	128
	<b>p &lt; 0,001<sup>h</sup></b>		
Rosi vs. Repaglinid			
Raskin (2004)			
Rosi	1 (2) <sup>z</sup>	0,004 <sup>k</sup>	k. A.
Repaglinid	4 (6) <sup>z</sup>	0,027 <sup>k</sup>	k. A.
	<b>p = 0,365<sup>d</sup></b>		
<b>2-fach-Therapie</b>			
Rosi + SH vs. Plac + SH			
Rosenstock (2006) 49653/135 (RESULT)			
Rosi + Glip	37 <sup>aa</sup> (31,9) <sup>bb</sup>	k. A.	k. A.
Glip	30 <sup>aa</sup> (27,0)	k. A.	k. A.
	<b>p = 0,421<sup>h</sup></b>		
Rosi + Met vs. Met (Titration)			
Leiter (2005) 49653C/185			
Rosi + Met	k. A. <sup>o</sup>	k. A.	k. A.
Met	k. A. <sup>o</sup>	k. A.	k. A.
Weissman (2005) 49653/284			
Rosi + Met	4 (1,1) <sup>cc</sup>	k. A.	k. A.
Met	4 (1,0) <sup>cc</sup>	k. A.	k. A.
	<b>p = 1<sup>d</sup></b>		

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesamthypoglykämierate

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)] <sup>a</sup>	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)
Bailey (2005) <i>SB-712753/002</i>			
Avandamet	3 (1,0) <sup>dd</sup>	k. A.	k. A.
Met	1 (0,4) <sup>dd</sup>	k. A.	k. A.
	$p = 0,624^d$		
Stewart (2006) <i>SB-712753/003</i>			
Avandamet	17 (7) <sup>ee</sup>	k. A.	k. A.
Met	10 (4) <sup>ff</sup>	k. A.	k. A.
	$p = 0,117^h$		
Rosi + SH vs. Plac + SH (Titration)			
Baksi (2004) <i>49653/145</i>			
Rosi + SH	14 (6) <sup>gg</sup>	k. A.	k. A.
SH	5 (2) <sup>hh</sup>	k. A.	k. A.
	$p = 0,027^h$		
Kerenyi (2004) <i>49653/162</i>			
Rosi + Glib	31 (18,5) <sup>ii</sup>	k. A.	k. A.
Glib	7 (4,1)	k. A.	k. A.
	$p < 0,001^h$		
Rosenstock (2008) <i>49653/325</i>			
Rosi + Glim	41 (20,9)	k. A.	k. A.
Glim	26 (13,3) <sup>jj</sup>	k. A.	k. A.
	$p = 0,047^h$		
Rosi (+ SH) vs. Met (+ SH)			
Stocker (2007)			
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.
Met	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi + Met vs. SH + Met			
Derosa (2005/2006)			
Rosi	3 (6,3) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.
Glim	4 (8,5) <sup>c</sup>	k. A.	k. A.
	$p = 0,715^d$		
Ryan (2006) <i>49653/282</i>			
Rosi	2 (2,9)	k. A.	k. A.
Glib	10 (13,3)	k. A.	k. A.
	$p = 0,022^h$		

(Fortsetzung)

Tabelle 57 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesamthypoglykämierate

Studie	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)] <sup>a</sup>	Ereignisse / Patient / Jahr (n)	Ereignisse insgesamt (n)
<b>Vergleich Rosi vs. Pio</b>			
<b>Monotherapie</b>			
Pio vs. Rosi			
Goldberg (2005) H6E-US-GLAI			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.
	p = n. s.		
Pio + SH vs. Rosi + SH			
Derosa (2004)			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.
Pio + Met vs. Rosi + Met			
Derosa (2006)			
Pio	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.
[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [Ins]: Insulin [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff			

<sup>a</sup> Angaben beziehen sich, wenn nicht anders aufgeführt, auf die *Safety*-Population.

<sup>b</sup> Der p-Wert konnte nicht berechnet werden, da die Größe der Studienarme in der Publikation nicht angegeben ist.

<sup>c</sup> Eigene Berechnung.

<sup>d</sup> Eigene Berechnung mittels Fischers exakter Test.

<sup>e</sup> Fischers exakter Test.

<sup>f</sup> 1 Patient brach die Studie wegen Hypoglykämien ab.

<sup>g</sup> 9 Patienten (3,6 %) unter Glibenclamid brachen die Studie wegen wiederkehrender Hypoglykämien ( $\geq 2$ ) ab.

<sup>h</sup> Eigene Berechnung Chi<sup>2</sup>-Test.

<sup>i</sup> Es wird nur erwähnt, dass Hypoglykämien häufiger in der Glibenclamidgruppe auftreten.

<sup>j</sup> Alle Ereignisse wurden als „minor“ bezeichnet (Blutzuckerwerte < 50 mg/dL). Es wurden auch Prozentangaben für hypoglykämische Symptome angeführt (Symptome oder Blutzuckerwerte im Durchschnitt 59 mg/dL für Pioglitazon und 70 mg/dL für Repaglinid): 7 % für Pioglitazon und 13 % für Repaglinid.

<sup>k</sup> Ereignisse pro Patient pro Monat.

<sup>l</sup> Es wurden keine schweren Hypoglykämien festgestellt.

<sup>m</sup> 1 Patient brach die Studie aufgrund von Hypoglykämien in der Pioglitazongruppe ab.

<sup>n</sup> 2 Patienten brachen die Studien aufgrund von Hypoglykämien in der Glimepiridgruppe ab.

<sup>o</sup> Ereignisrate < 2 %.

<sup>p</sup> Bei einem Teilnehmer wurde das Ereignis als schwerwiegend bezeichnet (0,1 %).

<sup>q</sup> Rate pro 100 Patientenjahre. Angaben aus dem Studienregister von GSK.

<sup>r</sup> Werte für hypoglykämische Symptome mit leichter oder mittelstarker Intensität (keine schwerwiegenden Ereignisse). Keine Intervention oder Gabe von süßen Getränken oder Süßigkeiten. Ungefähr 51% der Patienten mit Symptomen hatten eine Blutglukosemessung durchgeführt, für keinen Patienten in der Rosiglitazongruppe wurden die Symptome biochemisch bestätigt ( $\leq 50$  mg/dL Blutzucker).

<sup>s</sup> Werte für hypoglykämische Symptome mit leichter oder mittelstarker Intensität (keine schwerwiegenden Ereignisse). Keine Intervention oder Gabe von süßen Getränken oder Süßigkeiten. Ungefähr 51% der Patienten mit Symptomen hatten eine Blutglukosemessung durchgeführt, für 2 (1,3 %) Patienten in der Metformingruppe wurden die Symptome biochemisch bestätigt. Ein Patient in der Metformingruppe brach wegen einer Hypoglykämie die Studie ab.

<sup>t</sup> 3 Patienten mit korrigierendem Eingriff (nicht näher definiert).

<sup>u</sup> 1 Studienabbruch wegen hypoglykämischer Symptome (keine Blutzuckermessung).

<sup>v</sup> In der Glibenclamidgruppe wurden 2 schwere und 1 schwerwiegende Hypoglykämie registriert (Hospitalisierung). 6 Patienten brachen die Studie ab und 7 Patienten unterbrachen zeitweilig die Glibenclamidmedikation oder reduzierten die Dosierung.

<sup>w</sup> 8 der Hypoglykämien wurden als schwerwiegend eingestuft (0,6 %)  $p = 0,021$  (Rosiglitazon vs. Glibenclamid). Fischers exakter Test (eigene Berechnung).

<sup>x</sup> Symptomatische Hypoglykämien. 1 Hypoglykämie (0,4 %) mit einem BZ-Wert  $< 50$  mg/dL und 8 Hypoglykämien (3,5 %) mit einem BZ-Wert von  $\geq 50$  mg/dL. Es wurden keine schwerwiegenden Hypoglykämien oder Studienabbrüche aufgrund einer Hypoglykämie registriert.

<sup>y</sup> Symptomatische Hypoglykämien. 9 Hypoglykämien (4,1 %) mit einem BZ-Wert  $< 50$  mg/dL ( $p = 0,009$  vs. Rosi; Fischers exakter Test eigene Berechnung des IQWiG) und 34 Hypoglykämien (15,3 %) mit einem BZ-Wert von  $\geq 50$  mg/dL ( $p < 0,001$  vs. Rosi;  $\chi^2$ -Test eigene Berechnung des IQWiG). Es wurden keine schwerwiegenden Hypoglykämien oder Studienabbrüche aufgrund einer Hypoglykämie registriert.

<sup>z</sup> Die hypoglykämischen Ereignisse wurden als „minor“ eingestuft (Blutzucker  $< 2,8$  mmol/L). Es wurden keine „major“-Ereignisse (Notfallhilfe) berichtet.

<sup>aa</sup> Angaben aus dem Studienregister der Firma GSK.

<sup>bb</sup> 1 SUE in der Kombinationstherapie.

<sup>cc</sup> Leichte oder mittelstarke Hypoglykämien ohne korrigierenden Eingriff.

<sup>dd</sup> Keine schweren Hypoglykämien und keine Studienabbrüche infolge der Hypoglykämien (ohne biochemische Bestätigung).

<sup>ee</sup> 1 Hypoglykämie mit schwerer Intensität. Alle Hypoglykämien konnten schnell behoben werden und führten nicht zum Studienabbruch (keine schwerwiegenden Hypoglykämien). Bei 3 Hypoglykämien wurde eine Blutzuckermessung durchgeführt, die Werte waren dabei  $> 2,8$  mmol/L.

<sup>ff</sup> Alle Hypoglykämien konnten schnell behoben werden und führten nicht zum Studienabbruch (keine schwerwiegenden Hypoglykämien).

<sup>gg</sup> 2 Patienten (1 %) berichteten über schwere Hypoglykämien (Behinderung der täglichen Tätigkeit). Diese Fälle wurden nicht biochemisch bestätigt. 1 Patient (0,4 %) in der Rosiglitazon/Sulfonylharnstoffgruppe brach die Studie wegen einer Hypoglykämie ab.

<sup>hh</sup> 1 Patient (0,4 %) berichtete über schwere Hypoglykämien (Behinderung der täglichen Tätigkeit). Dieser Fall wurde nicht biochemisch bestätigt.

<sup>ii</sup> 1 SUE in der Kombinationstherapie. 6 Patienten brachen die Studie wegen Hypoglykämien in der Kombinationsgruppe ab.

<sup>jj</sup> 1 SUE, das zum Abbruch der Studie führte.

Tabelle 58: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gemeinsame Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien (nur Studien mit Daten zu mindestens HbA1c oder Hypoglykämien)

Therapieschema	Studien	Blutzucker- senkung	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien (Ereignisse)	Hypoglykämien (Ereignisse)	Gesamt- beurteilung
<b>Pioglitazon</b>					
Pio vs. Met Monotherapie	Yamanouchi (2005) Lawrence (2004) Pavo (2003) <i>H6E-MC-GLAE</i> Schernthaler (2004) <i>EC 404</i>	Pio ~ Met	–	–	?
Pio + SH vs. Met + SH 2-fach-Therapie	Hanefeld (2004) & Seufert (2008) <i>H6E-MC-GLAP</i>	Pio ~ Met	–	Pio ~ Met	↔
Pio vs. SH Monotherapie	Yamanouchi (2005) Charbonnel (2005) <i>EC 405</i> Periello (2006) <i>PIOc/SU04/TIF</i> Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAC</i> Jain (2006) <i>01-00-TL-OPI-501</i> Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAD</i>	Pio ~ SH	–	Pio < SH	<b>Pio+</b>
Pio vs. Glim mit/ohne Met oder Ins	Mazzone (2006) <i>01-02-TL-OPI-518</i>	Pio ~ Glim	–	Pio ~ Glim	↔
Pio vs. Repaglinid Monotherapie	Jovanovic (2004)	Pio ~ Rep	keine	(Pio ~ Rep)	?
Pio vs. Acarbose Monotherapie	Göke (2002/2004) <i>ATS K001/EC 501</i>	Pio > Aca	–	–	?
Pio vs. Met Kombination mit Insulin	Jacob (2007)	Pio ~ Met	(Pio ~ Met)	k. A.	?
<b>Rosiglitazon</b>					
Rosi + SH vs. Plac + SH 2-fach-Therapie	Rosenstock (2006) <i>49653/135</i>	Rosi > SH	(Rosi ~ SH)	Rosi > SH	↔

(Fortsetzung)

Tabelle 58 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gemeinsame Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien (nur Studien mit Daten zu mindestens HbA1c oder Hypoglykämien)

Therapieschema	Studien	Blutzucker-senkung	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien (Ereignisse)	Hypoglykämien (Ereignisse)	Gesamt-beurteilung
Rosi vs. K Monotherapie	Leiter (2005) 49653C/185	Rosi > K	–	–	?
Rosi vs. Met Monotherapie	Khan (2006) 49653/048 Rosenstock (2006) SB-712753/007	Rosi ~ Met	(Rosi ~ Met)	Rosi ~ Met	↔
Rosi + Met vs. Met (höhere Dosierung von Met in der Monotherapiegruppe als in der Kombinationsgruppe möglich) 2-fach-Therapie	Weissman (2005) 49653/284 Bailey (2005) SB-712753/002 Stewart (2006) SB-712753/003	Rosi ~ Met	(Rosi ~ Met)	Rosi ~ Met	↔
Rosi (+ SH) vs. Met (+ SH) 2-fach-Therapie	Stocker (2007)	Rosi ~ Met	–	–	?
Rosi vs. SH Monotherapie	Khan (2006) 49653/048 Smith (2004) 49653/020 John Sutton (2002) 49653/080 Chou (2008) SB-797620/004	Rosi > SH  Rosi ~ SH	Rosi < SH	Rosi < SH	<b>Rosi+</b>
Rosi + SH vs. Plac + SH (höhere Dosierung von SH in der Monotherapiegruppe als in der Kombinationsgruppe möglich) 2-fach-Therapie	Baksi (2004) 49653/145 Kerenyi (2004) 49653/162 Rosenstock (2008) 49653/325	Rosi > SH	(Rosi ~ SH)	Rosi > SH	↔
Rosi + Met vs. SH + Met 2-fach-Therapie	Derosa (2005) Ryan (2006) 49653/282	Rosi ~ SH Rosi < SH	–	Rosi ~ SH Rosi < SH	↔

(Fortsetzung)



Tabelle 58 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gemeinsame Betrachtung von langfristiger Blutzuckersenkung und Hypoglykämien (nur Studien mit Daten zu mindestens HbA1c oder Hypoglykämien)

Therapieschema	Studien	Blutzucker-senkung	Schwere / schwerwiegende Hypoglykämien (Ereignisse)	Hypoglykämien (Ereignisse)	Gesamt-beurteilung
Rosi vs. Repaglinid Monotherapie	Raskin (2004)	Rosi ~ Rep	keine	(Rosi ~ Rep)	?
<b>Pioglitazon vs. Rosiglitazon</b>					
Pio vs. Rosi Monotherapie	Goldberg (2005) <i>H6E-US-GLAI</i>	Pio ~ Rosi	–	(Pio ~ Rosi)	?
Pio + SH vs. Rosi + SH 2-fach-Therapie	Derosa (2004)	Pio ~ Rosi	–	–	?
–: Keine Daten vorhanden Pio/Rosi ~ Komparator: Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Pio/Rosi ~ Komparator): Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei sehr unpräziser Schätzung (geringe Patientenzahl und / oder geringe Ereignisraten) Pio/Rosi > oder < Komparator: statistisch signifikanter Unterschied ↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen (Pio+): Hinweis auf einen Vorteil von Pioglitazon Pio/Rosi+: Beleg eines Vorteils für Pioglitazon bzw. Rosiglitazon ?: Ergebnisse unklar aufgrund unzureichender Datenlage: 1. Studie nicht angelegt, um Ergebnisse zu der entsprechenden Zielgröße zu ermitteln, daher zu geringe Ereignisraten, 2. unzureichende Auswertung/Darstellung der Studienergebnisse, 3. inkonsistente Studienergebnisse [Aca]: Acarbose [Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Ins]: Insulin [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rep]: Repaglinid [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff					

### ***Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen***

In Tabelle 59 wurden die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen, die Rate der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und die Rate der Studienabbrecher zusammengefasst. Über die Betrachtung der Einzelstudien hinaus wurden folgende Meta-Analysen durchgeführt:

#### **a.) Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff in der Monotherapie**

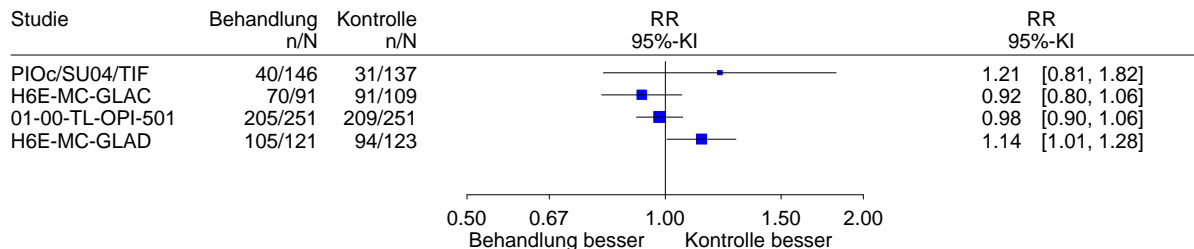
Berücksichtigt wurden hierbei die Ergebnisse aus 4 Studien: Periello 2006 (PIOc/SU04/TIF), Tan 2004 (H6E-MC-GLAC), Jain 2006 (01-00-TL-OPI-501) und Tan 2004 (H6E-MC-GLAD) mit 52 bis 56 Wochen Studiendauer. Die Publikation von Teramoto 2007 wurde aufgrund der kürzeren Studiendauer (24 Wochen) nicht berücksichtigt. Die Meta-Analyse zeigt eine hohe Heterogenität zwischen den Studien, wobei die Effektschätzer teilweise

zugunsten und teilweise zuungunsten von Pioglitazon ausfallen (Abbildung 20). Ein Nach- oder Vorteil einer der beiden Therapieoptionen blieb somit unklar.

Meta-Analyse: Pioglitazone vs. SH

UEs

Distanzmaß: RR



Heterogenität:  $Q=6.69$ ,  $df=3$  ( $p=0.083$ ),  $I^2=55.1\%$

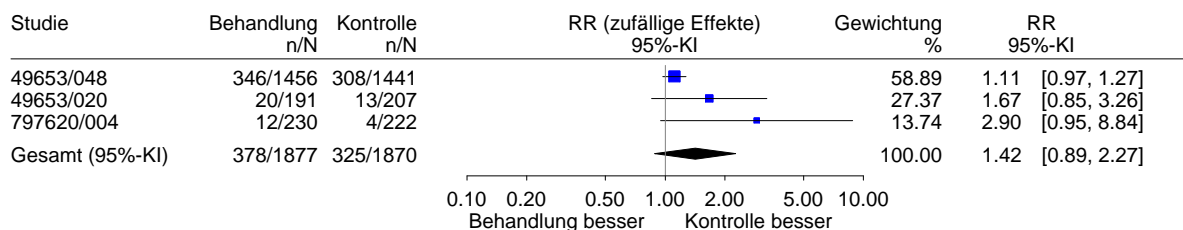
Abbildung 20: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse in der Monotherapie mit Pioglitazon vs. Sulfonharnstoff

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko; SH: Sulfonharnstoff

#### b.) Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse unter Rosiglitazon vs. Sulfonharnstoff in der Monotherapie

In der Meta-Analyse zur Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich für das relative Risiko eine mittelmäßige Heterogenität der 3 eingeschlossenen Studien (49653/048, 49653/020 und SB-797620/004) (Abbildung 21). Wurde als Effektmaß die Risikodifferenz ausgewählt, waren die Studien homogen und es zeigte sich eine statistisch signifikant höhere Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignissen unter einer Rosiglitazonmonotherapie bei einer Dosierung von 8 mg/Tag (Abbildung 22). Somit ergab sich ein Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonharnstoff für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse.

