

IQWiG-Berichte - Jahr: 2007 Nr. 24

Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide

Rapid Report

Auftrag A05-23
Version 1.0
Stand: 20.08.2007

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema: Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

17.11.2005

Interne Auftragsnummer:

A05-23

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 des externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenskonflikten sind in Anhang E dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

1. Externes Review des Rapid Reports:

- Dr. med. Hans Wille, Institut für Klinische Pharmakologie Klinikum Bremen-Mitte gGmbH, Bremen

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

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. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report A05-23. Köln: IQWiG; 2007.

Kurzfassung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 17.11.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Rapid Reports zur Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide beauftragt.

Fragestellung

Die Ziele der geplanten Untersuchung ergaben sich aus der Auftragsformulierung des G-BA sowie aus dem Zulassungsstatus von Exenatide zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 in Europa. Folgende Fragestellungen sollten durch den Rapid Report beantwortet werden:

- Besteht in der Behandlung mit Exenatide im Vergleich zu einer Placebogabe oder keiner Behandlung additiv zu einer Blutzucker senkenden Behandlung mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen ein Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2?
- Besteht in der Behandlung mit Exenatide im Vergleich zu einer vorhandenen Therapiealternative additiv zu einer Blutzucker senkenden Behandlung mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff ein Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2?

Methoden

Die systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Medline (1966 bis Juni 2007), EMBASE (1980 bis Juni 2007), BIOSIS und CINAHL (Juli 2007), den Cochrane Datenbanken (Juli 2007) sowie in verschiedenen Verlagsdatenbanken durchgeführt. Darüber hinaus wurden Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte), Studienregister und öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen durchsucht. Weiterhin wurden bei dem Hersteller von Exenatide nach einer Liste von Studien gefragt.

Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien, die Exenatide (additiv zu Metformin und/oder Sulfonylharnstoff bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten) mit Placebo oder alternativen Blutzucker senkenden Therapien verglichen (Mindeststudiendauer 12 Wochen).

Das Literaturscreening wurde von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Nach einer Bewertung der Studienqualität wurden die Ergebnisse der einzelnen Studien nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und beschrieben. Soweit sinnvoll und möglich wurden Meta-Analysen der Daten durchgeführt.

Ergebnisse

Die Literaturrecherche ergab 5 Studien für die Bewertung von Exenatide. Drei Studien untersuchten Placebo-kontrolliert die Blutzucker senkende Behandlung mit Exenatide zusätzlich zu Metformin, Sulfonylharnstoff bzw. Metformin und Sulfonylharnstoff. In 2 Studien wurde Exenatide mit Insulin verglichen, dabei erhielten alle Patienten zusätzlich Metformin und Sulfonylharnstoff.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die in den Studien erhobenen Endpunkte.

Tabelle 1: Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte, für die aus den eingeschlossenen Studien Daten verfügbar waren^a

Studie Studiennummer Publikation	HbA1c	Hypo- glykämien	Uner- wünschte Ereignisse	Gewicht	Gesund- heitsbezogene Lebensqualität	Therapie- zufriedenheit
2993-112 DeFronzo 2005	●	●	●	●		
2993-113 Buse 2004	●	●	●	●		
2993-115 Kendall 2005	●	●	●	●		
H80-MC-GWAA Heine 2005 Secnik Boye 2006	●	●	●	●	●	●
H80-MC-GWAD Nauck 2007	●	●	●	●	(●) ^b	(●) ^b
a: Für folgende Endpunkte lagen in keiner der Studien Daten vor: Folgekomplikationen, Mortalität, hyperosmolare und ketoazidotische Komata, durch Hyperglykämie bedingte Symptomatik.						
b: In der Studie GWAD wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Therapiezufriedenheit erhoben, die Ergebnissen sind aber nicht veröffentlicht.						

Zu den Endpunkten Folgekomplikationen des Diabetes, Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik standen in den eingeschlossenen Studien keine relevanten Daten zur Verfügung.

Ausmaß der Blutzuckersenkung

Im Vergleich zu Placebo zeigte Exenatide eine dosisabhängige Absenkung des HbA1c. Bei einem mittleren HbA1c Ausgangswert von 8 % bis 9 % nahm der HbA1c der Exenatide-5 µg-Gruppe im Lauf der 30-wöchigen Behandlung im Mittel um 0,64 % ab, die Senkung des HbA1c unter Exenatide 10 µg betrug 0,96 %.

In den aktiv kontrollierten Studien war die Abnahme des HbA1c unter Exenatide und Insulin vergleichbar (etwa 1 %), die Nichtunterlegenheit von Exenatide wurde in beiden Studien gezeigt. Der Anteil von Patienten mit einem HbA1c ≤ 7 % war in der Studie GWAA in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich (Exenatide 10 µg 46 %, Insulin Glargin 48 %), in der Studie GWAD lag der Anteil unter Exenatide (32 %) etwas höher als unter Insulin (24 %).

Schwere Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien wurden nur in 2 Studien berichtet, in allen anderen Studien wurden keine schweren Hypoglykämien beobachtet. In der Placebo-kontrollierten Studie 115 trat bei einem Patienten in der Exenatide-5 µg-Gruppe eine schwere Hypoglykämie auf, in den anderen Gruppen wurden keine Hypoglykämien berichtet. In der aktiv kontrollierten Studie GWAA wurden in beiden Gruppen bei je 4 Patienten schwere Hypoglykämien beobachtet. Die Rate von Patienten mit schweren Hypoglykämien lag damit in beiden Studien unter 2 % und war in den Behandlungsgruppen vergleichbar. Bezüglich des Auftretens schwerer Hypoglykämien gab es damit keinen Unterschied zwischen Exenatide und Placebo. Auch im Vergleich von Exenatide und Insulin Glargin bzw. biphasischem Insulin Aspart gab es bezüglich schwerer Hypoglykämien keine Unterschiede zwischen den Therapieoptionen.

Sonstige unerwünschte Ereignisse

In den Placebo-kontrollierten Studien waren die Rate von Patienten mit unerwünschten Ereignissen sowie die Rate der Patienten mit Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse unter Exenatide höher als unter Placebo. Die Rate der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nahm dabei mit steigender Exenatidedosis zu. Unter Exenatide 10 µg war der Unterschied zu Placebo in der Meta-Analyse statistisch signifikant. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Exenatide dagegen nicht häufiger auf als unter Placebo.

Im Vergleich zu Insulin Glargin und Insulin Aspart wurden unter Exenatide statistisch signifikant mehr unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse berichtet. Die Rate von Patienten mit schwer wiegenden unerwünschten Ereignissen war zwischen Exenatide und Insulin Glargin bzw. Insulin Aspart vergleichbar.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Exenatide waren gastrointestinale unerwünschte Ereignisse. Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö traten sowohl unter Exenatide

5 µg als auch unter Exenatide 10 µg statistisch signifikant häufiger auf als unter Placebo (Ergebnisse der Meta-Analyse).

Übelkeit war das häufigste unerwünschte Ereignis. Wurde Exenatide zusätzlich zu dem ebenfalls potenziell Übelkeit verursachenden Metformin eingesetzt, betrug die Risikodifferenz zu Placebo 17 % für Exenatide 5 µg und 26 % für Exenatide 10 µg. In Studie 113, in der Exenatide zusätzlich zu Sulfonylharnstoffen gegeben wurde, lag die Risikodifferenz sogar bei 32 % für Exenatide 5 µg und 44 % für Exenatide 10 µg. Für Erbrechen betrug die Risikodifferenz zu Placebo für beide Exenatidedosierungen 9 %, für Diarrhö 5 % (Exenatide 5 µg) bzw. 8 % (Exenatide 10 µg).

In den aktiv kontrollierten Studien traten Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö ebenfalls statistisch signifikant häufiger unter Exenatide als unter Insulin Glargin bzw. Insulin Aspart auf.