Meta-Analyse: Rosiglitazone vs. SH  
 Patienten mit SUE  
 Distanzmaß: RR

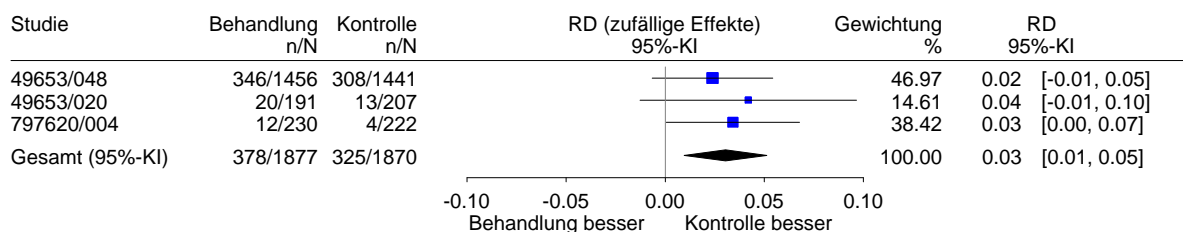


Heterogenität:  $Q=4.06$ ,  $df=2$  ( $p=0.131$ ),  $I^2=50.8\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=1.46 ( $p=0.146$ ),  $\tau^2=0.093$

Abbildung 21: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Monotherapie mit Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff (relatives Risiko)

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko; SH: Sulfonylharnstoff

Meta-Analyse: Rosiglitazone vs. SH  
 Patienten mit SUE  
 Distanzmaß: RD



Heterogenität:  $Q=0.5$ ,  $df=2$  ( $p=0.780$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=2.86 ( $p=0.004$ ),  $\tau^2=0.000$

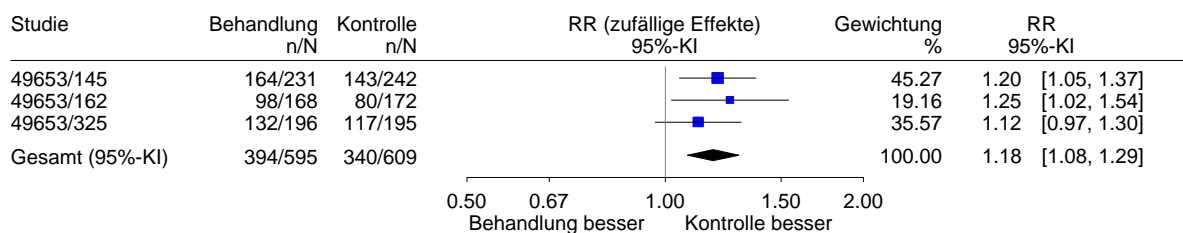
Abbildung 22: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse in der Monotherapie mit Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff (Risikodifferenz)

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RD: Risikodifferenz; SH: Sulfonylharnstoff

### c.) Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff (Titration)

Für die Studien von Baksi 2004 (49653/145), Kerenyi 2004 (49653/162) und Rosenstock 2008 (49653/325) zeigte die Meta-Analyse eine statistisch signifikant höhere Rate an unerwünschter Ereignisse unter Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Sulfonylharnstofftitration (Abbildung 23). Somit ergab sich ein Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie bezüglich unerwünschter Ereignisse.

Meta-Analyse: Rosiglitazone + SH vs. Placebo + SH  
 Patienten mit UE  
 Distanzmaß: RR



Heterogenität:  $Q=0.84$ ,  $df=2$  ( $p=0.658$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=3.66 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

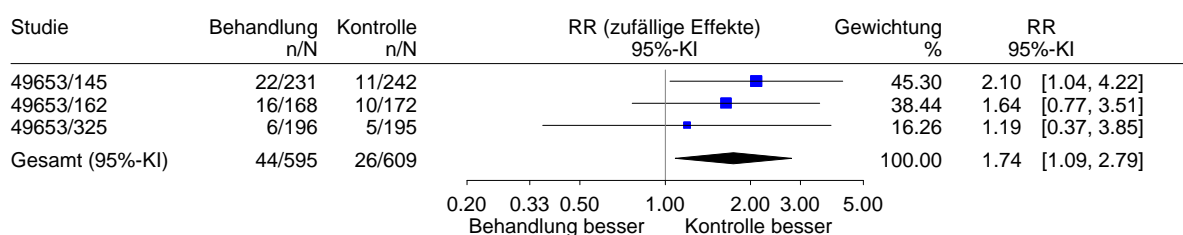
Abbildung 23: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse unter Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff (Titration)

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko

#### d.) Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter Rosiglitazon/Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff (Titration)

Berücksichtigt wurden hierbei die Ergebnisse aus den Publikationen von Baksi 2004 (49653/145), Kerenyi 2004 (49653/162) und Rosenstock 2008 (49653/325). Die Meta-Analyse zeigte eine statistisch signifikant höhere Rate von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse unter Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff im Vergleich zur Sulfonylharnstofftitration (Abbildung 24). Somit ergab sich ein Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie bezüglich Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

Meta-Analyse: Rosiglitazone + SH vs. Placebo + SH  
 Abbrüche wegen UE  
 Distanzmaß: RR



Heterogenität:  $Q=0.69$ ,  $df=2$  ( $p=0.707$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=2.3 ( $p=0.021$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 24: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse unter Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff (Titration)

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Studienabbrüche aufgrund eines unerwünschten Ereignisses; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko

Die Gesamtbewertung aller Daten zu unerwünschten Ereignissen erfolgt in Tabelle 67 bis Tabelle 69.

Tabelle 59: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
<b>Studien mit Pioglitazon</b>			
<b>Monotherapie</b>			
Pio vs. Met			
Yamanouchi (2005)			
Pio	k. A.	k. A.	2 (5,3 <sup>a</sup> )
Met	k. A.	k. A.	0 (0,0)
			p = 0,240 <sup>b</sup>
Lawrence (2004)			
Pio	k. A.	k. A.	1 (4,8 <sup>a</sup> )
Met	k. A.	k. A.	1 (4,8 <sup>a</sup> )
Pavo (2003) <i>H6E-MC-GLAE</i>			
Pio	k. A. (51,4); k. A.	k. A.	2 (1,9 <sup>c</sup> )
Met	k. A. (47,0); k. A. p = 0,577	k. A.	0 (0,0)
			p = 0,498 <sup>b</sup>
Schernthaner (2004) <i>EC404</i>			
Pio	316 (52,9 <sup>d</sup> ); k. A.	k. A.	42 (7)
Met	346 (57,9 <sup>d</sup> ); k. A. p = 0,081 <sup>e</sup>	k. A.	39 (6)
			p = 0,730 <sup>e</sup>
Pio vs. SH			
Charbonnel (2005) <sup>f</sup> <i>EC405 (1. Jahr)</i>			
Pio	k. A. (75); k. A.	k. A.	k. A.
Glic	k. A. (71); k. A.	k. A.	k. A.
Tan (2005) <i>EC405 (2. Jahr)</i>			
Pio	k. A.	k. A.	33 (12,2)
Glic	k. A.	k. A.	25 (8,4)
			p = 0,135 <sup>e</sup>
Lawrence (2004)			
Pio	k. A.	k. A.	1 (4,8 <sup>a</sup> )
Glic	k. A.	k. A.	2 (9,1 <sup>a</sup> )
			p = 1 <sup>b</sup>
Perriello (2006) <i>PIOc/SU04/TIF</i>			
Pio	40 (27,4); 62	k. A.	7 (4,8)
Glic	31 (22,6); 50 p = 0,435 <sup>e</sup>	k. A.	11 (8,0)
			p = 0,265 <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAC</i>			
Pio	70 (77); k. A.	7 (7,7 <sup>d</sup> ); k. A.	6 (6,6 <sup>c</sup> )
Glib	91 (84); k. A. p = 0,243 <sup>e</sup>	8 (7,3 <sup>d</sup> ); k. A. p = 0,925 <sup>e</sup>	10 (9,2 <sup>c</sup> ) p = 0,503 <sup>e</sup>
Watanabe (2005) <i>CCT901</i>			
Pio	k. A.	k. A.	2 (13,3 <sup>a</sup> )
Glib	k. A.	k. A.	1 (6,7 <sup>a</sup> ) p = 1 <sup>b</sup>
Jain (2006) <i>01-00-TL-OPI-501</i>			
Pio	205 (81,7); k. A.	23 (9,2); k. A.	14 (5,6)
Glib	209 (83,3); k. A. p = 0,639 <sup>e</sup>	22 (8,8); k. A. p = 0,876 <sup>e</sup>	25 (10,0) p = 0,067
Teramoto (2007)			
Pio	30 <sup>s</sup> (65,2); k. A.	k. A.	1 (2,2 <sup>c</sup> )
Glib	32 <sup>s</sup> (69,6); k. A. p = 0,656 <sup>e</sup>	k. A.	3 (6,5 <sup>c</sup> ) p = 0,617 <sup>b</sup>
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAD</i>			
Pio	105 (86,8); k. A.	8 (6,6 <sup>d</sup> ); k. A.	5 (4,1 <sup>c</sup> )
Glim	94 (76,4) k. A. <b>p = 0,037<sup>c</sup></b>	5 (4,1 <sup>d</sup> ); k. A. p = 0,378 <sup>e</sup>	3 (2,4 <sup>c</sup> ) p = 0,498 <sup>b</sup>
Yamanouchi (2005)			
Pio	k. A.	k. A.	2 (5,2 <sup>a</sup> )
Glim	k. A.	k. A.	0 (0,0) p = 0,240 <sup>b</sup>
Pio vs. Repaglinid			
Jovanovic (2004)			
Pio	k. A.	k. A.	1 (1,6)
Repaglinid	k. A.	k. A.	3 (4,9) p = 0,365 <sup>b</sup>
Pio vs. Acarbose			
Göke (2002 + 2004) <i>ATS K001/EC 501</i>			
Pio	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	1 (0,8)
Acarbose	k. A. <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	5 (3,7) p = 0,214 <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
<b>2-fach-Therapie</b>			
Pio + SH vs. Met + SH			
Hanefeld (2004) & Seufert (2008) <i>H6E-MC-GLAP (EC409)</i>			
Pio	217 (68,0); k. A.	<b>nur 52 W</b> 31 <sup>i</sup> (9,7); k. A.	26 <sup>j</sup> (8)
Met	224 (70,0); k. A. p = 0,589 <sup>e</sup>	21 <sup>i</sup> (6,6); k. A. p = 0,145 <sup>e</sup>	32 <sup>j</sup> (10) p = 0,416 <sup>e</sup>
<b>Kombination mit Insulin</b>			
Pio + Insulin vs. Met + Insulin			
Jakob (2006)			
Pio	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Met	k. A.	k. A.	2 (11,1) <sup>c</sup> p = 0,486 <sup>b</sup>
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>			
Pio vs. Glim (mit/ohne Met oder Insulin)			
Mazzone (2006) <i>01-02-TL-OPI-518</i>			
Pio	206 (89,6); k. A.	25 (10,9); k. A.	26 (11,3)
Glim	203 (89,0); k. A. p = 0,854 <sup>e</sup>	30 (13,2); k. A. p = 0,451 <sup>e</sup>	19 (8,3) p = 0,286 <sup>e</sup>
<b>Studien mit Rosi</b>			
<b>Monotherapie</b>			
Rosi vs. Kontrolle			
Leiter (2005) <i>BRL 49653C/185</i>			
Rosi N: 405	184 <sup>k</sup> (45); k. A.	15 (4); k. A.	21 (5,2 <sup>c</sup> )
Kontrolle N: 64	23 <sup>k</sup> (36); k. A. p = 0,155 <sup>e</sup>	3 (5); k. A. p = 0,703 <sup>e</sup>	1 (1,6 <sup>c</sup> ) p = 0,203 <sup>e</sup>
Rosi vs. Met			
Khan (2006) <i>49653/048 (ADOPT)</i>			
Rosi	1338 (91,9); k. A.	346 (23,8); k. A.	169 (11,6 <sup>a</sup> )
Met	1341 (92,2); k. A. p = 0,740 <sup>e</sup>	331 (22,8); k. A. p = 0,524 <sup>e</sup>	178 (12,2 <sup>a</sup> ) p = 0,597 <sup>e</sup>

(Fortsetzung)



Tabelle 59 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
Hällsten (2002)			
Rosi	k. A.	k. A.	0 (0,0)
Met	k. A.	k. A.	1 (6,25 <sup>a</sup> ) p = 1 <sup>b</sup>
Rosenstock (2006) <i>SB-712753/007</i>			
Rosi	125 (79) <sup>k</sup> ; k. A.	5 <sup>k</sup> (3); k. A.	5 (3)
Met	113 (73) <sup>k</sup> ; k. A. p = 0,278 <sup>e</sup>	5 <sup>k</sup> (3); k. A. p = 0,959 <sup>e</sup>	3 (2) p = 0,723 <sup>b</sup>
Rosi vs. SH			
John Sutton (2002) & Bakris (2003) <i>49653/080</i>			
Rosi	k. A.	k. A.	8 (8)
Glib	k. A.	k. A.	4 (4) p = 0,270 <sup>e</sup>
Khan (2006) <i>49653/048 (ADOPT)</i>			
Rosi	1338 (91,9); k. A.	346 (23,8); k. A.	169 (11,6)
Glib	1321 (91,7); k. A. p = 0,827 <sup>e</sup>	308 (21,4); k. A. p = 0,124 <sup>e</sup>	215 (14,9) <b>p = 0,009<sup>e</sup></b>
Smith (2004) & Hanefeld (2007) <i>49653/020</i>			
Rosi 4 mg/d	150 (75,0); k. A.	19 (9,5) <sup>k</sup> ; k. A.	12 (6,0)
Rosi 8 mg/d	144 (75,4); k. A.	20 (10,5) <sup>k</sup> ; k. A.	9 (4,7)
Glib	144 (69,6); k. A.	13 (6,3) <sup>k</sup> ; k. A.	13 (6,3)
	Rosi 4+8 mg vs. Glib p = 0,221 <sup>e</sup> p = 0,194 <sup>e</sup>	Rosi 4+8 mg vs. Glib p = 0,228 <sup>e</sup> p = 0,130 <sup>e</sup>	Rosi 4+8 mg vs. Glib p = 0,906 <sup>e</sup> p = 0,494 <sup>e</sup>
Chou (2008) <i>SB-797620/004</i>			
Rosi	116 (50,4) <sup>k</sup> ; k. A.	12 (5,2) <sup>k</sup>	10 (4,3) <sup>k</sup>
Glim	103 (46,4) <sup>k</sup> ; k. A. p = 0,390 <sup>e</sup>	4 (1,8) <sup>k</sup> <b>p = 0,049<sup>e</sup></b>	6 (2,7) <sup>k</sup> p = 0,344 <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
Rosi vs. Repaglinid			
Raskin (2004)			
Rosi	k. A.	k. A.	6 (9,7)
Repaglinid	k. A.	k. A.	4 (6,3)
			p = 0,530 <sup>b</sup>
<b>2-fach-Therapie</b>			
Rosi + SH vs. Plac + SH			
Rosenstock (2006) & Herman (2005) 49653/135 (RESULT)			
Rosi + Glip	111 (95,7); k. A. <sup>k</sup>	20 (17,2) <sup>kl</sup> ; k. A.	11 (9,5) <sup>n</sup>
Glip	104 (93,7); k. A. <sup>k</sup>	29 (26,1) <sup>km</sup> ; k. A.	8 (7,2)
	p = 0,502 <sup>e</sup>	p = 0,104 <sup>e</sup>	p = 0,536 <sup>e</sup>
Rosi + Met vs. Met (Titration)			
Leiter (2005) 49653C/185			
Rosi + Met N: 158	76 <sup>k</sup> (48); k. A.	2 (1); k. A.	6 (3,8) <sup>c</sup>
Met N: 78	35 <sup>k</sup> (45); k. A.	2 (3); k. A.	1 (1,3) <sup>c</sup>
	p = 0,640 <sup>e</sup>	p = 0,600 <sup>b</sup>	p = 0,430 <sup>b</sup>
Weissman (2005) 49653/284			
Rosi + Met	255 (66,8) <sup>k</sup> ; k. A.	16 (4,2) <sup>ko</sup> ; k. A.	28 (7,3)
Met	264 (68,8) <sup>k</sup> ; k. A.	17 (4,4) <sup>k</sup> ; k. A.	37 (9,6)
	p = 0,555 <sup>e</sup>	p = 0,871 <sup>e</sup>	p = 0,252 <sup>e</sup>
Bailey (2005) SB-712753/002			
Avandamet	160 (56); k. A. <sup>k</sup>	9 <sup>k</sup> (3) <sup>o</sup> ; k. A.	12 (4)
Met	145 (52); k. A. <sup>k</sup>	5 <sup>k</sup> (2); k. A.	22 (8)
	p = 0,368 <sup>e</sup>	p = 0,303 <sup>e</sup>	p = 0,064 <sup>e</sup>
Stewart 2006 SB-712753/003			
Avandamet	158 <sup>k</sup> (62); k. A.	10 (4); k. A.	15 (5,9) <sup>k</sup>
Met	161 <sup>k</sup> (59); k. A.	10 (4); k. A.	11 (4,0) <sup>k</sup>
	p = 0,480 <sup>e</sup>	p = 0,876 <sup>e</sup>	p = 0,325 <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
Rosi + SH vs. Plac + SH (Titration)			
Baksi (2004) 49653/145			
Rosi + Glic	164 (71); k. A.	12 (5,2) <sup>ko</sup> ; k. A.	22 (9,5) <sup>kp</sup>
Glic	143 (59); k. A.	9 (3,7) <sup>k</sup> ; k. A.	11 (4,5) <sup>kp</sup>
	<b>p = 0,007<sup>e</sup></b>	<b>p = 0,436<sup>e</sup></b>	<b>p = 0,034<sup>e</sup></b>
Kerenyi (2004) 49653/162			
Rosi + Glib	98 <sup>k</sup> (58); k. A.	9 (5,4) <sup>ko</sup> ; k. A.	16 <sup>k</sup> (10)
Glib	80 <sup>k</sup> (47); k. A.	8 (4,7) <sup>k</sup> ; k. A.	10 <sup>k</sup> (6)
	<b>p = 0,029<sup>e</sup></b>	<b>p = 0,765<sup>e</sup></b>	<b>p = 0,198<sup>e</sup></b>
Rosenstock (2008) 49653/325			
Rosi + Glim	132 (67,3); k. A. <sup>k</sup>	7 (3,6) <sup>k</sup> ; k. A.	6 (3,1) <sup>k</sup>
Glim	117 (60,0); k. A. <sup>k</sup>	8 (4,1) <sup>k</sup> ; k. A.	5 (2,6) <sup>k</sup>
	<b>p = 0,131<sup>e</sup></b>	<b>p = 0,785</b>	<b>p = 0,766<sup>e</sup></b>
Rosi (+ SH) vs. Met (+ SH)			
Stocker (2007)			
Rosi	k. A.	k. A.	4 (8,9 <sup>a</sup> )
Met	k. A.	k. A.	7 (14,9 <sup>a</sup> )
			<b>p = 0,375<sup>e</sup></b>
Rosi + Met vs. SH + Met			
Derosa (2005)			
Rosi	6 (12,5) <sup>q</sup> ; k. A.	k. A.	0 (0,0)
Glim	4 (8,5) <sup>q</sup> ; k. A.	k. A.	0 (0,0)
	<b>p = 0,740<sup>b</sup></b>		
Ryan (2006) 49653/282			
Rosi	k. A.	1 (1,4); k. A.	2 (2,9)
Glib	k. A.	1 (1,3); k. A.	5 (6,7)
			<b>p = 0,444<sup>b</sup></b>

(Fortsetzung)

Tabelle 59 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Unerwünschte Ereignisse

Studie	Patienten mit UE [n (%)]; Anzahl UE (n)	Patienten mit SUE [n (%)]; Anzahl SUE (n)	Patienten mit Studienabbruch wegen UE [n (%)]
<b>Vergleich Rosi vs. Pio</b>			
<b>Monotherapie</b>			
Pio vs. Rosi			
Goldberg (2005) <i>H6E-US-GLAI</i>			
Pio	k. A.	k. A.	10 (2,7 <sup>a</sup> )
Rosi	k. A.	k. A.	10 (2,7 <sup>a</sup> )
Pio + SH vs. Rosi + SH			
Derosa (2004)			
Pio	3 (6,7) <sup>q</sup> ; k. A.	0 (0,0); 0	0 (0,0)
Rosi	5 (11,9) <sup>q</sup> ; k. A. p = 0,475 <sup>b</sup>	0 (0,0); 0	0 (0,0)
Pio + Met vs. Rosi + Met			
Derosa (2006)			
Pio	4 (8,3) <sup>q</sup> ; k. A.	0 (0,0); 0	0 (0,0)
Rosi	5 (10,4) <sup>q</sup> ; k. A. p = 1 <sup>b</sup>	0 (0,0); 0	0 (0,0)
[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Ins]: Insulin [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff [SUE]: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [UE]: unerwünschtes Ereignis			

<sup>a</sup> Prozentzahl berechnet aus der Zahl der randomisierten (und behandelten) Patienten und der Zahl der angegebenen Studienabbrüche / UE.

<sup>b</sup> Eigene Berechnung mittels Fishers exaktem Test.

<sup>c</sup> Prozentzahl berechnet aus der Zahl der randomisierten Patienten und der Zahl der angegebenen Studienabbrüche / UE.

<sup>d</sup> Prozentzahl berechnet aus der Zahl der randomisierten (und behandelten) Patienten und der Zahl der angegebenen UE.

<sup>e</sup> Eigene Berechnung mittels Chi<sup>2</sup>-Test.

<sup>f</sup> Die Patientenzahlen pro Behandlungsgruppe wurden in der Publikation nicht angegeben.