Gewicht

Unter Exenatide kam es in allen Studien zu einem Gewichtsverlust der Patienten. Im Vergleich zu Placebo betrug die Differenz im Mittel unter Exenatide 5 µg -0,71 kg in 30 Wochen und unter Exenatide 10 µg -1,29 kg in 30 Wochen (Daten der Meta-Analyse). Diese Unterschiede zu Placebo waren statistisch signifikant.

In den aktiv kontrollierten Studien nahmen die Patienten unter Insulin im Gegensatz zu denen unter Exenatide an Gewicht zu. Die mittlere Differenz zwischen Exenatide und Insulin lag bei -4,1 kg in 26 Wochen im Vergleich zu Insulin Glargin und bei -5,5 kg in 52 Wochen im Vergleich zu Insulin Aspart. Diese Unterschiede der Gewichtsentwicklung waren statistisch signifikant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den beiden aktiv kontrollierten Studien erhoben, bisher aber nur für die Studie GWAA berichtet. Die Ergebnisse zeigen keine Unterschiede zwischen Exenatide und Insulin Glargin bezüglich der Einschätzung des Gesundheitszustands mit dem EQ-5D oder der Vitalität gemessen mit der entsprechenden Subskala des SF-36. Auch der Einfluss der Behandlung auf die Flexibilität bezüglich Mahlzeiten und Aktivitäten des täglichen Lebens, der mit der Diabetes Treatment Flexibility Scale ermittelt wurde, wurden von den Patienten in beiden Behandlungsgruppen gleich eingeschätzt. Die Ergebnisse sind möglicherweise zu Gunsten von Exenatide verzerrt.

Therapiezufriedenheit

Die Therapiezufriedenheit der Patienten wurde in den beiden aktiv kontrollierten Studien erhoben, Daten sind bisher allerdings ausschließlich für die Studie GWAA publiziert. In dieser Studie zeigte sich sowohl unter Exenatide als auch unter Insulin Glargin eine Zunahme der Therapiezufriedenheit; diese Änderung war in beiden Gruppen vergleichbar. Ein Vorteil

für eine der Therapieoptionen ergibt sich damit nicht. Die Ergebnisse sind möglicherweise zu Gunsten von Exenatide verzerrt.

FAZIT

Die Wirkung von Exenatide als Blutzucker senkende Therapie ist belegt. Eine bessere Wirkung von Exenatide bezüglich der Blutzuckersenkung im Vergleich zu Insulin ist nicht belegt. Die vorliegenden Studien zeigten für Exenatide im Vergleich zu Insulin Glargin und Insulin Aspart bezüglich der Blutzucker senkenden Wirkung ähnliche Ergebnisse. Daten zum Vergleich mit anderen Blutzucker senkenden Behandlungen, z. B. oralen Antidiabetika, liegen nicht vor.

Ein Nutzen oder Zusatznutzen von Exenatide bezüglich patientenrelevanter Endpunkte – insbesondere bezüglich der Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2, aber auch bezüglich kurzfristig zu ermittelnder Endpunkte wie gesundheitsbezogener Lebensqualität oder Therapiezufriedenheit – ist nicht belegt.

Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt.

Es bleibt unklar, welche Auswirkungen die unter Exenatide beobachtete Gewichtsabnahme hat. Es gibt Hinweise auf eine parallele Senkung des Blutdrucks, der Nutzen dieser Effekte ist aber nicht belegt.

Auf Basis der verfügbaren Daten bleibt es unklar, ob aus der Blutzuckersenkung oder der Gewichtsabnahme unter Exenatide ein langfristiger Nutzen oder Zusatznutzen von Exenatide bezüglich der Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 entsteht. Ebenfalls unklar sind langfristige Schadenaspekte der Therapie mit Exenatide. Ein Langzeitnutzen oder -schaden ist damit nicht belegt. Gleichzeitig ist auch das Fehlen eines Langzeitnutzens oder -schadens nicht belegt.

Schlüsselworte: Inkretin-Mimetika, GLP-1, Exenatide, Diabetes mellitus Typ 2, systematisches Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	iv
Tabellenverzeichnis	xii
Abbildungsverzeichnis	xiii
Abkürzungsverzeichnis	xv
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung	2
3 Projektablauf	3
4 Methoden	4
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	4
4.1.1 Population.....	4
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	4
4.1.3 Zielgrößen	5
4.1.4 Studientypen.....	5
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika	6
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien	6
4.2 Informationsbeschaffung	7
4.2.1 Literaturrecherche	7
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien	8
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien	8
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien	9
4.3 Informationsbewertung	10
4.4 Informationssynthese und -analyse	10
4.4.1 Charakterisierung der Studien	10
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	12
4.4.3 Meta-Analyse	13
4.4.4 Sensitivitätsanalyse	13
4.4.5 Subgruppenanalyse.....	14
4.5 Änderungen im Vergleich zur Projektskizze	15

5	Ergebnisse	16
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	16
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche	16
5.1.2	Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen	18
5.1.3	Anfrage an Hersteller	18
5.1.4	Studienregister	20
5.1.5	Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen	22
5.1.6	Resultierender Studienpool	22
5.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien	25
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	25
5.2.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials	34
5.3	Ergebnisse zu Therapiezielen	37
5.3.1	Folgekomplikationen und Mortalität	37
5.3.2	Stationäre Behandlungen	37
5.3.3	Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik	37
5.3.4	Hypoglykämien und Blutzuckerkontrolle	38
5.3.4.1	Ausmaß der Blutzuckersenkung	39
5.3.4.2	Hypoglykämien	42
5.3.5	Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	47
5.3.5.1	Übersicht über unerwünschte Ereignisse	48
5.3.5.2	Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse	51
5.3.5.3	Gewicht	60
5.3.5.4	Gegenüberstellung von Übelkeit und Gewichtsverlust	62
5.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	64
5.3.7	Therapiezufriedenheit	68
5.4	Sensitivitätsanalysen	70
5.5	Subgruppenanalysen	70
5.6	Zusammenfassung	70
6	Diskussion	74
7	Fazit	79
8	Liste der eingeschlossenen Studien	80
9	Literatur	82

Anhang A: Suchstrategien.....	86
Anhang B: Dokumente zum Thema, die nicht für die Bewertung relevant sind, mit Ausschlussgrund.....	91
Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten.....	102
Anhang D: Studien, die ausgeschlossen wurden, weil der Einsatz von Exenatide nicht dem Zulassungsstatus entsprach.....	103
Anhang E: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen	104