<sup>g</sup> Anzahl der Patienten mit UE berechnet aus der Prozentangabe und der Zahl der randomisierten Patienten.

<sup>h</sup> Es wurden nur die UE und SUE angegeben, die nach Einschätzung des Untersuchenden vermutlich aufgrund der Studienmedikation auftraten.

<sup>i</sup> Anzahl der Patienten mit SUE berechnet aus der Prozentangabe und der Anzahl der Patienten der *Safety*-Population.

<sup>j</sup> Anzahl der Patienten mit Studienabbruch wegen UE berechnet aus der Prozentangabe und der Anzahl der Patienten der *Safety*-Population.

<sup>k</sup> Angaben aus dem Studienregister der Firma GSK.

<sup>l</sup> Zusätzlich 2 Patienten mit einem tödlichen SUE.

<sup>m</sup> Zusätzlich 3 Patienten mit einem tödlichen SUE.

<sup>n</sup> Im Studienregister wurde eine Studienabbruchrate aufgrund eines UE von 13 (11,2) angegeben.

<sup>o</sup> Zusätzlich 1 Patient mit einem tödlichen SUE.

<sup>p</sup> Widersprüchliche Angaben in der Publikation, die aber nicht zur Anzahl der randomisierten Patientenzahl passen: 19 (8) vs. 15 (6).

<sup>q</sup> Angaben beziehen sich auf die *Complete-Case*-Population.

***Mortalität als unerwünschte Ereignis***

Mit Ausnahme der ADOPT-Studie erlaubten die Angaben zur Mortalität aus den bewerteten Publikationen aufgrund der geringen Ereignisraten keine Aussage über einen Vor- oder Nachteil einer der Therapieoptionen (Tabelle 60). Die Ergebnisse der ADOPT-Studie zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Mortalität zwischen einer Behandlung mit Rosiglitazon oder Metformin bzw. Sulfonylharnstoff in der Monotherapie. Ein Vorteil- oder Nachteil 1 der 3 Therapieoptionen für die Mortalität zeigte sich somit nicht.

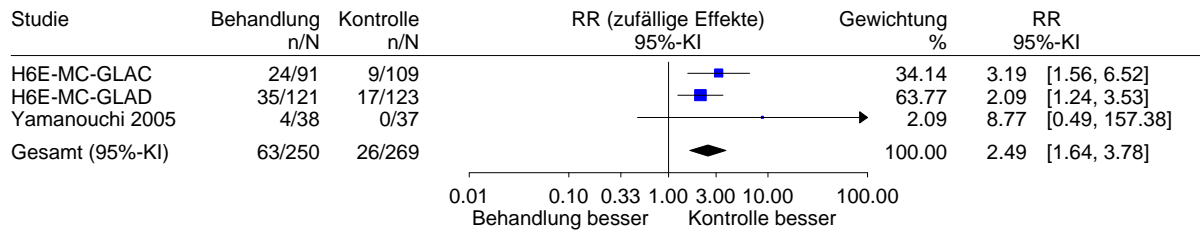
***Ödeme als unerwünschtes Ereignis***

In Tabelle 60 wurde die Rate der Patienten mit mindestens 1 Ödem als unerwünschtes Ereignis und zur Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Ödeme zusammengefasst. Zusätzlich wurden Angaben zu Studienabbrüchen aufgrund von Ödemen als Fußnote in die Tabelle aufgenommen. Über die Betrachtung der Einzelstudien hinaus konnten folgende Meta-Analysen durchgeführt werden:

**a.) Gesamtrate peripherer Ödeme unter Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff in der Monotherapie**

Berücksichtigt wurden hierbei die Ergebnisse aus 3 Studien: Tan 2004 (H6E-MC-GLAC), Yamanouchi 2005 und Tan 2004 (H6E-MC-GLAD) mit 52 Wochen Studiendauer. Die Meta-Analyse zeigte einen statistisch signifikanten höheren Anteil peripherer Ödeme unter Pioglitazontherapie im Vergleich zu Sulfonylharnstoff (Abbildung 25). Somit ergab sich ein Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon im Vergleich zu einer Behandlung mit Sulfonylharnstoff für das unerwünschte Ereignis periphere Ödeme. Die Publikationen von Perriello 2006 (PIOc/SU04/TIF) und Jain 2006 (01-00-TL-OPI-501) zeigten ebenfalls eine höhere Rate von Ödemen unter Pioglitazontherapie im Vergleich zu Sulfonylharnstoff. Die Daten dieser Studie konnten aber nicht in die Meta-Analyse einfließen, da in beiden Studien eine unterschiedliche MedDRA-Kodierung für das unerwünschte Ereignis Ödeme verwendet wurde.

Meta-Analyse: Pioglitazone vs. SH  
Ödeme  
Distanzmaß: RR



Heterogenität:  $Q=1.65$ ,  $df=2$  ( $p=0.438$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=4.29 ( $p=0.000$ ),  $\tau^2=0.000$

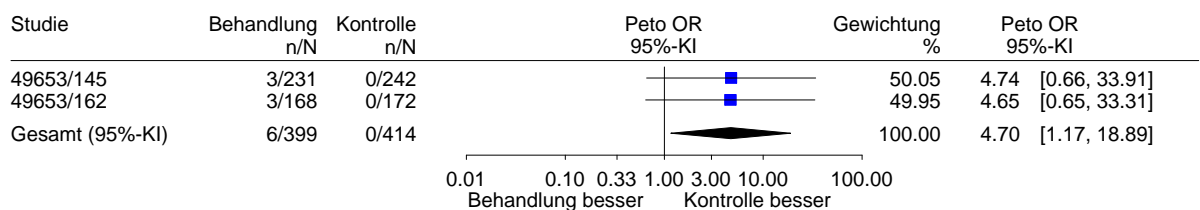
Abbildung 25: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für die Gesamtrate peripherer Ödeme in der Monotherapie mit Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko; SH: Sulfonylharnstoff

#### b.) Studienabbrüche wegen Ödemen unter Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff (Titration)

Berücksichtigt wurden die Ergebnisse aus den Publikationen von Baksi 2004 (49653/145) und Kerenyi 2004 (49653/162) mit jeweils 26 Wochen Studiendauer. Die Meta-Analyse zeigte eine statistisch signifikant höhere Rate von Studienabbrüchen wegen Ödemen unter Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff im Vergleich zur Sulfonylharnstofftitration (Abbildung 24). Somit ergab sich ein Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoffmonotherapie für Studienabbrüche aufgrund von Ödemen. Da in der Publikation von Rosenstock (2008) Angaben zu Studienabbrüchen wegen Ödemen fehlten, wurde diese Studie nicht in der Meta-Analyse berücksichtigt.

Meta-Analyse: Rosiglitazone + SH vs. Placebo + SH  
Abbrüche wegen Ödem  
Distanzmaß: Peto OR



Heterogenität:  $Q=0$ ,  $df=1$  ( $p=0.989$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=2.18 ( $p=0.029$ )

Abbildung 26: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für Studienabbrüche wegen Ödemen unter Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff (Titration)

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; Peto OR: Peto Odds Ratio; SH: Sulfonylharnstoff

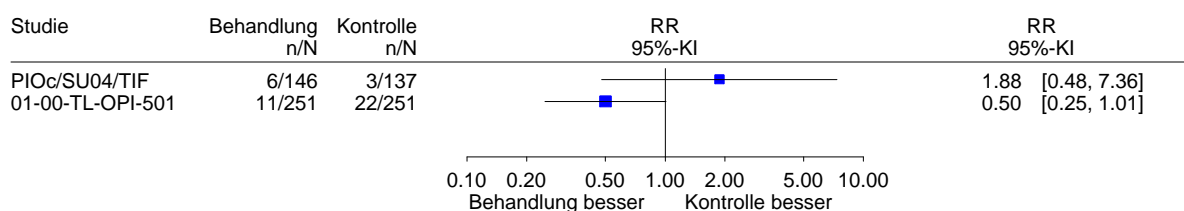
### **Kardiale unerwünschte Ereignisse und Herzinsuffizienz**

In Tabelle 60 wurden Angaben zu kardialen unerwünschten Ereignissen, schwerwiegenden kardialen unerwünschten Ereignissen und Herzinsuffizienzen aufgenommen. Zusätzlich sind in Tabelle 61 die Ergebnisse der ADOPT-Studie zu kardiovaskulären Ereignissen und Herzinsuffizienzen dargestellt. Über die Betrachtung der Einzelstudien hinaus wurden folgende Meta-Analysen durchgeführt:

#### **a.) Kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse unter Pioglitazon vs. Sulfonharnstoffmonotherapie**

Kardiovaskuläre Ereignisse wurden in den Publikationen von Periello 2006 (PIOc/SU04/TIF) und Jain 2006 (01-00-TL-OPI-501) berichtet. Die Meta-Analyse zeigte eine hohe Heterogenität zwischen den beiden Studien, wobei ein Effektschätzer zugunsten, der andere zuungunsten von Pioglitazon ausfiel. Ein Vor- oder Nachteil einer der beiden Therapieoptionen für kardiovaskuläre Ereignisse blieb somit unklar (Abbildung 27).

Meta-Analyse: Pioglitazone vs. SH  
Kardiovaskuläre UEs  
Distanzmaß: RR



Heterogenität:  $Q=2.85$ ,  $df=1$  ( $p=0.091$ ),  $I^2=64.9\%$

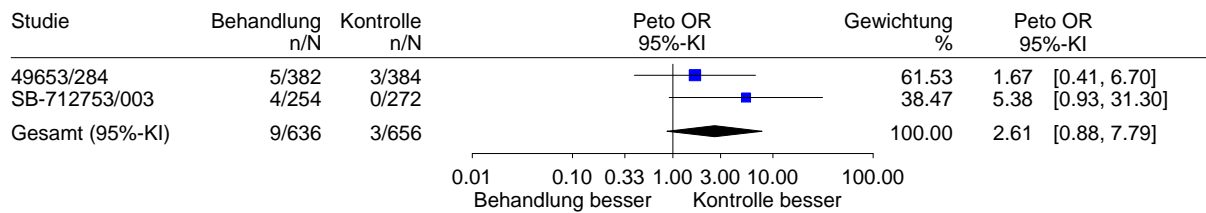
Abbildung 27: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse unter Pioglitazon vs. Sulfonharnstoffmonotherapie

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; RR: relatives Risiko; SH: Sulfonharnstoff

#### **b.) Kardiale Ischämien unter Rosiglitazon / Metformin vs. Metformintitration**

In den beiden berücksichtigten Publikationen von Weissman 2005 (49653/284) und Stewart 2006 (SB-712753/003) wurden Rosiglitazon und Metformin als Einzelpräparat oder als Kombinationspräparat eingesetzt. Die Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Rate kardialer ischämischer Ereignisse unter Rosiglitazon / Metformin im Vergleich zur Metformintitration (Abbildung 28). Somit zeigte sich kein Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin im Vergleich zu einer Metformin (Titration) für das unerwünschte Ereignis kardiale Ischämie.

Meta-Analyse: Rosiglitazone + Metformin vs. Metformin  
Kardiale Ereignisse  
Distanzmaß: Peto OR



Heterogenität:  $Q=1.05$ ,  $df=1$  ( $p=0.306$ ),  $I^2=4.7\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.72 ( $p=0.085$ )

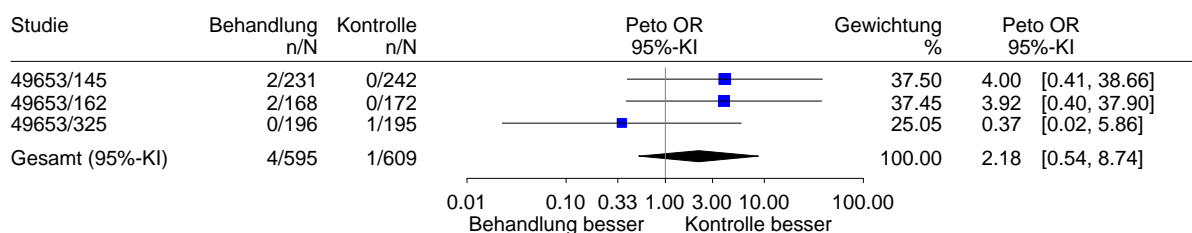
Abbildung 28: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für kardiale Ischämien unter Rosiglitazon / Metformin vs. Metformin (Titration)

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; Peto OR: Peto Odds Ratio

### c.) Herzinsuffizienzen unter Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff (Titration)

Für das unerwünschte Ereignis **Herzinsuffizienz** wurde eine Meta-Analyse für den Vergleich **Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff (Titration)** durchgeführt. Berücksichtigt wurden hierbei die Ergebnisse aus den Publikationen von Baksi 2004 (49653/145), Kerenyi 2004 (49653/162) und Rosenstock 2008 (49653/325). Die Meta-Analyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Rate der Herzinsuffizienzen zwischen Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff und einer Sulfonylharnstofftitration (Abbildung 29). Somit ergab sich kein Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoffmonotherapie für das unerwünschte Ereignis Herzinsuffizienz.

Meta-Analyse: Rosiglitazone + SH vs. Placebo + SH  
Herzinsuffizienzen  
Distanzmaß: Peto OR



Heterogenität:  $Q=2.12$ ,  $df=2$  ( $p=0.346$ ),  $I^2=5.8\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.1 ( $p=0.272$ )

Abbildung 29: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Meta-Analyse für Herzinsuffizienzen unter Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstoff (Titration)

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem unerwünschten Ereignis; N: Anzahl der untersuchten Patienten; Peto OR: Peto Odds Ratio; SH: Sulfonylharnstoff



Tabelle 60: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie <sup>a</sup>	Mortalität	Ödeme	Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
<b>Studien mit Pioglitazon</b>				
<b>Monotherapie</b>				
Pio vs. Met				
Yamanouchi (2005)		Periphere Ödeme		
Pio	k. A.	4 (10,5 <sup>b</sup> ) <sup>c</sup>	0 (0,0)	k. A.
Met	k. A.	0 (0,0)	0 (0,0)	k. A.
		p = 0,055 <sup>d</sup>		
Lawrence (2004)				
Pio	0 (0,0)	k. A. <sup>f</sup>	k. A.	k. A.
Met	1 (4,8 <sup>b</sup> ) <sup>e</sup>	k. A.	k. A. <sup>g</sup>	k. A.
	p = 1 <sup>d</sup>			
Pavo (2003)				
<i>H6E-MC-GLAE</i>				
Pio	k. A.	k. A. (12,4)	k. A.	k. A.
Met	k. A.	k. A. (4,0)	k. A.	k. A.
		<b>p = 0,041</b>		
Schernthaler (2004)		MedDRA Ödeme		
<i>EC404</i>		Periphere / NOS	Kardiovaskuläre UE	
Pio	3 (0,5 <sup>b</sup> )	27 (4,5) 13 (2,2) <sup>h</sup>	22 <sup>r</sup> (3,7)	k. A.
Met	2 (0,3 <sup>b</sup> )	10 (1,7) 1 (0,2)	23 <sup>r</sup> (3,9)	k. A.
	p = 1 <sup>d</sup>	<b>p = 0,005 / 0,001<sup>i</sup></b>	p = 0,879 <sup>i</sup>	

(Fortsetzung)

Tabelle 60 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie <sup>a</sup>	Mortalität	Ödeme	Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Pio vs. SH				
Charbonnel (2005) <i>EC405</i> (1. Jahr)				
Pio	k. A.	MedDRA: Ödeme 54 (8,7)	k. A.	k. A.
Glic	k. A.	28 (4,5) p = k. A. <sup>j</sup>	k. A.	k. A.
Tan (2005) <i>EC405</i> (2. Jahr)				
Pio	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Glic	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Lawrence (2004)				
Pio	0 (0,0)	k. A. <sup>f</sup>	k. A.	k. A.
Glic	0 (0,0)	k. A.	k. A. <sup>k</sup>	k. A.
Perriello (2006) <i>PIOc/SU04/TIF</i>				
Pio	k. A.	3 (2,1 <sup>b</sup> )	Kardiovaskuläre UE 6 (4,1 <sup>b</sup> )	k. A.
Glic	k. A.	1 (0,7 <sup>b</sup> ) p = 0,623 <sup>d</sup>	3 (2,2 <sup>b</sup> ) p = 0,503 <sup>d</sup>	k. A.
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAC</i>				
Pio	k. A.	Periphere Ödeme 24 (26)	k. A.	k. A.
Glib	k. A.	9 (8) <b>p = 0,001</b>	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 60 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie <sup>a</sup>	Mortalität	Ödeme		Kardiale Ereignisse		Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]		Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]		Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Watanabe (2005) <i>CCT901</i>						
Pio	k. A.	k. A. <sup>c</sup>		k. A.		k. A.
Glib	k. A.	k. A.		k. A.		k. A.
Jain (2006) <i>01-00-TL-OPI-501</i>						
		MedDRA Ödeme/ <i>untere Extremitäten</i>		Kardiovaskuläre UE / Kardiales SUE		
Pio	0 (0,0)	20 (7,9)	14 (5,6) <sup>m</sup>	11 (4,4)	3 (1,2)	1 (0,4)
Glib	2 (0,8 <sup>b</sup> ) <sup>l</sup>	12 (4,8)	8 (3,2)	22 (8,8) <sup>n</sup>	8 (3,2)	1 (0,4)
	p = 0,499 <sup>d</sup>	p = 0,144	p = 0,191 <sup>i</sup>	<b>p = 0,048</b>	p = 0,127 <sup>i</sup>	
Teramoto (2007)						
Pio	k. A.	k. A. <sup>o</sup>		k. A.		
Glib	k. A.	k. A.		k. A.		
Tan (2004) <i>H6E-MC-GLAD</i>						
		Periphere Ödeme				
Pio	k. A.	35 (28,9)		k. A.		k. A.
Glim	k. A.	17 (13,8)		k. A.		k. A.
		<b>p = 0,005</b>				
Yamanouchi (2005)						
		Periphere Ödeme				
Pio	k. A.	4 (10,5) <sup>c</sup>		0 (0,0)		k. A.
Glim	k. A.	0 (0,0)		0 (0,0)		k. A.
		p = 0,055 <sup>d</sup>				

(Fortsetzung)

Tabelle 60 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie <sup>a</sup>	Mortalität	Ödeme	Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Pio vs. Repaglinid				
Jovanovic (2004)		Periphere Ödeme		
Pio	k. A.	1 (2)	k. A.	k. A.
Repaglinid	k. A.	0 (0,0) p = 1 <sup>d</sup>	k. A.	k. A.
Pio vs. Acarbose				
Göke (2002 + 2004) <i>ATS K001/EC 501</i>				
Pio	k. A.	k. A. <sup>p</sup>	k. A.	k. A.
Acarbose	k. A.	k. A.	k. A.	k. A. <sup>q</sup>
<b>2-fach-Therapie</b>				
Pio + SH vs. Met + SH				
Hanefeld (2004) & Seufert (2008) <i>H6E-MC-GLAP (EC409)</i>	<b>nur 52 W</b>	Periphere Ödeme	<b>nur 52 W</b>	
Pio	1 (0,3 <sup>b</sup> )	26 (8,2)	10 <sup>r</sup> (3,1)	k. A.
Met	2 (0,6 <sup>b</sup> ) p = 1 <sup>d</sup>	9 (2,8) <b>p = 0,003<sup>i</sup></b>	13 <sup>r</sup> (4,1) p = 0,529	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 60 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie <sup>a</sup>	Mortalität	Ödeme	Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
<b>Kombination mit Insulin</b>				
Pio + Insulin vs. Met + Insulin				
Jacob (2007)		Pittingödem untere Extremitäten		
Pio	k. A.	7 (38,9 <sup>b</sup> )	k. A.	k. A.
Met	k. A.	2 (11,1 <sup>b</sup> )	k. A.	k. A.
		p = 0,121 <sup>d</sup>		
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>				
Pio vs. Glim (mit/ohne Met oder Insulin)				
Mazzone (2006)				
01-02-TL-OPI-518 (CHICAGO)	1 (0,4 <sup>b</sup> ) <sup>s</sup>	30 (13,0)	k. A.	1 (0,4)
Pio	0 (0,0)	16 (7,0)	k. A.	0 (0,0)
Glim	p = 1 <sup>d</sup>	<b>p = 0,032<sup>i</sup></b>		p = 1 <sup>d</sup>
<b>Studien mit Rosi</b>				
<b>Monotherapie</b>				
Rosi vs. Kontrolle				
Leiter (2005)				
49653C/185				
Rosi N: 405	3 (0,7) <sup>t</sup>	17 (4) <sup>u</sup>	k. A.	3 (0,7 <sup>b</sup> )
Kontrolle N: 64	1 (1,6) <sup>t</sup>	0 (0,0)	k. A.	1 (1,6 <sup>b</sup> )
	p = 0,445 <sup>d</sup>	p = 0,095 <sup>i</sup>		p = 0,445 <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 60 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie <sup>a</sup>	Mortalität	Ödeme		Kardiale Ereignisse		Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]		Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]		Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Rosi vs. Met						
Khan (2006) 49653/048 (ADOPT)		Gesamt	SUE			
Rosi	34 (2,3)	205 (14,1)	2 (0,1)	Siehe Tabelle 61		Siehe Tabelle 61
Met	31 (2,1)	104 (7,2)	0 (0,0)			
	p = 0,711 <sup>i</sup>	p ≤ 0,01	p = 0,500 <sup>d</sup>			
Hällsten (2002) <sub>1</sub>						
Rosi	k. A.	k. A.		k. A.		k. A.
Met	k. A.	k. A.		k. A. <sup>v</sup>		k. A.
Rosenstock (2006) SB-712753/007		Gesamt <sup>w</sup>	SUE	Ischämische Herzerkrankungen		
Rosi	0 (0,0)	11 (7) <sup>x</sup>	0 (0,0)	Gesamt	SUE	
Met	0 (0,0)	4 (3)	0 (0,0)	2 (1,3 <sup>b</sup> )	1 (0,6 <sup>b</sup> )	0 (0,0)
		p = 0,074 <sup>i</sup>		2 (1,3 <sup>b</sup> )	1 (0,6 <sup>b</sup> )	0 (0,0)
Rosi vs. SH						
John Sutton (2002) & Bakris (2003) 49653/080						
Rosi	0 (0,0) <sup>t</sup>	7 <sup>r</sup> (6,7)		16 <sup>r</sup> (15,4) <sup>y</sup>		1 (1 <sup>b</sup> )
Glib	0 (0,0) <sup>t</sup>	1 <sup>r</sup> (1)		12 <sup>r</sup> (12,1) <sup>y</sup>		0 (0,0)
		p = 0,066 <sup>d</sup>		p = 0,500 <sup>i</sup>		p = 1 <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 60 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie <sup>a</sup>	Mortalität	Ödeme		Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]		Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Smith (2004) & Hanefeld (2007) <i>49653/020</i>		Gesamt	SUE		
Rosi 4 mg	0 (0,0)	7 (3,5)	0 (0,0)	k. A.	k. A.
Rosi 8 mg	0 (0,0)	17 (8,9)	0 (0,0)	k. A.	k. A.
Glib	0 (0,0)	4 (1,9)	0 (0,0)	k. A.	k. A.
		Rosi 4 + 8 mg vs. Glib p=0,374 <sup>d</sup> <b>p=0,002<sup>i</sup></b>			
Khan (2006) <i>49653/048</i> (ADOPT)		Gesamt	SUE		
Rosi	34 (2,3)	205 (14,1)	2 (0,1)	Siehe Tabelle 61	Siehe Tabelle 61
Glib	31 (2,2)	123 (8,5)	2 (0,1)		
	p = 0,738 <sup>i</sup>	<b>p ≤ 0,01</b>			
Chou (2008) <i>SB-797620/004</i>		Gesamt	SUE	Kardiale Ischämie	
Rosi	0 (0,0) <sup>t</sup>	7 <sup>r</sup> (3,0)	0 (0,0)	2 <sup>r</sup> (0,9) <sup>z</sup>	1 (0,4) <sup>b</sup>
Glim	0 (0,0) <sup>t</sup>	5 <sup>r</sup> (2,3)	0 (0,0)	3 <sup>r</sup> (1,3) <sup>aa</sup>	0 (0,0)
		p = 0,601 <sup>i</sup>		p = 0,681 <sup>d</sup>	p = 1 <sup>d</sup>
Rosi vs. Repaglinid					
Raskin (2004)		Periphere Ödeme			
Rosi	k. A.	5 <sup>r</sup> (3)		k. A.	k. A.
Repaglinid	k. A.	0 (0,0)		k. A.	k. A.
		<b>p = 0,028<sup>d</sup></b>			

(Fortsetzung)

Tabelle 60 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie <sup>a</sup>	Mortalität		Ödeme		Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]		Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]		Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
2-fach-Therapie						
Rosi + SH vs. Plac + SH						
Rosenstock (2006) 49653/135 (RESULT)						
Rosi + Glip	0 (0,0)	27 <sup>r</sup> (23)	0 (0)		k. A.	4 (3,4)
Glip	2 (1,8 <sup>b</sup> ) <sup>bb</sup>	10 <sup>r</sup> (9)	0 (0)		k. A.	3 (2,7)
	p = 0,238 <sup>d</sup>	p = 0,004 <sup>i</sup>				p = 1 <sup>d</sup>
Rosi + Met vs. Met (Titration)						
Leiter (2005) 49653C/185						
Rosi + Met	N: 158	0 (0,0) <sup>t</sup>	7 (4) <sup>u</sup>		k. A.	0 (0,0)
Met	N: 78	0 (0,0) <sup>t</sup>	3 (4) <sup>u</sup>		k. A.	0 (0,0)
			p = 1 <sup>d</sup>			
Weissman (2005) 49653/284						
Rosi + Met	1 (0,3 <sup>t</sup> )	18 (4,7) <sup>cc</sup>	0 (0,0)		5 (1,3) <sup>dd</sup>	k. A.
Met	0 (0,0)	5 (1,3)	0 (0,0)		3 (0,8) <sup>ee</sup>	k. A.
	p = 0,499 <sup>d</sup>	p = 0,006 <sup>i</sup>			p = 0,505 <sup>d</sup>	
Bailey (2005) SB-712753/002						
Avandamet	1 (0,3 <sup>b</sup> )	8 (3)	1 (0,3 <sup>b</sup> )		k. A.	k. A.
Met	0 (0,0)	3 (1)	0 (0,0)		k. A.	k. A.
	p = 1 <sup>d</sup>	p = 0,222 <sup>d</sup>	p = 1 <sup>d</sup>			

(Fortsetzung)



Tabelle 60 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie <sup>a</sup>	Mortalität	Ödeme		Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]		Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Stewart (2006) <i>SB-712753/003</i>		Gesamt	SUE	Ischämische Ereignisse	
Avandamet	0 (0,0) <sup>t</sup>	6 (2)	0 (0)	4 (2) <sup>ff</sup>	k. A.
Met	0 (0,0) <sup>t</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	k. A.
		<b>p = 0,012<sup>d</sup></b>		p = 0,054 <sup>d</sup>	
Rosi + SH vs. Plac + SH (Titration)					
Baksi (2004) <i>49653/145</i>		Gesamt	SUE		
Rosi + SH	1 (0,4) <sup>gg</sup>	25 (11) <sup>hh</sup>	0 (0)	k. A.	2 (0,9 <sup>b</sup> )
SH	0 (0,0)	7 (3)	0 (0)	k. A.	0 (0,0)
	p = 0,488 <sup>d</sup>	<b>p &lt; 0,001<sup>i</sup></b>			p = 0,238 <sup>d</sup>
Kerenyi (2004) <i>49653/162</i>					
Rosi + Glib	1 <sup>t</sup> (0,6 <sup>b</sup> ) <sup>ii</sup>	16 (9,5) <sup>jj</sup>		k. A.	2 (1,2 <sup>b</sup> )
Glib	0 (0,0)	5 (2,9)		k. A.	0 (0,0)
	p = 0,494 <sup>d</sup>	<b>p = 0,011<sup>i</sup></b>			p = 0,243 <sup>d</sup>
Rosenstock (2008) <i>49653/325</i>		Periphere Ödeme	SUE		
Rosi + Glim	0 (0,0) <sup>t</sup>	8 (4,1) <sup>kk</sup>	0 (0,0)	k. A.	0 (0,0) <sup>t</sup>
Glim	0 (0,0) <sup>t</sup>	11 (5,6) <sup>kk</sup>	0 (0,0)	k. A.	1 (0,5) <sup>t</sup>
		p = 0,473 <sup>i</sup>			p = 0,499 <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 60 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie <sup>a</sup>	Mortalität	Ödeme	Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Rosi (+ SH) vs. Met (+ SH)				
Stocker (2007)				
Rosi	k. A.	8 (17,8) <sup>jj</sup>	k. A.	0 (0,0)
Met	k. A.	0 (0,0)	k. A.	0 (0,0)
		<b>p = 0,002<sup>d</sup></b>		
Rosi + Met vs. SH + Met				
Derosa (2005/2006)				
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Glim	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Ryan (2006) 49653/282				
Rosi	0 (0,0) <sup>t</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
Glib	0 (0,0) <sup>t</sup>	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Vergleich Rosi vs. Pio</b>				
<b>Monotherapie</b>				
Pio vs. Rosi				
Goldberg (2005) H6E-US-GLAI				
Pio	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
		p = n. s.		p = n. s.

(Fortsetzung)

Tabelle 60 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Mortalität, Ödeme, kardiale Ereignisse (Herzinsuffizienz)

Studie <sup>a</sup>	Mortalität	Ödeme	Kardiale Ereignisse	Herzinsuffizienz
	Patienten [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]	Patienten mit mind. einem Ereignis [n (%)]
Pio + SH vs. Rosi + SH				
Derosa (2004)				
Pio	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Pio + Met vs. Rosi + Met				
Derosa (2006)				
Pio	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Rosi	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [Ins]: Insulin [k. A.]: keine Angaben [Met]: Metformin [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff				

<sup>a</sup> Angaben beziehen sich, wenn nicht anders aufgeführt, auf die *Safety*-Population.

<sup>b</sup> Eigene Berechnung aus der Anzahl der Patienten mit einem Ereignis und der Anzahl randomisierter Patienten.

<sup>c</sup> 2 Patienten brachen die Studie aufgrund eines Ödems ab.

<sup>d</sup> Eigene Berechnung Fishers exakter Test.

<sup>e</sup> Akuter Myokardinfarkt.

<sup>f</sup> 1 Patient brach die Studie wegen eines Ödems ab (*ankle edema*).

<sup>g</sup> 1 Patient verstarb aufgrund eines akuten Myokardinfarktes.

<sup>h</sup> 5 Patienten brachen die Studie wegen eines Ödems ab.

<sup>i</sup> Eigene Berechnung Chi<sup>2</sup>-Test

<sup>j</sup> Der p-Wert konnte nicht berechnet werden, da die Größe der Studienarme in der Publikation nicht angegeben ist.

<sup>k</sup> 1 Patient brach die Studie wegen eines Myokardinfarktes ab.

<sup>l</sup> 1 Todesfall aufgrund einer Koronararterienerkrankung und 1 Todesfall aufgrund eines respiratorischen Versagens.

<sup>m</sup> 1 Patient (0,4%) brach die Studie wegen eines Ödems ab.

<sup>n</sup> 2 Patienten (0,8%) brachen die Studie wegen eines kardiovaskulären Ereignisses ab (Koronararterienerkrankung und Myokardinfarkt).

<sup>o</sup> Es wird nur erwähnt, dass Ödeme häufiger in der Pioglitazongruppe auftraten.

<sup>p</sup> 1 Patient brach die Studie aufgrund eines peripheren Ödems ab.

<sup>q</sup> 2 Patienten brachen die Studie wegen *cardiac failure* ab.

<sup>r</sup> Eigene Berechnung aus der Prozentangabe von Patienten mit einem Ereignis und der Anzahl randomisierter Patienten.

<sup>s</sup> Pankreaskarzinom.

<sup>t</sup> Angaben aus dem Studienregister der Firma GSK.

<sup>u</sup> Dyspnea, shortness of breath, pulmonary edema, edema in the ankles, legs and face, fluid retention in tissue.

<sup>v</sup> 1 Patient brach die Studie aufgrund einer ischämischen Herzerkrankung ab.

<sup>w</sup> Edema peripheral, edema, generalized edema, pitting edema.

<sup>x</sup> 1 Patient brach die Studie aufgrund eines Ödems ab.

<sup>y</sup> Heart disorder, cardiomegaly, mitral insufficiency, tachycardia, myocardial infarction, palpitation.

<sup>z</sup> 2 SUE (Koronararterienerkrankung und instabile Angina).

<sup>aa</sup> 1 SUE (Koronararterieninsuffizienz).

<sup>bb</sup> Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen. Im Studienregister der Firma GSK werden 2 Todesfälle in der Rosiglitazongruppe (Myokardinfarkt und Herzstillstand) und 3 Todesfälle in der Glipizidgruppe angegeben (Myokardinfarkt, Hirnschlag und atherosklerotische Herzerkrankung).

<sup>cc</sup> 2 Patienten brachen die Studie wegen eines Ödems ab.

<sup>dd</sup> 2 Patienten brachen die Studie wegen eines Myokardinfarktes ab.

<sup>ee</sup> 1 Patient brach die Studie wegen einer koronaren Arterienerkrankung ab.

<sup>ff</sup> 2x Angina pectoris, 1 Myokardischämie, 1 Myokardinfarkt und Koronararterieninsuffizienz.

<sup>gg</sup> Myokardinfarkt.

<sup>hh</sup> 2 Patienten (1%) mit schweren Ödemen; 3 Patienten (1%) brachen die Studie wegen eines Ödems ab.

<sup>ii</sup> Plötzliche linksseitige Herzinsuffizienz.

<sup>jj</sup> 3 Patienten brachen die Studie wegen eines Ödems ab.

<sup>kk</sup> Keine Angaben zu Studienabbrüchen aufgrund von Ödemen.

Tabelle 61: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Kardiovaskuläre Ereignisse – ADOPT-Studie (Kahn 2006)

Ereignisse	Rosiglitazon N = 1456		Metformin N = 1454		Glibenclamid N = 1441	
	Patient mit UE n (%)	Patient mit SUE n (%)	Patient mit UE n (%)	Patient mit SUE n (%)	Patient mit UE n (%)	Patient mit SUE n (%)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	62 (4,3)	49 (3,4)	58 (4,0)	46 (3,2)	41 (2,8)	26 (1,8) <sup>a</sup>
Tödlicher Myokardinfarkt	2 (0,1)	2 (0,1)	2 (0,1)	2 (0,1)	3 (0,2)	3 (0,2)
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	25 (1,7)	22 (1,5)	21 (1,4)	18 (1,2)	15 (1,0)	11 (0,8)
Kongestive Herzinsuffizienz (vom Studienarzt berichtet)	22 (1,5)	12 (0,8)	19 (1,3)	12 (0,8)	9 (0,6) <sup>a</sup>	3 (0,2) <sup>a</sup>
Schlaganfall	16 (1,1)	13 (0,9)	19 (1,3)	17 (1,2)	17 (1,2)	12 (0,8)
[SUE]: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [UE]: unerwünschtes Ereignis						

<sup>a</sup> p-Wert ≤ 0,05 vs. Rosiglitazon.

### Frakturen

Ergebnisse zu Frakturen fanden sich nur in der ADOPT-Studie (Tabelle 62). Unter einer Monotherapie mit Rosiglitazon wies eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Frauen eine Fraktur im Vergleich zu einer Behandlung mit Metformin oder Glibenclamid auf. Im Gegensatz dazu wurde bei Männern keine erhöhte Anzahl von Frakturen festgestellt. Am häufigsten traten die Frakturen bei den Frauen an den unteren Extremitäten auf. Die Anzahl der Frakturen in diesem Bereich war ebenfalls statistisch signifikant höher unter Rosiglitazon als unter Metformin oder Glibenclamid. Aus den Ergebnissen ergibt sich somit ein Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon im Vergleich zu Metformin oder Glibenclamid für das Auftreten von Frakturen als unerwünschtes Ereignis, wobei besonders häufig Knochenbrüche an den unteren Extremitäten auftraten.

Tabelle 62: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Frakturen in der ADOPT-Studie

Geschlecht/Lokalisation	Anzahl Patienten mit einer Fraktur n (%)			p-Wert <sup>a</sup>
	Rosiglitazon N = 1456	Metformin N = 1454	Glibenclamid N = 1441	
Männer	32 (3,95)	29 (3,36)	28 (3,35)	Rosi vs. Met < 0,01 vs. Glib < 0,01
Frauen	60 (9,30)	30 (5,08)	21 (3,47)	
Untere Extremitäten	36 (5,58)	18 (3,05)	8 (1,32)	Rosi vs. Met < 0,05 vs. Glib < 0,01
Obere Extremitäten	22 (3,41)	10 (1,69)	9 (1,49)	Rosi vs. Glib < 0,05
Wirbelsäule	1 (0,16)	1 (0,17)	1 (0,17)	
Hüfte <sup>b</sup>	2 (0,3)	2 (0,3)	0 (0,0)	

<sup>a</sup> Kontingenz Chi<sup>2</sup>-Test (nicht adjustiert).

<sup>b</sup> Angaben aus dem Studienregister der Firma GSK.

### ***Körpergewicht und BMI***

Die Ergebnisse zu Veränderungen im Körpergewicht bzw. BMI für die verschiedenen untersuchten Therapieoptionen sind in Tabelle 63 und Tabelle 64 dargestellt. In nur 2 Studien war eine Aussage zum Gruppenunterschied der Veränderung im BMI für die untersuchten Therapieoptionen angegeben (Watanabe 2005 und Derosa 2006). Angaben zum Gruppenunterschied der Veränderung im Körpergewicht lagen für diese Studien nicht vor.

Tabelle 63: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95 %-KI] p-Wert
<b>Studien mit Pio</b>						
<b>Monotherapie</b>						
Pio vs. Met						
Yamanouchi (2005)						
Pio	k. A.		k. A.		k. A.	k. A.
Met	k. A.		k. A.		k. A.	
Lawrence (2004)						
Pio	k. A.	k. A.			k. A.	k. A.
Met	k. A.	k. A.			k. A.	
Pavo (2003) <sup>a</sup> <i>H6E-MC-GLAE</i>		<b>32 Wochen</b>				
Pio	86,1 (k. A.)	k. A.			[LSM (SE)] 0,7 (0,4) <sup>b</sup>	3,1 <sup>c</sup> [k. A.]
Met	88,8 (k. A.)	k. A.			-2,4 (0,4) <sup>b</sup>	< 0,001 <sup>b</sup>
Schernthaner (2004) <sup>d</sup> <i>EC404</i>						
Pio	88,2 (15,5)		k. A.		1,9 (k. A.)	k. A.
Met	89,7 (16,6)		k. A.		-2,5 (k. A.)	

(Fortsetzung)

Tabelle 63 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95 %-KI] p-Wert
Pio vs. SH						
Charbonnel (2005) <sup>c</sup> <i>EC405</i> (1. Jahr)						
Pio	k. A.		k.A.		2,8 (k. A.)	k. A.
Glic	k. A.		k. A.		1,9 (k. A.)	
Tan (2005) <sup>f</sup> <i>EC405</i> (2. Jahr)						
Pio	91,7 (19,9) <sup>g</sup>			[LMS (SE)] p < 0,001 95,6 (0,42)	k. A.	k. A.
Glic	89,2 (18,2) <sup>g</sup>			93,4 (0,42)	k. A.	
Lawrence (2004)						
Pio	k. A.	k. A.			k. A.	k. A.
Glic	k. A.	k. A.			k. A.	
Perriello (2006) <sup>h</sup> <i>PIOc/SU04/TIF</i>						
Pio	81,1 (12) <sup>g</sup>		k. A.		~ 2 (k. A.) p = 0,005	k. A.
Glic	78,8 (10,7) <sup>g</sup>		k. A.		~ 2 (k. A.) p = 0,005	
Tan (2004) <sup>i</sup> <i>H6E-MC-GLAC</i>						
Pio	88,7 (17,4)		k. A.		[LMS (SE)] 3,0 (0,5) <sup>b</sup>	1,9 <sup>c</sup> [k.A]
Glib	89,1 (16,0)		k. A.		1,1 (0,4) <sup>b</sup>	0,002 <sup>b</sup>

(Fortsetzung)



Tabelle 63 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95 %-KI] p-Wert
Jain (2006) <sup>a</sup> <i>01-00-TL-OPI-501</i>			<b>56 Wochen</b>			
Pio	93,9 (19,67)		k. A.		3,66 (6,14)	1,7 [0,7; 2,7]
Glib	94,3 (20,02)		k. A.		1,95 (5,35)	< 0,001 <sup>j</sup>
Teramoto (2007) <sup>k</sup>						
Pio	64,8 (9,9) <sup>g</sup>	k. A.			k. A.	k. A.
Glib	67,7 (14,5) <sup>g</sup>	k. A.			k. A.	
Tan (2004) <sup>h</sup> <i>H6E-MC-GLAD</i>						
Pio	74,2 (10,5) <sup>g</sup>		k. A.		1,49 (k. A.) p < 0,001	0,7 <sup>c</sup> [k. A.]
Glim	74,5 (10,8) <sup>g</sup>		k. A.		0,79 (k. A.) p = 0,045	n. s.
Yamanouchi (2005)						
Pio	k. A.		k. A.		k. A.	k. A.
Glim	k. A.		k. A.		k. A.	
Pio vs. Repaglinid						
Jovanovic (2004) <sup>h</sup>						
Pio	k. A.	k. A.			2,0 (k. A.) signif.	k. A.
Repaglinid	k. A.	k. A.			0,3 (k. A.) n. s.	