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Potenziell relevante, nicht publizierte Studien laut Herstellerliste	19
Tabelle 2: Studien zum Thema, für die Bewertung nicht relevant, laut Herstellerliste	20
Tabelle 3: Endgültiger Studienpool für die Bewertung	24
Tabelle 4: Potenziell relevante, nicht vollständig publizierte Studien	24
Tabelle 5: Bewertete Studien – Übersicht	27
Tabelle 6: Blutzucker senkende Behandlung	29
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen	33
Tabelle 8: Verzerrungspotenzial	36
Tabelle 9: HbA1c im Verlauf der Studie	40
Tabelle 10: Definition von Hypoglykämien in den Studien	43
Tabelle 11: Schwere Hypoglykämien	45
Tabelle 12: Gesamtzahl der Hypoglykämien	46
Tabelle 13: Unerwünschte Ereignisse	48
Tabelle 14: Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse	53
Tabelle 15: Veränderung des Gewichts	60
Tabelle 16: Veränderung des Gewichts und Auftreten von Übelkeit	63
Tabelle 17: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EQ-5D	65
Tabelle 18: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF-36, Subskala Vitalität	66
Tabelle 19: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens: Diabetes Treatment Flexibility Scale (TFS)	67
Tabelle 20: Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens	68
Tabelle 21: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit	69
Tabelle 22: Therapiezufriedenheit	70
Tabelle 23: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte, für die aus den eingeschlossenen Studien Daten verfügbar waren	71
Tabelle 24: Blutdruck in den aktiv kontrollierten Studien	77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche einschließlich des Selektionsprozesses im Detail	17
Abbildung 2: Zusammenfassung des Selektionsprozesses der bibliographischen Literaturrecherche.....	18
Abbildung 3: Relevante und potenziell relevante Studien – Gesamtübersicht	23
Abbildung 4: Meta-Analyse des HbA1c, Exenatide 5 µg versus Placebo	41
Abbildung 5: Meta-Analyse des HbA1c, Exenatide 10 µg versus Placebo	42
Abbildung 6: Meta-Analyse der schwer wiegenden unerwünschten Ereignisse, Exenatide 5 µg versus Placebo	50
Abbildung 7: Meta-Analyse der schwer wiegenden unerwünschten Ereignisse, Exenatide 10 µg versus Placebo	50
Abbildung 8: Meta-Analyse der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, Exenatide 5 µg versus Placebo	51
Abbildung 9: Meta-Analyse der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, Exenatide 10 µg versus Placebo	51
Abbildung 10: Meta-Analyse gastrointestinaler unerwünschten Ereignisse: Übelkeit (alle Studien), Exenatide 5 µg versus Placebo	55
Abbildung 11: Meta-Analyse gastrointestinaler unerwünschten Ereignisse: Übelkeit (Studie 112 und 115), Exenatide 5 µg versus Placebo.....	55
Abbildung 12: Meta-Analyse gastrointestinaler unerwünschten Ereignisse: Übelkeit (alle Studien), Exenatide 10 µg versus Placebo	56
Abbildung 13: Meta-Analyse gastrointestinaler unerwünschten Ereignisse: Übelkeit (Studie 112 und 115), Exenatide 10 µg versus Placebo.....	56
Abbildung 14: Meta-Analyse gastrointestinaler unerwünschten Ereignisse: Erbrechen, Exenatide 5 µg versus Placebo	57
Abbildung 15: Meta-Analyse gastrointestinaler unerwünschten Ereignisse: Erbrechen, Exenatide 10 µg versus Placebo	57
Abbildung 16: Meta-Analyse gastrointestinaler unerwünschten Ereignisse: Diarrhö, Exenatide 5 µg versus Placebo	58
Abbildung 17: Meta-Analyse gastrointestinaler unerwünschten Ereignisse: Diarrhö, Exenatide 10 µg versus Placebo	58
Abbildung 18: Analyse gastrointestinaler unerwünschten Ereignisse: Dyspepsie, Exenatide 5 µg versus Placebo	59

Abbildung 19: Analyse gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse: Dyspepsie, Exenatide 10 µg versus Placebo	59
Abbildung 20: Meta-Analyse des Gewichts, Exenatide 5 µg versus Placebo	61
Abbildung 21: Meta-Analyse des Gewichts, Exenatide 10 µg versus Placebo	62

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
Bid	zweimal täglich
CDRS	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DQLCTQ	Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire
DSC-2	Type 2 Diabetes Symptom Checklist
DSC-R	Diabetes Symptom Checklist – Revised
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin (Einheit: % Gesamt-Hämoglobin, im Folgenden angegeben als %)
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i. m.	intramuskulär
ITT	Intention-to-Treat
i. v.	intravenös
k. A.	keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
m	männlich
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
Met	Metformin

MMRM-Analyse	Mixed-Model-Repeated-Measures-Analyse
N	Patientenzahl
n. g.	nicht genannt
PROQOLID	Patient-reported Outcomes and Quality of Life Instruments Database
RCT	Randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	Medical Outcomes Study Short Form-36 Item Health Survey
SH	Sulfonylharnstoff
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFS	Treatment Flexibility Scale
UE	Unerwünschtes Ereignis
W	Wochen
w	weiblich
WMD	Weighted mean difference (gewichtete Mittelwertdifferenz)

1 Hintergrund

Im April 2005 wurde Exenatide als erster Wirkstoff der Substanzklasse der Inkretin-Mimetika in den USA zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 als Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika zugelassen. Die Zulassung in Europa erfolgte im November 2006. Das Präparat wird von den Firmen Eli Lilly und Amylin Pharmaceuticals unter dem Namen „BYETTA“ produziert und vertrieben [1]. Seit einigen Monaten ist BYETTA auch in Deutschland erhältlich.