(Fortsetzung)

Tabelle 63 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95 %-KI] p-Wert
Pio vs. Acarbose						
Göke (2002 & 2004) <i>ATS K001/EC 501</i> <sup>a</sup>						
Pio	k. A.	k. A.			1,23 (5,42)	3,3 [2,2;4,4]
Acarbose	k. A.	k. A.			-2,09 (3,58)	< 0,001 <sup>j</sup>
2-fach-Therapie						
Pio + SH vs. Met + SH						
Hanefeld (2004) & Seufert (2008) <sup>h</sup> <i>H6E-MC-GLAP(EC409)</i>						
Pio	85,3 (15,1) <sup>l</sup>		k. A.	k. A.	<b>52 W</b> 2,8 (k. A.) <b>104 W</b> 3,2 (4,7)	<b>104 W</b> 4,9 [4,2; 5,6]
Met	84,9 (14,5) <sup>l</sup>		k. A.	k. A.	-1,0 (k. A.)    -1,7 (4,5)	< 0,001 <sup>j</sup>
Kombination mit Insulin						
Pio + Insulin vs. Met + Insulin						
Jacob (2007) <sup>f</sup>						
Pio	84,5 (30,4)	92,1 (31,2)			7,66 (k. A.) p < 0,001	k. A.
Met	89,1 (19,1)	96,5 (1,3)			7,43 (k. A.) p < 0,001	k. A.

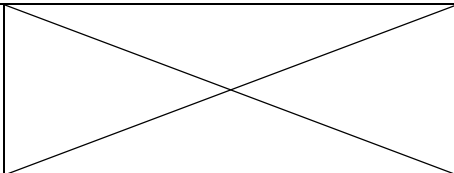
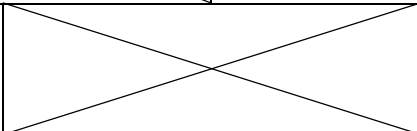
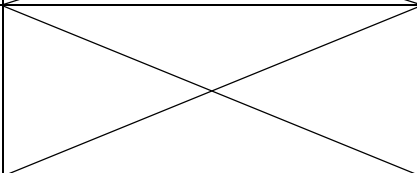
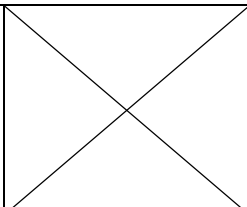
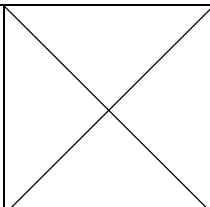
(Fortsetzung)

Tabelle 63 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95 %-KI] p-Wert
<b>Verschiedene Therapieansätze</b>						
Pio vs. Glim (mit/ohne Met oder Insulin)						
Mazzone (2006) & Davidson (2008) <sup>a</sup> 01-02-TL-OPI-518 (CHICAGO)						
Pio	94,8 (18,7)		<b>72 Wochen</b> k. A.		3,2 (5,4) <sup>m</sup>	2,2 [1,4; 3,1]
Glim	92,7 (17,9)		k. A.		1,0 (3,7)	< 0,001 <sup>j</sup>
<b>Studien mit Rosi</b>						
<b>Monotherapie</b>						
Rosi vs. Kontrolle						
Leiter (2005) <sup>h</sup> 49653C/185		<b>32 Wochen</b>				
Rosi	88 (19,4) <sup>g</sup>	k. A.			+ n. s.	k. A.
K	89 (19,1) <sup>g</sup>	k. A.			n. s.	

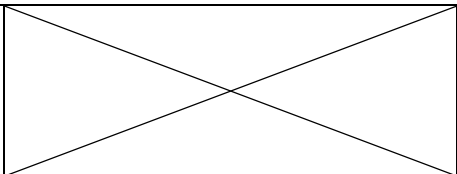
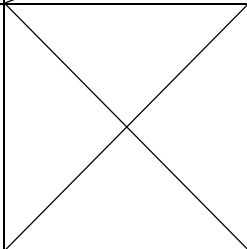
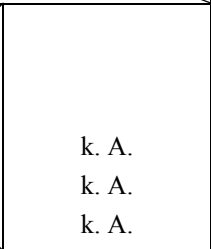
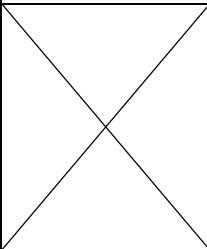
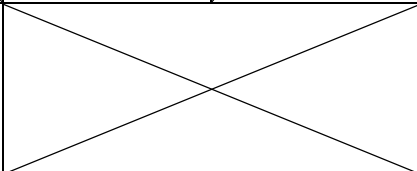
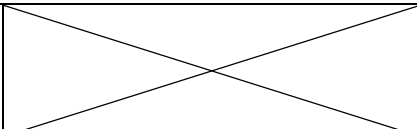
(Fortsetzung)

Tabelle 63 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95 %-KI] p-Wert
Rosi vs. Met						
Khan (2006) <sup>n</sup> 49653/048 (ADOPT)				<b>4 Jahre</b>	[MW (SE)]	
Rosi	91,5 (19,7) <sup>g</sup>			k. A.	4,33 (0,20) <sup>o</sup>	6,9 [6,3; 7,4]
Met	91,6 (18,7) <sup>g</sup>			k. A.	-2,52 (0,20) <sup>o</sup>	< 0,001
Hällsten (2002) <sup>f</sup>	[MW (SE)]	[MW (SE)]			k. A. (k. A.) n. s.	
Rosi	83,7 (2,1)	84,3 (2,4)			-2 (k. A.) p < 0,05	k. A.
Met	88,8 (3,0)	86,8 (2,9)				
Rosenstock (2006) <sup>h</sup> SB-712753/007		<b>32 Wochen</b>			1,5 (5,9)	4,4 [3,2; 5,6]
Rosi	k. A.	k. A.			-2,9 (4,4)	< 0,001 <sup>j</sup>
Met	k. A.	k. A.				
Rosi vs. SH						
John Sutton (2002) & Bakris (2003) <sup>p</sup> 49653/080						
Rosi	86,2 (15,6) <sup>g</sup>					k. A.
Glib	85,1 (13,6) <sup>g</sup>					k. A.

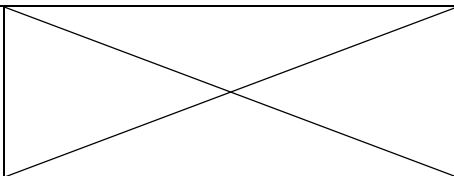
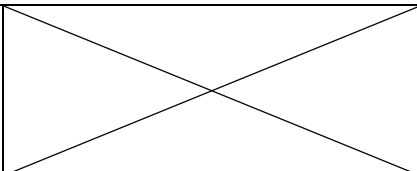
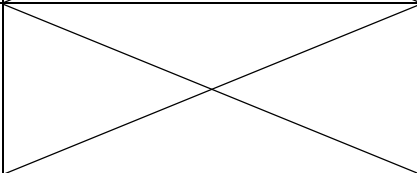
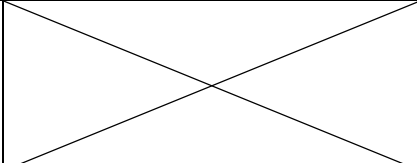
(Fortsetzung)

Tabelle 63 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)	
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95 %-KI] p-Wert	
Khan (2006) <sup>n</sup> <i>49653/048 (ADOPT)</i>				<b>4 Jahre</b>			
Rosi	91,5 (19,7) <sup>g</sup>			k. A.	4,33 (0,20) <sup>o</sup>	2,5 [2,0; 3,1]	
Glib	92,0 (20,0) <sup>g</sup>			k. A.	1,81 (0,22) <sup>o</sup>	< 0,001	
Smith (2004) & Hanefeld (2007) <sup>h</sup> <i>49653/020</i>							
Rosi 4 mg	k. A.				k. A.	1,75 (k. A.)	<b>8 mg</b>
Rosi 8 mg	k. A.				k. A.	2,95 (k. A.)	k. A. [k. A.]
Glib	k. A.				k. A.	1,90 (k. A.)	0,01 <sup>q</sup>
Chou (2008)		<b>28 Wochen</b>			<b>Median (25 %- 75 %-Quantile)</b>		
Rosi	88,9 (19,8)	k. A.			1,00 (−1,00; 3,55)	k.A.	
Glim	91,6 (23,6)	k. A.			1,10 (−1,20; 3,30)		
Rosi vs. Repaglinid							
Raskin (2004)							
Rosi	k. A.	k. A.			2,3 (k. A.)	k. A.	
Repaglinid	k. A.	k. A.			1,6 (k. A.)		

(Fortsetzung)

Tabelle 63 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95 %-KI] p-Wert
2-fach-Therapie						
Rosi + SH vs. Plac + SH						
Rosenstock (2006) <sup>d</sup> 49653/135 (RESULT)						
Rosi + Glip	k. A.			k. A.	4,3 (k. A.)	k. A.
Glip	k. A.			k. A.	-1,2 (k. A.)	
Rosi + Met vs. Met (Titration)						
Leiter (2005) <sup>h</sup> 49653C/185		32 Wochen				
Rosi + Met	91 (20,3) <sup>g</sup>	k. A.			1,6 (k. A.) signif.	k. A.
Met	90 (16 ) <sup>g</sup>	k. A.			k. A. (k. A.) n. s.	
Weissman (2005) <sup>f</sup> 49653/284						
Rosi + Met	98,2 (22,5)	k. A.			1,79 (4,15)	3,57 [3,0; 4,1]
Met	96,7 (21,1)	k. A.			-1,78 (3,50)	< 0,001 <sup>j</sup>
Bailey (2005) <sup>h</sup> SB-712753/002						
Avandamet	90,9 (15,6) <sup>l</sup>	k. A.			[MW (SE)] 1,3 (0,22)	2,2 [1,5; 2,9]
Met	89,5 (14,4) <sup>l</sup>	k. A.			-0,9 (0,26)	< 0,001 <sup>j</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 63 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95 %-KI] p-Wert
Stewart (2006) <sup>h</sup> <i>SB-712753/003</i>		<b>32 Wochen</b>			[MW (SE)]	
Avandamet	88,1 (16,3) <sup>l</sup>	k. A.			0,01 (0,3)	1,91 <sup>c</sup> [k. A.]
Met	87,2 (16,5) <sup>l</sup>	k. A.			-1,9 (0,3)	< 0,001
Rosi + SH vs. Plac + SH (Titration)						
Baksi (2004) <sup>i</sup> <i>49653/145</i>						
Rosi + Glic	k. A.	k. A.			4,0 (k. A.) signif.	3,4 [k. A.]
Glic	k. A.	k. A.			k. A.	0,001 <sup>q</sup>
Kerenyi (2004) <sup>i</sup> <i>49653/162</i>						
Rosi + Glib	88,1 (16,2) <sup>g</sup>	k. A.			3,1 (k. A.)	k. A.
Glib	83,8 (15,9) <sup>g</sup>	k. A.			0,14 (k. A.) n. s.	
Rosenstock (2008) <sup>h</sup>						
Rosi + Glim	96,1 (19,5) <sup>s</sup>	k. A.			3,8 (k. A.) p < 0,001	k. A.
Glim	96,8 (21,0) <sup>s</sup>	k. A.			1,8 (k. A.) p < 0,001	

(Fortsetzung)

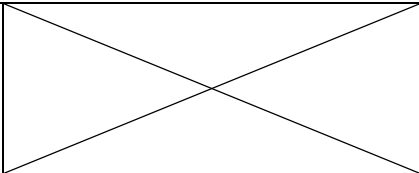
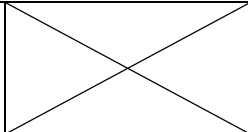
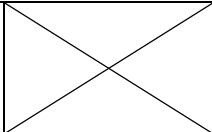
Tabelle 63 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95 %-KI] p-Wert
Rosi + Met vs. SH + Met						
Derosa (2005) <sup>f</sup>						
Rosi	74,2 (3,6)		68,3 (3,0)		p < 0,01	k. A.
Glim	75,6 (4,2)		71,1 (3,2)		p < 0,05	
Ryan (2006) 49653/282						
Rosi	k. A.	k. A.			k. A.	k. A.
SH	k. A.	k. A.			k. A.	
Rosi (+ SH) vs. Met (+ SH)						
Stocker (2007) <sup>f</sup>						
Rosi	84,1 (1,8) <sup>g</sup>	k. A.			1,6 (1,5)	3,6 [k. A.]
Met	84,9 (2,1) <sup>g</sup>	k. A.			-2,0 (1,4)	0,001 <sup>t</sup>

(Fortsetzung)



Tabelle 63 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Körpergewicht (kg)

Studie	Beginn	24-26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	104 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95 %-KI] p-Wert
Vergleich Rosi vs. Pio						
Monotherapie						
Pio vs. Rosi						
Goldberg (2005) <sup>h</sup> <i>H6E-US-GLAI</i>					[MW (SE)]	
Pio	92,5 (21,0) <sup>g</sup>	k. A.			2,0 (0,2)	0,4 <sup>c</sup> [k. A.]
Rosi	93,7 (20,6) <sup>g</sup>	k. A.			1,6 (0,2)	0,164
Pio + SH vs. Rosi + SH						
Derosa (2004) <sup>f</sup>						
Pio	68,9 (3,5)		k. A.		k. A.	k. A.
Rosi	67,8 (3,1)		k. A.		k. A.	n. s.
[Glib]: Glibenclamid [Glic]: Gliclazid [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [Ins]: Insulin [k. A.]: keine Angaben [KI]: Konfidenzintervall [LMS]: <i>least-squares means</i> ; Mittelwerte aus der Methode der kleinsten Quadrate [LOCF]: <i>Last Observation Carried Forward</i> [Met]: Metformin [MW]: Mittelwert [MWD]: Mittelwert der Differenz [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>standard deviation</i> , Standardabweichung [SE]: <i>standard error</i> , Standardfehler [SH]: Sulfonylharnstoff [signif.]: signifikant						

<sup>a</sup> Angaben beruhen auf der Auswertung der ITT-Population mit LOCF-Analyse.<sup>b</sup> ANCOVA mit Behandlung, Ort der Untersuchung und Wert vor Studienbeginn als Einflussgrößen.<sup>c</sup> Eigene Berechnung.<sup>d</sup> Deskriptive Auswertung für die *Safety*-Population.<sup>e</sup> Auswertungspopulation unklar (Anzahl der Patienten pro Gruppe wurde in der Publikation nicht angegeben).

<sup>f</sup> *Complete-Case-Analyse*.

<sup>g</sup> Randomisierte Patienten.

<sup>h</sup> Auswertung unklar, vermutlich Angaben zur *Safety*-Population.

<sup>i</sup> Auswertung der *Safety*-Population.

<sup>j</sup> Eigene Berechnung t-Test.

<sup>k</sup> Keine Auswertung für Körpergewicht; es werden nur die Angaben zu Studienbeginn genannt.

<sup>l</sup> Werte für die *Safety*-Population.

<sup>m</sup> In der Publikation von Davidson (2008) wird ein mittleres Körpergewicht von 3,9 (5,7) kg angegeben.

<sup>n</sup> Randomisierte Population (Randomisierungsnummer und mindestens einmalige Behandlung mit der Studienmedikation) und ein Messwert für Gewicht.

<sup>o</sup> Angaben aus dem Studienregisterbericht von GSK.

<sup>p</sup> Auswertung von Patienten mit einem Wert vor Beginn der Studie und einem Wert am Ende der Studie.

<sup>q</sup> Einseitige Varianzanalyse.

<sup>r</sup> ITT-Analyse ohne LOCF für Patienten, die die Studie beendeten.

<sup>s</sup> ITT-Population.

<sup>t</sup> t-Test für unabhängige Gruppen.

Tabelle 64: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – BMI (kg/m<sup>2</sup>)

Studie	Beginn	26 Wochen (Endpunkt)	52 Wochen (Endpunkt)	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle)				
	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MW (SD)]	[MWD; 95 %-KI] p-Wert				
Studien mit Pio									
Pio vs. SH									
Watanabe (2005) <sup>a</sup> <i>CCT 901</i>		<div></div>		0,3 <sup>b</sup> (2,0)	k. A. [k. A.]				
Pio	24,4 (4,4)					24,5 (4,6)			
Glib	24,7 (3,7)					24,1 (5,3)			
Verschiedene Therapieansätze									
Pio vs. Glim (mit/ohne Met oder Insulin)									
Mazzone (2006) & Davidson (2008) <i>01-02-TL-OPI-518</i> <i>(CHICAGO)</i> <sup>c</sup>		<div></div>		72 Wochen					
Pio	32,1 (5,1)					k. A.	1,3 (1,9)	k. A. [k. A.]	
Glim	32,1 (5,1)					k. A.	0,4 (1,3)	k. A.	
Vergleich Rosi vs. Pio									
Pio + Met vs. Rosi + Met									
Derosa (2006) <sup>a</sup>		<div></div>		26,6 (1,1)	k. A. (k. A.) n. s.	k. A. [k. A.]			
Pio	26,9 (1,2)						26,0 (1,2)	k. A. (k. A.) n. s.	n. s.
Rosi	26,4 (1,4)								
[BMI]: Body-Mass-Index [Glib]: Glibenclamid [k. A.]: keine Angaben [KI]: Konfidenzintervall [Met]: Metformin [MW]: Mittelwert [MWD]: Mittelwert der Differenz [n. s.]: nicht signifikant [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>standard deviation</i> , Standardabweichung [SH]: Sulfonylharnstoff									

<sup>a</sup> Complete-Case-Analyse.<sup>b</sup> Änderung in % gegenüber dem Werten zu Studienbeginn.<sup>c</sup> Auswertungspopulation unklar (Anzahl der Patienten pro Gruppe wurde in der Publikation von Davidson 2008 nicht angegeben). Da für den BMI zu Beginn der Studie für die ITT-Population bei Mazzone 2006 andere Werte angegeben sind, handelt es sich vermutlich nicht um eine ITT-Analyse; Pioglitazone: 32,0 (5,2); Glimepirid: 31,9 (5,0).

***Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Angaben zur Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nur zu Rosiglitazon publiziert. Die Therapiezufriedenheit wurde mithilfe des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Statusversion (DTSQs) erfasst (Tabelle 65). Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mithilfe des Medical Outcomes Study 36-item Short-Form Health Survey (SF 36) erhoben (Tabelle 66). Bei der Bewertung wurden die folgenden Aspekte besonders berücksichtigt:

a.) Die Ergebnisse von Leiter 2005 (49653C/185) zur Therapiezufriedenheit zeigten für den Vergleich von Rosiglitazon vs. Kontrolle einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied mit einer größeren Therapiezufriedenheit unter Rosiglitazontherapie. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde zwischen den beiden Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt. Die Anzahl der Patienten, die nicht für die Auswertung berücksichtigt wurden, war, ausgehend von der Anzahl der randomisierten Patienten, mit 27 % in beiden Gruppen für den DTSQs bzw. 22 bis 27 % für den SF-36 sehr hoch. Eine LOCF-Analyse wurde nicht durchgeführt. Da es sich zusätzlich um eine Studie mit offenem Design und damit hohem Verzerrungspotenzial für subjektive Endpunkte wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit handelt, blieb ein Vor- oder Nachteil für eine Behandlung mit Rosiglitazon vs. Kontrolle unklar.

Bei den weiteren Studien, die Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität bewerteten, handelte es sich um doppelblinde Studien, die Ergebnisse wiesen entsprechend ein geringeres Verzerrungspotenzial auf.

b.) Für den Vergleich Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo/Sulfonylharnstoff (RESULT-Studie) war die Rücklaufquote der Fragebögen zur Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit 84 bis 89 %, gerechnet auf die Anzahl der randomisierten Patienten, ausreichend. Es wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermittelt mit einer höheren Therapiezufriedenheit unter Rosiglitazon. Somit ergab sich ein Vorteil für eine Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff hinsichtlich der Therapiezufriedenheit im Vergleich zu Placebo/Sulfonylharnstoff. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde kein Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt. Ein Vor- oder Nachteil einer der beiden Therapieoptionen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lag somit nicht vor.

c.) Die ADOPT-Studie zeigte für den Vergleich Rosiglitazon vs. Metformin und Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff hinsichtlich der Therapiezufriedenheit keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für den Vergleich Rosiglitazon vs. Metformin ein statistisch signifikanter Unterschied für die *physical component* und *mental component* ermittelt. Unter Rosiglitazon zeigte sich eine größere Verschlechterung der *physical component* und eine geringere Verschlechterung

der *mental component* als unter Metformin. Für die *mental health domain* und *vitality domain* zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Im Vergleich von Rosiglitazon vs. Glibenclamid zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nur für die *physical component*. Die Behandlung mit Rosiglitazon führte zu einer stärkeren Abnahme der durch die *physical component* beschriebenen Lebensqualität als eine Behandlung mit Sulfonylharnstoff.

Von den ursprünglich in die jeweiligen Gruppen randomisierten Patienten wurden zur Feststellung der Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur 93 % (Glibenclamid) bzw. 96 % (Rosiglitazon und Metformin) der Patienten befragt. In die Auswertung wiederum gingen nur 83 % (Glibenclamid) bzw. 86 % (Rosiglitazon und Metformin) der verteilten Fragebögen ein. Die Rate der Patienten (in Bezug auf die Anzahl der randomisierten Patienten), für die kein Fragebogen in die Auswertung einfluss, war mit 17 bis 23 % insgesamt relativ groß. Eine ähnliche Quote an nicht berücksichtigten Patienten ergab sich für die Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit 15 bis 22 %. Insgesamt blieb somit unklar, ob eine Behandlung mit Rosiglitazon vs. Metformin bzw. Rosiglitazon vs. Glibenclamid einen Vor- oder Nachteil hinsichtlich der Therapiezufriedenheit oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufweist.

d.) In der Studie von Leiter 2005 zeigte sich für den Vergleich von Rosiglitazon / Metformin vs. Metformin (Titration) zwischen den Therapieoptionen kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied für die Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Allerdings war die Anzahl der nicht in die Bewertung aufgenommenen Patienten mit 21 % (DTSQs) und 22 % (SF-36) relativ groß. Aufgrund des offenen Studiendesigns, einer fehlenden LOCF-Auswertung und der hohen Anzahl an nicht berücksichtigten Patienten blieb ein Vor- oder Nachteil für eine Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin vs. Metformin (Titration) für die Endpunkte Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität auf der Basis dieser Studie unklar.

In 2 doppelblinden Studien (Weissmann 2005: 49653/284 und Bailey 2005: SB-712753/002) wurde ebenfalls ein Vergleich von Rosiglitazon / Metformin vs. Metformin (Titration), allerdings nur für den Endpunkt Therapiezufriedenheit, durchgeführt.

In der Studie von Weissmann 2005 (49653/284) zeigte sich unter Rosiglitazon / Metformin eine geringere Abnahme in der Therapiezufriedenheit als unter Metformin (Titration). Der Unterschied in der Therapiezufriedenheit zwischen den Gruppen war aber nicht statistisch signifikant. Die Rate der Patienten, die nicht in die Auswertung gelangten war, in Bezug auf die Anzahl randomisierter Patienten mit jeweils 19 % pro Behandlungsgruppe allerdings relativ groß. In der Publikation von Bailey 2005 (SB-712753/002) zeigte sich auch eine geringere Abnahme der Therapiezufriedenheit unter Rosiglitazon / Metformin im Vergleich zu Metformin (Titration). Der Unterschied zwischen den Gruppen war in dieser Studie aber

statistisch signifikant und die Rücklaufquote der Fragebögen zur Therapiezufriedenheit mit 92 bis 94 %, berechnet für die Anzahl der randomisierten Patienten, ausreichend.

Zusammengefasst ergab sich somit für den Vergleich Rosiglitazon / Metformin vs. Metformin (Titration) auf der Basis der doppelblinden Studie von Bailey 2005 ein Vorteil einer Behandlung mit Rosiglitazon für den Endpunkt Therapiezufriedenheit.

Tabelle 65: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Therapiezufriedenheit

Studie	Werte vor Behandlungsbeginn MW (SD), N	Ergebnisse zum Studienende MW (SD), N	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD), N	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) <sup>a</sup> MWD, KI, p-Wert
<b>DTSQs – Behandlungszufriedenheit</b>				
Rosi vs. Kontrolle				
Leiter (2005) <sup>b</sup> 49653C/185				
Rosi	25,0 (7,7), 361 <sup>c</sup>	30,4 (5,4), 325 <sup>c</sup>	5,1 (8,5), 296 <sup>cd</sup>	2,6 [0,8; 4,3];
K	25,9 (7,5), 59 <sup>c</sup>	28,3 (8,1), 50 <sup>c</sup>	1,7 (7,4), 47 <sup>cd</sup>	0,004
Rosi + SH vs. Plac + SH				
Rosenstock (2006) 49653/135 (RESULT)				
			<b>LSM (SD)</b>	
Rosi + Glip	31,7 (4,6), 103 <sup>c</sup>	k. A.	1,15 (6,6 <sup>c</sup> ), 103	2,76 [1,28; 4,24] <sup>ce</sup> ;
Glip	32,3 (4,0), 97 <sup>c</sup>	k. A.	-1,61 (7,3 <sup>c</sup> ), 97	< 0,001
Rosi vs. Met				
Kahn (2006) <sup>c</sup> 49653/048 (ADOPT)				
			<b>MW (SE)</b>	
Rosi	30,8 (5,1), 1195	k. A.	0,61 (0,16), 1195	-0,06 [-0,50; 0,38] <sup>f</sup> ;
Met	30,6 (5,4), 1206	k. A.	0,68 (0,17), 1206	k. A.
Rosi vs. SH				
Kahn (2006) <sup>c</sup> 49653/048 (ADOPT)				
			<b>MW (SE)</b>	
Rosi	30,8 (5,1), 1195	k. A.	0,61 (0,16), 1195	0,12 [-0,35; 0,59] <sup>f</sup> ;
Glim	30,6 (5,5), 1115	k. A.	0,49 (0,18), 1115	k. A.
Rosi + Met vs. Met (Titration)				
Leiter (2005) <sup>b</sup> 49653C/185				
Rosi + Met	27,2 (6,9), 153 <sup>c</sup>	30,9 (4,9), 129 <sup>c</sup>	3,4 (6,9), 125 <sup>cd</sup>	0,7 [-0,7; 2,2] <sup>c</sup> ;
Met	27,5 (6,6), 73 <sup>c</sup>	30,4 (5,1), 63 <sup>c</sup>	2,5 (6,1), 62 <sup>cd</sup>	0,327
Weissman (2005) <sup>c</sup> 49653/284				
			<b>LSM (SD)</b>	
Rosi + Met	30,92 (5,23), 311	30,41 (6,24), 311	-0,51 (6,68), 311	0,93 [-0,06; 1,91] <sup>g</sup> ;
Met	30,87 (5,34), 311	29,63 (6,91), 311	-1,24 (6,38), 311	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 65 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Therapiezufriedenheit

Studie	Werte vor Behandlungsbeginn MW (SD), N	Ergebnisse zum Studienende MW (SD), N	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD), N	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) <sup>a</sup> MWD, KI, p-Wert
Bailey (2005) <i>SB-712753/002</i>				
			MW (SE)	
Avandamet	29,5 (k. A.), 270	k. A.	-0,1 (0,36), 270	1,3 [0,3; 2,3] <sup>h</sup> ;
Met	29,2 (k. A.), 258	k. A.	-1,1 (0,43), 258	< 0,014
<b>DTSQs – Hyperglykämieempfindung</b>				
Rosi + Met vs. Met (Titration)				
Weissman (2005) <sup>c</sup> <i>49653/284</i>				
			LSM (SD)	
Rosi + Met	2,78 (2,04), 308	2,11 (1,96), 308	-0,66 (2,25), 308	-0,35 [-0,62; -0,07] <sup>g</sup> ;
Met	2,58 (2,06), 311	2,34 (1,90), 311	-0,24 (2,06), 311	k..A.
<b>DTSQs – Hypoglykämieempfindung</b>				
Rosi + Met vs. Met (Titration)				
Weissman (2005) <sup>c</sup> <i>49653/284</i>				
			LSM (SD)	
Rosi + Met	0,63 (1,25), 308	1,03 (1,53), 308	-0,40 (1,74), 308	0,19 [-0,04; 0,42] <sup>g</sup> ;
Met	0,75 (1,33), 311	0,88 (1,35), 311	-0,13 (1,69), 311	k..A.
[ANCOVA]: Analyse der Kovarianz [DTSQs]: <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Status Version</i> [Glim]: Glimpirid [Glip]: Glipizid [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [KI]: Konfidenzintervall [LMS]: <i>least-squares means</i> ; Mittelwerte aus der Methode der kleinsten Quadrate [Met]: Metformin [MW]: Mittelwert [MWD]: Mittelwert der Differenz [N]: Anzahl ausgewerteter Patienten [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>standard deviation</i> , Standardabweichung [SE]: <i>standard error</i> , Standardfehler [SH]: Sulfonylharnstoff				

<sup>a</sup> Es handelt sich in allen Fällen um adjustierte Auswertungen.<sup>b</sup> Aus dem DTSQs-Fragebogen wurden nur die Ergebnisse zur Behandlungszufriedenheit gezeigt. Eine LOCF-Analyse wurde nicht vorgenommen.<sup>c</sup> Angaben aus dem Studienregister der Firma GSK.<sup>d</sup> ANCOVA mit Behandlung, Region und Wert zu Studienbeginn als Einflussgrößen.<sup>e</sup> Analyse mit Messwiederholungen und Adjustierung für Werte zu Studienbeginn.<sup>f</sup> Analyse mit Messwiederholungen mit Adjustierung für Werte zu Studienbeginn. Ländergruppe, Behandlung, Geschlecht, Zeit und Behandlung \* Zeit Interaktion.<sup>g</sup> ANCOVA mit Behandlung, Zentrum, Werte zu Studienbeginn und vorheriger Behandlung als Einflussgrößen.<sup>h</sup> ANCOVA mit Behandlung, Land, Geschlecht und Wert zu Studienbeginn als Einflussgrößen.



Tabelle 66: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Werte vor Behandlungsbeginn MW (SD), N	Ergebnisse zum Studienende MW (SD), N	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD), N	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) <sup>a</sup> MWD, KI, p-Wert
SF 36				
Rosi vs. Kontrolle				
Leiter (2005) <sup>b</sup> 49653C/185				
Physical Component				
Rosi	k. A.	k. A.	0,7 (7,1), 315 <sup>cd</sup>	−0,18 [−2,39; 2,03] <sup>c</sup> ; n. s.
K	k. A.	k. A.	0,9 (10,4), 47 <sup>cd</sup>	
Mental Component				
Rosi	k. A.	k. A.	0,7 (9,0), 315 <sup>cd</sup>	−0,85 [−3,22; 1,52] <sup>c</sup> ; n. s.
K	k. A.	k. A.	2,1 (8,2), 47 <sup>cd</sup>	
Rosi + SH vs. Plac + SH				
Rosenstock (2006) & Herman (2005) 49653/135 (RESULT)				
Physical Component				
			LSM (SD)	
Rosi + Glip	47,5 (7,9),103 <sup>c</sup>	k. A.	1,3 (9,9) <sup>c</sup> , 103	1,04 [−1,19; 3,27] <sup>cc</sup> ; n. s.
Glip	45,5 (9,5), 94 <sup>c</sup>	k. A.	−2,43 (10,8 <sup>c</sup> ), 94	
Mental Component				
			LSM (SD)	
Rosi + Glip	54,8 (7,7), 103 <sup>c</sup>	k. A.	−0,4 (9,3) <sup>c</sup> , 103	1,21[−0,87; 3,30] <sup>cc</sup> ; n. s.
Glip	55,1 (8,0), 94 <sup>c</sup>	k. A.	−1,71 (10,1 <sup>c</sup> ), 94	
Rosi vs. Met				
Kahn (2006) 49653/048 (ADOPT) <sup>c</sup>				
Physical Component				
			MW (SE)	
Rosi	48,3 (8,7), 1197	k. A.	−2,52 (0,27), 1197	−1,30 [−2,02; −0,57] <sup>f</sup> ; k. A.
Met	47,9 (8,8), 1217	k. A.	−1,22 (0,27), 1217	
Mental Component				
			MW (SE)	
Rosi	52,3 (8,8), 1197	k. A.	−0,74 (0,28), 1197	0,80 [0,03; 1,57] <sup>f</sup> ; k. A.
Met	52,7 (8,8), 1217	k. A.	−1,54 (0,29), 1217	
Mental Health Domain				
			MW (SE)	
Rosi	76,9 (17,0), 1225	k. A.	−1,94 (0,49), 1225	1,06 [−0,27; 2,39] <sup>f</sup> ; k. A.
Met	77,4 (16,9), 1237	k. A.	−3,00 (0,50), 1237	

(Fortsetzung)

Tabelle 66 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Werte vor Behandlungsbeginn MW (SD), N	Ergebnisse zum Studienende MW (SD), N	Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn MW (SD), N	Gruppenunterschied der Veränderung (Glitazon-Kontrolle) <sup>a</sup> MWD, KI, p-Wert
Vitality Domain			MW (SE)	
Rosi	63,1 (21,1), 1226	k. A.	-3,46 (0,57), 1226	-0,29 [-1,84; 1,25] <sup>f</sup> ;
Met	63,1 (20,7), 1237	k. A.	-3,17 (0,58), 1237	k. A.
Rosi vs. SH				
Kahn (2006) 49653/048 (ADOPT) <sup>c</sup>				
Physical Component			MW (SE)	
Rosi	48,3 (8,7), 1197	k. A.	-2,52 (0,27), 1197	-1,20 [-1,97; -0,43] <sup>f</sup> ;
Glim	47,9 (9,0), 1126	k. A.	-1,32 (0,30), 1126	k. A.
Mental Component			MW (SE)	
Rosi	52,3 (8,8), 1197	k. A.	-0,74 (0,28), 1197	0,15 [-0,67; 0,98] <sup>f</sup> ;
Glim	52,4 (9,2), 1126	k. A.	-0,89 (0,32), 1126	k. A.
Mental Health Domain			MW (SE)	
Rosi	76,9 (17,0), 1225	k. A.	-1,94 (0,49), 1225	-0,10 [-1,52; 1,32] <sup>f</sup> ;
Glim	76,9 (17,5), 1150	k. A.	-1,85 (0,56), 1150	k. A.
Vitality Domain			MW (SE)	
Rosi	63,1 (21,1), 1226	k. A.	-3,46 (0,57), 1226	-0,93 [-2,57; 0,72] <sup>f</sup> ;
Glim	62,7 (21,0), 1150	k. A.	-2,54 (0,64), 1150	k. A.
Rosi + Met vs. Met (Titration)				
Leiter (2005) <sup>b</sup> 49653C/185				
Physical Component				
Rosi + Met	k. A.	k. A.	-0,5 (8,8), 124 <sup>cd</sup>	-0,16 [-2,65; 2,32] <sup>c</sup> ;
Met	k. A.	k. A.	-0,4 (8,1), 61 <sup>cd</sup>	n. s.
Mental Component				
Rosi + Met	k. A.	k. A.	0,6 (9,1), 124 <sup>cd</sup>	-1,75 [-4,14; 0,64] <sup>c</sup> ;
Met	k. A.	k. A.	2,4 (9,1), 61 <sup>cd</sup>	n. s.
[ANCOVA]: Analyse der Kovarianz [Glim]: Glimepirid [Glip]: Glipizid [K]: Kontrolle [k. A.]: keine Angaben [KI]: Konfidenzintervall [LMS]: <i>least-squares means</i> ; Mittelwerte aus der Methode der kleinsten Quadrate [Met]: Metformin [MW]: Mittelwert [MWD]: Mittelwert der Differenz [N]: Anzahl ausgewerteter Patienten [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SD]: <i>standard deviation</i> , Standardabweichung [SE]: <i>standard error</i> , Standardfehler [SF 36]: <i>Short-Form 36</i> [SH]: Sulfonylharnstoff				

<sup>a</sup> Es handelt sich in allen Fällen um adjustierte Auswertungen.

<sup>b</sup> Eine LOCF-Analyse wurde nicht vorgenommen.

<sup>c</sup> Angaben aus dem Studienregister der Firma GSK.

<sup>d</sup> ANCOVA mit Behandlung, Region und Wert zu Studienbeginn als Einflussgrößen.

<sup>e</sup> Analyse mit Messwiederholungen und Adjustierung für Werte zu Studienbeginn.

<sup>f</sup> Analyse mit Messwiederholungen mit Adjustierung für Werte zu Studienbeginn. Ländergruppe, Behandlung, Geschlecht, Zeit und Behandlung \* Zeit Interaktion.

### Anhang I (3): Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien mit unklarer Anwendbarkeit

Tabelle 67: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Pioglitazon

Therapieschema		Zielgröße						
		Pio vs. Met Monotherapie	Pio + SH vs. Met + SH 2-fach-Therapie	Pio vs. SH Monotherapie	Pio vs. Glim mit/ohne Met oder Ins	Pio vs. Repaglinid Monotherapie	Pio vs. Acarbose Monotherapie	Pio vs. Met Kombination mit Insulin
Gesamtmortalität		?	?	?	?	–	–	–
Kardiale	Morbidität (Endpunkt) Nicht tödlicher MI, koronare Revaskularisierung	–	–	–	?	–	–	–
	Mortalität	?		?	?	–	–	–
Zerebrale	Morbidität (Endpunkt) Nicht tödlicher Schlaganfall	–	–	–	?	–	–	–
	Mortalität	–	–	–	?	–	–	–
Gefäßbedingte nichtkardiale / nichtzerebrale	Morbidität (Endpunkt) Karotisendarteriektomie/ -stenting	–	–	–	?	–	–	–
	Mortalität	–	–	–	?	–	–	–
Erblindungen		–	–	–	–	–	–	–
Dialysenotwendigkeit		–	–	–	–	–	–	–
Amputationen (Minor- und Majoramputationen)		–	–	–	–	–	–	–
Krankenhausaufenthalte, generell		–	–	–	–	–	–	–
Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata		–	–	–	–	–	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 67 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Pioglitazon

Therapieschema								
Zielgröße		Pio vs. Met Monotherapie	Pio + SH vs. Met + SH 2-fach-Therapie	Pio vs. SH Monotherapie	Pio vs. Glim mit/ohne Met oder Ins	Pio vs. Repaglinid Monotherapie	Pio vs. Acarbose Monotherapie	Pio vs. Met Kombination mit Insulin
Durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik		–	–	–	–	–	–	–
Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung des BZ		?	↔	Pio+	↔	?	?	?
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	↔	↔	?	↔	–	–	–
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	–	↔	↔	↔	–	–	–
	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	↔	↔	↔	↔	?	?	?
	Gesamtrate Ödeme	Pio–	(Pio–) <sup>a</sup>	Pio– <sup>a</sup>	(Pio–)	?	–	?
	Schwerwiegende Ödeme	–	–	–	–	–	–	–
	Studienabbruch wegen Ödemen	?	–	?	–	–	?	–
	Körpergewicht	(Pio–)	(Pio–)	Pio–	(Pio–)	–	(Pio–)	–
	Kardiale Ereignisse	↔ <sup>b</sup>	↔	? <sup>b</sup>	–	–	–	–
	Schwerwiegende kardiale Ereignisse	–	–	?	–	–	–	–
	Herzinsuffizienz	–	–	?	–	–	–	–
	Frakturen	–	–	–	–	–	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 67 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Pioglitazon

<div>Therapieschema</div> <div>Zielgröße</div>	Pio vs. Met Monotherapie	Pio + SH vs. Met + SH 2-fach-Therapie	Pio vs. SH Monotherapie	Pio vs. Glim mit/ohne Met oder Ins	Pio vs. Repaglinid Monotherapie	Pio vs. Acarbose Monotherapie	Pio vs. Met Kombination mit Insulin
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	–	–	–	–	–	–	–
Therapiezufriedenheit	–	–	–	–	–	–	–
<p>–: Keine Daten vorhanden</p> <p>↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen</p> <p><b>(Pio–)</b>: Hinweis auf einen Nachteil von Pioglitazon</p> <p><b>Pio+</b>: Beleg eines Vorteils für Pioglitazon</p> <p><b>Pio–</b>: Beleg eines Nachteils für Pioglitazon</p> <p>?: Ergebnisse unklar aufgrund unzureichender Datenlage: 1. Studie nicht angelegt, um Ergebnisse zu der entsprechenden Zielgröße zu ermitteln, daher zu geringe Ereignisraten, 2. unzureichende Auswertung/Darstellung der Studienergebnisse, 3. inkonsistente Studienergebnisse</p> <p>[BZ]: Blutzucker [Glim]: Glimepirid [Met]: Metformin [MI]: Myokardinfarkt [Pio]: Pioglitazon [Plac]: Placebo [SH]: Sulfonylharnstoff [UE]: unerwünschte Ereignisse</p>							

<sup>a</sup> Periphere Ödeme.<sup>b</sup> Kardiovaskuläre UE.

Tabelle 68: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Rosiglitazon

Therapieschema											
		Rosi + SH vs. Plac + SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Kontrolle Monotherapie	Rosi vs. Met Monotherapie	Rosi + Met vs. Met Titration 2-fach-Therapie	Rosi (+SH) vs. Met (+SH) 2-fach-Therapie	Rosi vs. SH Monotherapie	Rosi + SH vs. SH Titration 2-fach-Therapie	Rosi + Met vs. SH + Met 2-fach-Therapie	Rosi vs. Repaglinid Monotherapie	
Zielgröße											
Gesamtmortalität		?	?	↔	?	–	↔	?	?	–	
Kardiale	Morbidität (Endpunkt)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	Mortalität	?	–	?	–	–	?	?	–	–	
Zerebrale	Morbidität (Endpunkt)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	Mortalität	–	–	?	–	–	?	–	–	–	
Gefäßbedingte / nichtkardiale / nichtzerebrale	Morbidität (Endpunkt)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	
	Mortalität	–	–	?	?	–	–	–	–	–	

(Fortsetzung)

Tabelle 68 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Rosiglitazon

Zielgröße \ Therapieschema										
	Rosi + SH vs. Plac + SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Kontrolle Monotherapie	Rosi vs. Met Monotherapie	Rosi + Met vs. Met Titration 2-fach-Therapie	Rosi (+SH) vs. Met (+SH) 2-fach-Therapie	Rosi vs. SH Monotherapie	Rosi + SH vs. SH Titration 2-fach-Therapie	Rosi + Met vs. SH + Met 2-fach-Therapie	Rosi vs. Repaglinid Monotherapie	
Erblindungen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Dialysenotwendigkeit	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amputationen (Minor- und Majoramputationen)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Krankenhausaufenthalte, generell	<b>(Rosi+)</b>	-	↔	-	-	↔	-	-	-	-
Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

(Fortsetzung)



Tabelle 68 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Rosiglitazon

Therapieschema										
		Rosi + SH vs. Plac + SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Kontrolle Monotherapie	Rosi vs. Met Monotherapie	Rosi + Met vs. Met Titration 2-fach-Therapie	Rosi (+SH) vs. Met (+SH) 2-fach-Therapie	Rosi vs. SH Monotherapie	Rosi + SH vs. SH Titration 2-fach-Therapie	Rosi + Met vs. SH + Met 2-fach-Therapie	Rosi vs. Repaglinid Monotherapie
Zielgröße										
Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung des BZ		↔	?	↔	↔	?	Rosi+	↔	↔	?
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	↔	↔	↔	↔	–	↔	Rosi–	↔	–
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	↔	↔	↔	↔	–	Rosi– 8 mg	↔	?	–
	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	↔	↔	↔	↔	↔	↔ ≤ 1 Jahr (Rosi+) 4 Jahre	Rosi–	↔	↔
	Gesamtrate Ödeme	(Rosi–)	↔	(Rosi–)	Rosi–	(Rosi–)	Rosi–	Rosi–	–	(Rosi–) <sup>a</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 68 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Rosiglitazon

Therapieschema										
Zielgröße		Rosi + SH vs. Plac + SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Kontrolle Monotherapie	Rosi vs. Met Monotherapie	Rosi + Met vs. Met Titration 2-fach-Therapie	Rosi (+SH) vs. Met (+SH) 2-fach-Therapie	Rosi vs. SH Monotherapie	Rosi + SH vs. SH Titration 2-fach-Therapie	Rosi + Met vs. SH + Met 2-fach-Therapie	Rosi vs. Repaglinid Monotherapie
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Schwerwiegende Ödeme	?	–	↔	?	–	↔	?	–	–
	Studienabbruch wegen Ödemen	–	–	?	?	?	–	<b>Rosi–</b>	–	–
	Körpergewicht	–	–	<b>(Rosi–)</b>	<b>Rosi–</b>	<b>(Rosi–)</b>	<b>Rosi–</b>	<b>(Rosi–)</b>	–	–
	Kardiale Ereignisse	–	–	↔ <sup>b</sup>	↔ <sup>c</sup>	–	↔	–	–	–
	Schwerwiegende kardiale Ereignisse	–	–	↔ <sup>b</sup>	–	–	<b>(Rosi–)<sup>b</sup></b>	–	–	–
	Herzinsuffizienz	?	?	↔	–	?	<b>(Rosi–)<sup>d</sup></b>	↔	–	–
	Frakturen	–	–	<b>(Rosi–) Frauen</b>	–	–	<b>(Rosi–) Frauen</b>	–	–	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		↔	?	?	?	–	?	–	–	–

(Fortsetzung)

Tabelle 68 (Fortsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für Rosiglitazon

Therapieschema										
Zielgröße	Rosi + SH vs. Plac + SH 2-fach-Therapie	Rosi vs. Kontrolle Monotherapie	Rosi vs. Met Monotherapie	Rosi + Met vs. Met Titration 2-fach-Therapie	Rosi (+SH) vs. Met (+SH) 2-fach-Therapie	Rosi vs. SH Monotherapie	Rosi + SH vs. SH Titration 2-fach-Therapie	Rosi + Met vs. SH + Met 2-fach-Therapie	Rosi vs. Repaglinid Monotherapie	
Therapiezufriedenheit	<b>(Rosi+)</b>	?	?	<b>(Rosi+)</b>	–	?	–	–	–	–
<p>–: Keine Daten vorhanden</p> <p>↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen</p> <p><b>(Rosi+)</b>: Hinweis auf einen Vorteil von Pioglitazon</p> <p><b>(Rosi–)</b>: Hinweis auf einen Nachteil von Pioglitazon</p> <p><b>Rosi+</b>: Beleg eines Vorteils für Rosiglitazon</p> <p><b>Rosi–</b>: Beleg eines Nachteils für Rosiglitazon</p> <p>?: Ergebnisse unklar aufgrund unzureichender Datenlage: 1. Studie nicht angelegt, um Ergebnisse zu der entsprechenden Zielgröße zu ermitteln, daher zu geringe Ereignisraten, 2. unzureichende Auswertung/Darstellung der Studienergebnisse, 3. inkonsistente Studienergebnisse</p> <p>[BZ]: Blutzucker [Met]: Metformin [MI]: Myokardinfarkt [Rosi]: Rosiglitazon [Plac]: Placebo [SH]: Sulfonylharnstoff</p>										

<sup>a</sup> Periphere Ödeme.<sup>b</sup> Kardiovaskuläre Erkrankungen.<sup>c</sup> Kardiale Ischämie.<sup>d</sup> Als unerwünschtes Ereignis und als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 69: Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für den Vergleich Pioglitazon vs. Rosiglitazon

Zielgröße		Therapieschema			
		Pio vs. Rosi Monotherapie	Pio + SH vs. Rosi + SH 2-fach-Therapie	Pio + Met vs. Rosi + Met 2-fach-Therapie	
Gesamtmortalität		–	–	–	
Kardiale	Morbidität (Endpunkt)	–	–	–	
	Mortalität	–	–	–	
Zerebrale	Morbidität (Endpunkt)	–	–	–	
	Mortalität	–	–	–	
Gefäßbedingte nichtkardiale / nichtzerebrale	Morbidität (Endpunkt)	–	–	–	
	Mortalität	–	–	–	
Erblindungen		–	–	–	
Dialysenotwendigkeit		–	–	–	
Amputationen (Minor- und Majoramputationen)		–	–	–	
Krankenhausaufenthalte, generell		–	–	–	
Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata		–	–	–	
Durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik		–	–	–	
Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung des BZ		?	?	–	

(Fortsetzung)

Tabelle 69 (Forsetzung): Studien mit unklarer Anwendbarkeit – Landkarte der Beleglage für den Vergleich Pioglitazon vs. Rosiglitazon

Therapieschema				
Zielgröße		Pio vs. Rosi	Pio + SH vs. Rosi + SH	Pio + Met vs. Rosi + Met
		Monotherapie	2-fach-Therapie	2-fach-Therapie
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse	–	?	?
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	–	?	?
	Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	↔	?	?
	Gesamtrate Ödeme	?	–	–
	Schwerwiegende Ödeme	–	–	–
	Studienabbruch wegen Ödemen	–	–	–
	Körpergewicht / BMI	↔	↔	BMI ↔
	Kardiale Ereignisse	–	–	–
	Schwerwiegende kardiale Ereignisse	–	–	–
	Herzinsuffizienz	?	–	–
	Frakturen	–	–	–
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	–	–	–
	Therapiezufriedenheit	–	–	–
–: Keine Daten vorhanden ↔: Kein Hinweis auf eine Über- oder Unterlegenheit einer der beiden Behandlungsoptionen ?: Ergebnisse unklar aufgrund unzureichender Datenlage: 1. Studie nicht angelegt, um Ergebnisse zu der entsprechenden Zielgröße zu ermitteln, daher zu geringe Ereignisraten, 2. unzureichende Auswertung/Darstellung der Studienergebnisse, 3. inkonsistente Studienergebnisse [BMI]: Body-Mass-Index [BZ]: Blutzucker [Met]: Metformin [Pio]: Pioglitazon [Rosi]: Rosiglitazon [SH]: Sulfonylharnstoff				

## ***Zusammenfassung der Ergebnisse***

### ***1. Pioglitazon***

Für die patientenrelevanten Endpunkte Krankenhausaufenthalte, Erblindungen, Dialysenotwendigkeit, Amputationen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata, durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik, Frakturen, Therapiezufriedenheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine Daten vor, sodass bezüglich dieser Endpunkte keine Aussagen über den Vor- oder Nachteil einer Therapie mit Pioglitazon im Vergleich zu anderen Therapieoptionen möglich sind.

### ***Makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität***

Keine der in die Bewertung aufgenommenen Studien war darauf ausgerichtet, makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen und Mortalität als Endpunkte zu untersuchen. Aufgrund der geringen Ereignisraten in der Studie von Mazzone 2006 (01-02-TL-OPI-518), der einzigen Studie, die explizit Folgekomplikationen und Mortalität als Endpunkte nannte für den Vergleich von Pioglitazon vs. Glimepirid (unter einer begleitenden Therapie mit/ohne Metformin oder Insulin), lagen auch für diesen Therapievergleich keine aussagekräftigen Daten vor. Zusammenfassend bleibt somit unklar, ob ein Vor- oder Nachteil einer Therapieoption bezüglich makro- und mikrovaskulärer Folgekomplikationen und Mortalität vorliegt.

### ***Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung***

Im Vergleich einer Behandlung mit Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff in der Monotherapie zeigt sich ein Vorteil für Pioglitazon hinsichtlich der Häufigkeit von Hypoglykämien. Für den Vergleich Pioglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Metformin / Sulfonylharnstoff und Pioglitazon vs. Glimepirid (unter einer begleitenden Therapie mit/ohne Metformin oder Insulin) zeigte sich kein Vor- oder Nachteil einer der Therapieoptionen hinsichtlich der Häufigkeit von Hypoglykämien. Für alle anderen Therapieoptionen lagen keine ausreichenden Daten vor; es bleibt für diese Behandlungsansätze somit unklar, ob ein Vor- oder Nachteil hinsichtlich der Häufigkeit von Hypoglykämien besteht.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Für die folgenden Therapieoptionen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse: 1. Pioglitazon vs. Metformin in der Monotherapie, 2. Pioglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Metformin / Sulfonylharnstoff und 3. Pioglitazon vs. Glimepirid (unter einer begleitenden Therapie mit / ohne Metformin oder Insulin). Somit zeigte sich kein Vor- oder Nachteil hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und für Studienabbrüche

wegen unerwünschter Ereignisse für diese Therapieoptionen. Dieses Ergebnis gilt auch für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, mit Ausnahme des Vergleichs von Pioglitazon vs. Metformin in der Monotherapie – für diesen Vergleich lagen keine Daten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vor.

Für den Vergleich Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff in der Monotherapie zeigte sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bei einer hohen Heterogenität für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Somit blieb unklar, ob ein Vor- oder Nachteil für eine der beiden Behandlungsoptionen hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse besteht. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigte sich in keiner der bewerteten Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapieoptionen. Ein Vor- oder Nachteil wurde somit für Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse nicht gezeigt.

Für alle anderen Therapieoptionen lagen für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und von Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen keine auswertbaren Daten vor bzw. waren die Ereignisraten zu gering, um eine Aussage über den Vor- oder Nachteil einer Therapieoption zu treffen.

### ***Ödeme***

Für die folgenden Therapieoptionen zeigte sich ein Nachteil für Pioglitazon in der Gesamtrate von Ödemen als unerwünschtes Ereignis: Pioglitazon vs. Metformin in der Monotherapie und Pioglitazon vs. Glimepirid (unter einer begleitenden Therapie mit / ohne Metformin oder Insulin). Für den Vergleich Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff in der Monotherapie und Pioglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Metformin / Sulfonylharnstoff beschränkt sich die Aussage eines Nachteils von Pioglitazon auf die Häufigkeit von peripheren Ödemen. Für alle anderen Therapieoptionen konnte aufgrund zu geringer Ereignisraten bzw. fehlender Daten keine Aussage zur Gesamtrate von Ödemen getroffen werden.

Zu schwerwiegenden Ödemen und Studienabbrüchen aufgrund von Ödemen lagen keine auswertbaren Daten vor oder die Ereignisraten waren zu gering, um eine Beurteilung durchzuführen.

### ***Körpergewicht***

Eine stärkere Zunahme im Körpergewicht unter Pioglitazon als unter der Vergleichstherapie wurde für die folgenden Therapieoptionen gemessen: 1. Pioglitazon vs. Metformin in der Monotherapie, 2. Pioglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Metformin / Sulfonylharnstoff 3. Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff in der Monotherapie, 4. Pioglitazon vs. Glimepirid (unter

einer begleitenden Therapie mit / ohne Metformin oder Insulin) und 5. Pioglitazon vs. Acarbose in der Monotherapie.

Für alle anderen Therapieoptionen lagen keine Daten zur Veränderung des Körpergewichtes vor.

### ***Kardiale unerwünschte Ereignisse***

Für kardiovaskuläre Ereignisse wurde für den Therapieansatz Pioglitazon vs. Metformin (jeweils in der Monotherapie) kein Unterschied festgestellt. Ebenfalls wurde kein Unterschied in der Rate kardialer Ereignisse für den Vergleich Pioglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Metformin / Sulfonylharnstoff festgestellt. Ein Vor- oder Nachteil einer dieser Therapieoptionen hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse bzw. kardialer Ereignisse ergab sich somit nicht. Für den Vergleich Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff (jeweils in der Monotherapie) zeigte sich in der Meta-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Rate kardiovaskulärer Ereignisse bei einer hohen Heterogenität. Somit blieb unklar, ob ein Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon vs. Sulfonylharnstoff (jeweils in der Monotherapie) hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse besteht.

Daten hinsichtlich kardialer Ereignisse für andere Therapieoptionen lagen nicht vor.

Informationen zu schwerwiegenden kardialen Ereignissen und Herzinsuffizienzen lagen in den Publikationen nicht vor oder die Ereignisraten waren zu gering, um eine Bewertung vorzunehmen.

## ***2. Rosiglitazon***

Für die patientenrelevanten Endpunkte makro- und mikrovaskuläre Folgekomplikationen, Erblindungen, Dialysenotwendigkeit, Amputationen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata und für die durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik lagen keine Daten vor, sodass bezüglich dieser Endpunkte keine Aussagen über den Vor- oder Nachteil einer Therapie mit Rosiglitazon im Vergleich zu anderen Therapieoptionen möglich sind.

### ***Mortalität***

Für den Vergleich einer Therapie mit Rosiglitazon vs. Metformin bzw. Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff wurde im Rahmen der ADOPT-Studie gezeigt, dass kein Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen den Therapieoptionen bestand. Aussagen über mögliche Unterschiede in der kardialen, zerebralen und gefäßbedingten nichtkardialen / nichtzerebralen Mortalität konnten anhand dieser Studie wegen geringer Ereignisraten für die einzelnen Todesarten nicht getroffen werden. Ein Vor- oder Nachteil einer Therapieoption hinsichtlich der Gesamtmortalität ergab sich somit nicht; ob Unterschiede zwischen den Todesarten bestanden, blieb unklar. Für alle weiteren untersuchten Therapieoptionen lagen keine Daten



zur Mortalität vor bzw. waren die Ereignisraten zu gering, um eine Aussage über den Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon zu erhalten.

### ***Krankenhausaufenthalte***

In der RESULT-Studie wurde ein Vorteil einer Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Sulfonylharnstoff hinsichtlich der Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten gezeigt. Im Gegensatz dazu wurde in der ADOPT-Studie für den Vergleich von Rosiglitazon vs. Metformin bzw. Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff kein Unterschied in der Anzahl der Patienten gezeigt, die einen Krankenhausaufenthalt benötigten. Ein Vor- oder Nachteil für den Vergleich von Rosiglitazon vs. Metformin bzw. Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff für den Endpunkt Krankenhausaufenthalte lag somit nicht vor. Für alle anderen untersuchten Therapieoptionen lagen zu Krankenhausaufenthalten keine Daten vor.

### ***Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien unter Berücksichtigung der Blutzuckersenkung***

Für die Behandlung von Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff wurde eine geringere Rate der Hypoglykämien unter Rosiglitazontherapie gezeigt, was als Vorteil für Rosiglitazon gewertet wurde. Die folgenden Therapieoptionen zeigten keinen Unterschied in der Hypoglykämierate: 1. Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Sulfonylharnstoff, 2. Rosiglitazon vs. Metformin in der Monotherapie, 3. Rosiglitazon / Metformin vs. Metformintitration, 4. Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstofftitration und 5. Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin. Ein Vor- oder Nachteil einer dieser Therapieoptionen hinsichtlich Hypoglykämien bestand somit nicht. Für alle weiteren Therapieoptionen lagen keine Daten vor oder waren die Ereignisraten zu gering, um eine Aussage über den Vor- oder Nachteil einer Therapieoption zu treffen.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse war für die folgenden Therapieoptionen nicht statistisch signifikant unterschiedlich: 1. Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Sulfonylharnstoff, 2. Rosiglitazon vs. Kontrolle, 3. Rosiglitazon vs. Metformin in der Monotherapie und 4. Rosiglitazon / Metformin vs. Metformintitration. Ein Vor- oder Nachteil bezüglich unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse bestand für diese Therapieoptionen somit nicht. Auch für die Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin vs. Sulfonylharnstoff / Metformin wurde kein Unterschied in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse beobachtet. Die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war aber zu gering, um eine Aussage über den Vor- oder Nachteil einer Therapieoption zu treffen.

Für die Behandlung mit Rosiglitazon vs. Metformin (jeweils mit/ohne Sulfonylharnstoff) und Rosiglitazon vs. Repaglinid wurden ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede für Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen gezeigt. Somit ergab sich kein Vor- oder Nachteil für diese Vergleiche hinsichtlich von Studienabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse gab es keine Angaben.

Im Vergleich zwischen Rosiglitazon und Sulfonylharnstoff in der Monotherapie zeigte sich kein Vor- oder Nachteil in der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse. Die Rate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war dagegen unter 8 mg Rosiglitazon in einer Meta-Analyse statistisch signifikant höher als unter Sulfonylharnstoff. Hieraus ergab sich ein Nachteil für Rosiglitazon hinsichtlich der Gesamtrate schwerwiegender Ereignisse. Allerdings brachen statistisch signifikant weniger Patienten in der ADOPT-Studie eine Behandlung mit Rosiglitazon innerhalb von 4 Jahren ab. Somit gab es einen Vorteil für Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff bezüglich Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse. Für diese Bewertung waren die Ergebnisse der ADOPT-Studie ausschlaggebend, der Studie mit der längsten Laufzeit und der höchsten Anzahl an eingeschlossenen Patienten (2905 Patienten). In 2 Studien mit einer Laufzeit von 1 Jahr und 1 Studie über 28 Wochen waren die Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Ein Vor- oder Nachteil einer Behandlung über einen Zeitraum von bis zu 1 Jahr ergab sich somit für die Studienabbruchrate wegen unerwünschter Ereignisse nicht.

Für den Vergleich Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstofftitration wurde eine statistisch signifikant höhere Rate von Studienabbrüchen unter Rosiglitazon in der Meta-Analyse identifiziert. Hieraus ergab sich ein Nachteil für eine Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff im Vergleich zu einer Sulfonylharnstofftitration. Weiterhin wurde eine höhere Rate von unerwünschten Ereignissen unter Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstofftitration festgestellt, was ebenfalls als Nachteil für Rosiglitazon bewertet wurde. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurde kein Vor- oder Nachteil einer der beiden Behandlungsoptionen ermittelt.

### **Ödeme**

Eine höhere Gesamtrate von Ödemen unter Rosiglitazon wurde für die folgenden Therapieoptionen berichtet: 1. Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Sulfonylharnstoff, 2. Rosiglitazon vs. Metformin in der Monotherapie, 3. Rosiglitazon / Metformin vs. Metformintitration, 4. Rosiglitazon vs. Metformin (jeweils mit / ohne Sulfonylharnstoff), 5. Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff in der Monotherapie, 6. Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstofftitration und 7. für periphere Ödeme für den Vergleich von Rosiglitazon vs. Repaglinid. Somit ergab sich ein Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon hinsichtlich des Auftretens von Ödemen unter den angeführten Therapieoptionen. Kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtrate von Ödemen wurde für den Vergleich von

Rosiglitazon vs. Kontrolle berichtet. Ein Vor- oder Nachteil für eine dieser Behandlungen wurde somit nicht gezeigt.

Für den Vergleich Rosiglitazon vs. Metformin in der Monotherapie und Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff in der Monotherapie wurden keine Unterschiede in der Häufigkeit von schwerwiegenden Ödemen ermittelt. Ein Vor- oder Nachteil einer der beiden Therapieoptionen hinsichtlich schwerwiegender Ödeme lag somit nicht vor. Für alle anderen Therapieoptionen lagen keine Daten vor oder waren die Ereignisraten zu gering, um eine Aussage über Vor- oder Nachteile im Auftreten von schwerwiegenden Ödemen zu treffen.

In einer Meta-Analyse für den Vergleich Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstofftitration zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Studienabbruchrate aufgrund von Ödemen zuungunsten von Rosiglitazon. Hieraus ergab sich ein Nachteil einer Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sulfonylharnstofftitration für Studienabbrüche wegen Ödemen. Für alle weiteren Therapieoptionen lagen keine Ergebnisse vor oder die Ereignisraten waren zu gering, um eine Aussage über Vor- oder Nachteile einer Therapieoption bezüglich Studienabbrüche aufgrund von Ödemen zu treffen.

### ***Körpergewicht***

Für die folgenden Vergleiche wurde eine erhöhte Gewichtszunahme unter Rosiglitazon festgestellt: 1.) Rosiglitazon vs. Metformin in der Monotherapie, 2.) Rosiglitazon / Metformin vs. Metformintitration, 3.) Rosiglitazon vs. Metformin (jeweils mit / ohne Sulfonylharnstoff), 4.) Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff in der Monotherapie, 5.) Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstofftitration.

Für alle übrigen Therapieoptionen standen keine Daten zur Verfügung, um eine Bewertung vorzunehmen.

### ***Kardiale unerwünschte Ereignisse***

Im Vergleich Rosiglitazon vs. Metformin in der Monotherapie zeigte die ADOPT-Studie keinen Unterschied in der Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen, schwerwiegender kardiovaskulärer Erkrankungen und von Herzinsuffizienzen. Somit zeigte sich kein Vor- oder Nachteil der beiden Therapieoptionen hinsichtlich dieser kardialen unerwünschten Ereignisse.

In der Meta-Analyse wurde keine statistisch signifikant höhere Rate der kardialen Ischämien unter einer Behandlung mit Rosiglitazon / Metformin vs. Metformintitration ermittelt. Somit zeigte sich kein Vor- oder Nachteil für Rosiglitazon / Metformin gegenüber einer Metformintitration für das unerwünschte Ereignis kardiale Ischämie. Zu schwerwiegenden kardialen Ereignissen und Herzinsuffizienz fanden sich für diesen Vergleich keine Angaben.

Für den Vergleich Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff in der Monotherapie wurde kein Unterschied in der Gesamtrate kardialer unerwünschter Ereignisse (kardiovaskulärer Erkrankungen) festgestellt. Allerdings traten schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen und auch (schwerwiegende) Herzinsuffizienzen häufiger unter Rosiglitazon auf. Somit ergab sich ein Nachteil für die Monotherapie mit Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff für schwerwiegende kardiovaskuläre Erkrankungen und (schwerwiegende) Herzinsuffizienzen. Die Aussagekraft ist aber eingeschränkt, da die Beobachtungs- und Behandlungszeit der Patienten unter Glibenclamid kürzer war. Die Behandlungszeit betrug im Median unter Rosiglitazon 4 Jahre und unter Glibenclamid nur 3,3 Jahre, da der primäre Endpunkt der Studie (Versagen der Monotherapie) unter dem Sulfonylharnstoff schneller erreicht wurde und mehr Studienabbrüche auftraten.

Eine Meta-Analyse zeigte für den Vergleich Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstofftitration keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Rate der Herzinsuffizienzen unter Rosiglitazon. Ein Vor- oder Nachteil für die Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstofftitration in der Häufigkeit von Herzinsuffizienzen ergab sich somit nicht. Zur Gesamtrate kardialer Ereignisse und schwerwiegender kardialer Ereignisse lagen für den Vergleich von Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Sulfonylharnstofftitration keine Ergebnisse vor.

Für alle weiteren Therapieoptionen lagen keine Daten zu kardialen Ereignissen, schwerwiegenden kardialen Ereignissen und Herzinsuffizienzen vor.

### ***Frakturen***

Die ADOPT-Studie zeigte für den Vergleich von Rosiglitazon vs. Sulfonylharnstoff in der Monotherapie und Rosiglitazon vs. Metformin in der Monotherapie eine statistisch signifikant höhere Rate der Frakturen bei Frauen, die mit Rosiglitazon behandelt wurden. Bei Männern traten Frakturen unter Rosiglitazontherapie nicht statistisch signifikant häufiger auf als unter Sulfonylharnstoff oder Metformin. Die erhöhte Rate von Frakturen bei Frauen unter Rosiglitazonbehandlung im Vergleich zu Metformin bzw. Glibenclamid wird als Nachteil für Rosiglitazon bewertet.

### ***Therapiezufriedenheit***

Für den Vergleich von Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Sulfonylharnstoff und Rosiglitazon / Metformin vs. Metformintitration ergab sich für den Endpunkt Therapiezufriedenheit ein Vorteil für die Behandlung mit Rosiglitazon. Für alle weiteren Therapieoptionen lagen entweder keine Daten zur Therapiezufriedenheit vor oder die Ergebnisse wurden aufgrund qualitativer Mängel als nicht ausreichend bewertet, um den Vor- oder Nachteil einer Therapieoption aufzuzeigen.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Nur für den Vergleich von Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Sulfonylharnstoff lagen Daten mit ausreichender Qualität vor, um eine Bewertung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität durchzuführen. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Therapieoptionen ermittelt. Ein Vor- oder Nachteil hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter einer Behandlung mit Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Placebo / Sulfonylharnstoff wurde somit nicht aufgezeigt.

***3. Pioglitazon vs. Rosiglitazon***

Nur für die Endpunkte Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse und Körpergewicht / BMI lagen aus dem direkten Vergleich einer Behandlung von Pioglitazon bzw. Rosiglitazon aussagekräftige Ergebnisse vor. Für alle weiteren Endpunkte lagen keine verwertbaren Daten vor oder die Ereignisraten waren sehr klein. Eine Aussage über einen Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon bzw. Rosiglitazon war somit nicht möglich.

***Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse***

Für den Vergleich einer Monotherapie mit Pioglitazon bzw. Rosiglitazon wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in der Häufigkeit eines Studienabbruchs wegen unerwünschter Ereignisse festgestellt. Ein Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon bzw. Rosiglitazon in der Monotherapie wurde somit nicht gezeigt. Eine Aussage über Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse für eine 2-fach-Therapie von Pioglitazon/Sulfonylharnstoff vs. Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff bzw. Pioglitazon / Metformin vs. Rosiglitazon / Metformin war aufgrund der geringen Ereignisraten nicht möglich. Entsprechend liegen keine Informationen über einen Vor- oder Nachteil einer Behandlung mit Pioglitazon / Sulfonylharnstoff vs. Rosiglitazon / Sulfonylharnstoff bzw. Pioglitazon / Metformin vs. Rosiglitazon / Metformin für Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse vor.

***Körpergewicht/BMI***

Für keinen der untersuchten Therapievergleiche wurde ein statistisch signifikanter Unterschied in der Veränderung des Körpergewichtes bzw. BMI zwischen den Gruppen gezeigt.

**Anhang I (4): Publikationen zu den bewerteten Studien mit unklarer Anwendbarkeit**

1. Bailey CJ, Bagdonas A, Rubes J, McMorn SO, Donaldson J, Biswas N et al. Rosiglitazone/metformin fixed-dose combination compared with uptitrated metformin alone in type 2 diabetes mellitus: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2005; 27(10): 1548-1561.
2. Baksi A, James RE, Zhou B, Nolan JJ. Comparison of uptitration of gliclazide with the addition of rosiglitazone to gliclazide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on half-maximal doses of a sulphonylurea. *Acta Diabetol* 2004; 41(2): 63-69.
3. Charbonnel BH, Matthews DR, Schernthaner G, Hanefeld M, Brunetti P, QUARTET Study Group. A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial. *Diabet Med* 2005; 22(4): 399-405.
4. Chou HS, Palmer JP, Jones AR, Waterhouse B, Ferreira-Cornwell C, Krebs J et al. Initial treatment with fixed-dose combination rosiglitazone/glimepiride in patients with previously untreated type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008; 10(8): 626-637.
5. Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN, Ciccarelli L, Salvadeo S, Peros E et al. Antithrombotic effects of rosiglitazone-metformin vs. glimepiride-metformin combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Pharmacotherapy* 2005; 25(5): 637-645.

Derosa G, Cicero AFG, Gaddi AV, Ciccarelli L, Piccinni MN, Salvadeo S et al. Long-term effects of glimepiride or rosiglitazone in combination with metformin on blood pressure control in type 2 diabetic patients affected by the metabolic syndrome: A 12-month, double-blind, randomized clinical trial. *Clinical Therapeutics* 2005; 27(9): 1383-1391.

Derosa G, Gaddi AV, Ciccarelli L, Fogari E, Ghelfi M, Ferrari I et al. Long-term effect of glimepiride and rosiglitazone on non-conventional cardiovascular risk factors in metformin-treated patients affected by metabolic syndrome: A randomized, double-blind clinical trial. *Journal of International Medical Research* 2005; 33(3): 284-294.

Derosa G, Gaddi AV, Piccinni MN, Salvadeo S, Ciccarelli L, Fogari E et al. Differential effect of glimepiride and rosiglitazone on metabolic control of type 2 diabetic patients treated with metformin: a randomized, double-blind, clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(2): 197-205.
6. Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Ragonesi PD, Fogari E, Bertone G et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2004; 26(5): 744-754.

Derosa G, Cicero AF, Dangelo A, Gaddi A, Ragonesi PD, Piccinni MN et al. Thiazolidinedione effects on blood pressure in diabetic patients with metabolic syndrome treated with glimepiride. *Hypertens Res* 2005; 28(11): 917-924.

- Derosa G, Cicero AF, Gaddi A, Ragonesi PD, Piccinni MN, Fogari E et al. A comparison of the effects of pioglitazone and rosiglitazone combined with glimepiride on prothrombotic state in type 2 diabetic patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 69(1): 5-13.
- Derosa G, Cicero AFG, D'Angelo A, Gaddi A, Ciccarelli L, Piccinni MN et al. Effects of 1 Year of Treatment with Pioglitazone or Rosiglitazone Added to Glimepiride on Lipoprotein (a) and Homocysteine Concentrations in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *Clinical Therapeutics* 2006; 28(5): 679-688.
7. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Metformin-pioglitazone and metformin-rosiglitazone effects on non-conventional cardiovascular risk factors plasma level in type 2 diabetic patients with metabolic syndrome. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics* 2006; 31(4): 375-383.
- Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Effects of rosiglitazone and pioglitazone combined with metformin on the prothrombotic state of patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Journal of International Medical Research* 2006; 34(5): 545-555.
- Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi PD, Ciccarelli L, Piccinni MN, Pricolo F et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with metformin. *Internal Medicine Journal* 2007; 37(2): 79-86.
- Derosa G, Fogari E, Cicero AFG, D'Angelo A, Ciccarelli L, Piccinni MN et al. Blood pressure control and inflammatory markers in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone or rosiglitazone and metformin. *Hypertension Research - Clinical & Experimental* 2007; 30(5): 387-394.
8. Goke B, German Pioglitazone Study Group. Improved glycemic control and lipid profile in a randomized study of pioglitazone compared with acarbose in patients with type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2002; 1(5): 329-336.
- Goke B, Lubben G, Bates PC. Coefficient of beta-cell failure in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone or acarbose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112(2): 115-117.
9. Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1547-1554.
- Deeg MA, Buse JB, Goldberg RB, Kendall DM, Zagar AJ, Jacober SJ et al. Pioglitazone and rosiglitazone have different effects on serum lipoprotein particle concentrations and sizes in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2007; 30(10): 2458-2464.
10. Hallsten K, Virtanen KA, Lonnqvist F, Sipila H, Oksanen A, Viljanen T et al. Rosiglitazone but not metformin enhances insulin- and exercise-stimulated skeletal muscle glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(12): 3479-3485.

- Hallsten K, Virtanen KA, Lonnqvist F, Janatuinen T, Turiceanu M, Ronnema T et al. Enhancement of insulin-stimulated myocardial glucose uptake in patients with Type 2 diabetes treated with rosiglitazone. *Diabet Med* 2004; 21(12): 1280-1287.
- Karlsson HK, Hallsten K, Bjornholm M, Tsuchida H, Chibalin AV, Virtanen KA et al. Effects of metformin and rosiglitazone treatment on insulin signaling and glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized controlled study. *Diabetes* 2005; 54(5): 1459-1467.
- Viljanen AP, Virtanen KA, Jarvisalo MJ, Hallsten K, Parkkola R, Ronnema T et al. Rosiglitazone treatment increases subcutaneous adipose tissue glucose uptake in parallel with perfusion in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized study with metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(12): 6523-6528.
- Virtanen KA, Hallsten K, Parkkola R, Janatuinen T, Lonnqvist F, Viljanen T et al. Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2003; 52(2): 283-290.
11. Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH. One-Year Glycemic Control with A Sulfonylurea Plus Pioglitazone Vs. A Sulfonylurea Plus Metformin in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 141-147.
12. Hanefeld M, Patwardhan R, Jones NP, Rosiglitazone Clinical Trials Study G. A one-year study comparing the efficacy and safety of rosiglitazone and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetes. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2007; 17(1): 13-23.
- Smith SA, Porter LE, Biswas N, Freed MI. Rosiglitazone, but not glyburide, reduces circulating proinsulin and the proinsulin:insulin ratio in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12): 6048-6053.
13. Jacob AN, Salinas K, dams-Huet B, Raskin P. Weight gain in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2007; 9(3): 386-393.
14. Jain R, Osei K, Kupfer S, Perez AT, Zhang J. Long-term safety of pioglitazone vs. glyburide in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2006; 26(10): 1388-1395.
15. Jovanovic L, Hassman DR, Gooch B, Jain R, Greco S, Khutoryansky N et al. Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide plus pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63(2): 127-134.
16. Kerenyi Z, Samer H, James R, Yan Y, Stewart M. Combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide compared with upward titration of glibenclamide alone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 63(3): 213-223.
17. Khan M, Murray FT, Karunaratne M, Perez A. Pioglitazone and reductions in post-challenge glucose levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(1): 31
- Viberti G, Lachin J, Holman R, Zinman B, Haffner S, Kravitz B et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT): baseline characteristics of Type 2 diabetic patients in North America and Europe. *Diabetic Medicine* 2006; 23(12): 1289-1294.



- Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR et al. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008; 31(5): 845-851.
18. Lawrence JM, Reid J, Taylor GJ, Stirling C, Reckless JP. Favorable effects of pioglitazone and metformin compared with gliclazide on lipoprotein subfractions in overweight patients with early type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 41-46.
19. Leiter LA, Harris SB, Chiasson J-L, Edwards L, O'Neill MC, Van DM. Efficacy and safety of Rosiglitazone as monotherapy or in combination with metformin in primary care settings. *Canadian Journal of Diabetes* 2005; 29(4): 384-392.
20. Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB, Sr. et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296(21): 2572-2581.
- Davidson M, Meyer PM, Haffner S, Feinstein S, D'Agostino R, Sr., Kondos GT et al. Increased high-density lipoprotein cholesterol predicts the pioglitazone-mediated reduction of carotid intima-media thickness progression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2008; 117(16): 2123-2130.
21. Pavo I, Jermendy G, Varkonyi TT, Kerenyi Z, Gyimesi A, Shoustov S et al. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4): 1637-1645.
22. Perriello G, Pampanelli S, Di PC, Brunetti P, Italian Pioglitazone Study Group. Comparison of glycaemic control over 1 year with pioglitazone or gliclazide in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23(3): 246-252.
- Perriello G, Pampanelli S, Brunetti P, di Pietro C, Mariz S, Italian Pioglitazone Study G. Long-term effects of pioglitazone vs. gliclazide on hepatic and humoral coagulation factors in patients with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(3): 226-230.
23. Raskin P, McGill J, Saad MF, Cappleman JM, Kaye W, Khutoryansky N et al. Combination therapy for type 2 diabetes: repaglinide plus rosiglitazone. *Diabet Med* 2004; 21(4): 329-335.
24. Rosenstock J, Goldstein BJ, Vinik AI, O'Neill MC, Porter LE, Heise MA et al. Effect of early addition of rosiglitazone to sulphonylurea therapy in older type 2 diabetes patients (>60 years): the Rosiglitazone Early vs. SULphonylurea Titration (RESULT) study. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(1): 49-57.
- Herman WH, Dirani RG, Horblyuk R, O'Neill MC, Kravitz B, Heise MA et al. Reduction in use of healthcare services with combination sulphonylurea and rosiglitazone: findings from the Rosiglitazone Early vs SULphonylurea Titration (RESULT) study. *Am J Manag Care* 2005; 11(4): 273-278.
25. Rosenstock J, Rood J, Cobitz A, Biswas N, Chou H, Garber A. Initial treatment with rosiglitazone/metformin fixed-dose combination therapy compared with monotherapy with either rosiglitazone or metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2006; 8(6): 650-660.

26. Rosenstock J, Chou HS, Matthaei S, Seidel DK, Hamann A. Potential benefits of early addition of rosiglitazone in combination with glimepiride in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(10): 862-873.
27. Ryan CM, Freed MI, Rood JA, Cobitz AR, Waterhouse BR, Strachan MW. Improving metabolic control leads to better working memory in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 345-351.
28. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P, QUARTET Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone vs. metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(12): 6068-6076.
29. St John SM, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(11): 2058-2064.
30. Stewart MW, Cirkel DT, Furuseth K, Donaldson J, Biswas N, Starkie MG et al. Effect of metformin plus rosiglitazone compared with metformin alone on glycaemic control in well-controlled Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2006; 23(10): 1069-1078.
31. Stocker DJ, Taylor AJ, Langley RW, Jezior MR, Vigersky RA. A randomized trial of the effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *American Heart Journal* 2007; 153(3): 445.
32. Tan M, Johns D, Gonzalez GG, Antunez O, Fabian G, Flores-Lozano F et al. Effects of pioglitazone and glimepiride on glycemic control and insulin sensitivity in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Clin Ther* 2004; 26(5): 680-693.
33. Tan MH, Baksi A, Krahulec B, Kubalski P, Stankiewicz A, Urquhart R et al. Comparison of pioglitazone and gliclazide in sustaining glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(3): 544-550.
34. Tan MH, Johns D, Strand J, Halse J, Madsbad S, Eriksson JW et al. Sustained effects of pioglitazone vs. glibenclamide on insulin sensitivity, glycaemic control, and lipid profiles in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2004; 21(8): 859-866.
- Heliovaara MK, Herz M, Teppo AM, Leinonen E, Ebeling P. Pioglitazone has anti-inflammatory effects in patients with Type 2 diabetes. *Journal of Endocrinological Investigation* 2007; 30(4): 292-297.
35. Teramoto T, Yamada N, Shirai K, Saito Y. Effects of pioglitazone hydrochloride on Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Atherosclerosis & Thrombosis* 2007; 14(2): 86-93.
36. Watanabe I, Tani S, Anazawa T, Kushiro T, Kanmatsuse K. Effect of pioglitazone on arteriosclerosis in comparison with that of glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 68(2): 104-110.
37. Weissman P, Goldstein BJ, Rosenstock J, Waterhouse B, Cobitz AR, Wooddell MJ et al. Effects of rosiglitazone added to submaximal doses of metformin compared with dose escalation of metformin in type 2 diabetes: the EMPIRE Study. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(12): 2029-2035.
- Goldstein BJ, Weissman PN, Wooddell MJ, Waterhouse BR, Cobitz AR. Reductions in biomarkers of cardiovascular risk in type 2 diabetes with rosiglitazone added to

metformin compared with dose escalation of metformin: an EMPIRE trial sub-study.  
Current Medical Research & Opinion 2006; 22(9): 1715-1723.

38. Yamanouchi T, Sakai T, Igarashi K, Ichiyanagi K, Watanabe H, Kawasaki T. Comparison of metabolic effects of pioglitazone, metformin, and glimepiride over 1 year in Japanese patients with newly diagnosed Type 2 diabetes. Diabet Med 2005; 22(8): 980-985.

**Anhang J: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und Reviewer**

Im Folgenden sind potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und externen Reviewer dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen an Hand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

**Externe Sachverständige**

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Priv. Doz. Dr. med. Bernd Richter	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

**Externe Reviewer**

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Priv. Doz. Dr. med. Stefan Sauerland	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. med. Ulrich Alfons Müller	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma<sup>10</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>11</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>12</sup> beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 3:* Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?<sup>13</sup>

*Frage 4:* Haben Sie und / oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Frage 5:* Haben Sie und / oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

---

<sup>10</sup> Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z. B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

<sup>11</sup> Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

<sup>12</sup> „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z. B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

<sup>13</sup> Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 7:* Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

*Frage 8:* Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?