Exenatide ist ein synthetisch hergestellter Agonist des natürlich vorkommenden Darmhormons Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) und wird subkutan injiziert. In Analogie zu den Wirkungen des GLP-1 werden Exenatide eine Glukose-abhängige Steigerung der Insulinsekretion der Pankreaszellen, die Unterdrückung der Glukagon-Sekretion, eine Verzögerung der Magenentleerung und ein verstärktes Sättigungsgefühl zugeschrieben [2,3]. Zudem wird eine Steigerung der Funktion der β -Zellen des Pankreas vermutet [4]. Das Ziel der Therapie soll eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sein.

Der Zulassungstext der EMEA für Exenatide lautet wie folgt:

The approved indication (for exenatide) is: treatment of type 2 diabetes mellitus in combination with metformin and/or sulfonylureas in patients who have not achieved adequate glycemic control on maximally tolerated doses of these oral therapies.

Gemäß dem europäischen Zulassungsstatus ergeben sich demnach für Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeiten folgende Einschränkungen/Kriterien:

- vorherige Behandlung mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen, hierunter unzureichende Blutzuckerkontrolle
- Behandlung nur in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen oder Metformin und Sulfonylharnstoffen zusammen; d. h. keine Exenatide-Monotherapie oder Kombination mit anderen Antidiabetika möglich

Zum Stellenwert von Exenatide in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gibt es in deutschen Leitlinien noch keine Angaben.

2 Ziele der Untersuchung

Die Ziele der geplanten Untersuchung ergeben sich aus der Auftragsformulierung des G-BA sowie aus dem Zulassungsstatus von Exenatide zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 in Europa. Folgende Fragestellungen sollten durch den Rapid Report beantwortet werden:

- Besteht in der Behandlung mit Exenatide im Vergleich zu einer Placebogabe oder keiner Behandlung additiv zu einer Blutzucker senkenden Behandlung mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen ein Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2?
- Besteht in der Behandlung mit Exenatide im Vergleich zu einer vorhandenen Therapiealternative additiv zu einer Blutzucker senkenden Behandlung mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff ein Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2?

3 Projektablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 17.11.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Erstellung eines Rapid Reports zur Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA am 06.12.2005.

In die Bearbeitung des Projekts wurde ein externer Sachverständiger eingebunden, der ein externes Review des Rapid Reports vorgenommen hat.

Eine erste Version der Projektskizze für die Erstellung des Rapid Reports (Version 1.0 vom 18.07.2006) wurde fertiggestellt, als eine Zulassung von Exenatide nur in den USA durch die amerikanische Zulassungsbehörde (FDA) vorlag. Zu diesem Zeitpunkt war das europäische Zulassungsverfahren durch die EMEA noch nicht abgeschlossen. Da nicht klar war, inwieweit der europäische Zulassungsstatus mit dem amerikanischen Zulassungstext übereinstimmen würde, wurde die Fragestellung in der ersten Version der Projektskizze unabhängig vom Zulassungstext der FDA formuliert und enthielt auch die Untersuchung der Monotherapie mit Exenatide. Seit dem 21.09.2006 liegt die Empfehlung der EMEA vor, die Zulassung erfolgte durch die EU-Kommission am 21.11.2006. In Version 2.0 der Projektskizze vom 15.02.2007 wurden die Fragestellung und die daraus folgende methodische Vorgehensweise an den europäischen Zulassungsstatus angepasst.

Der Rapid Report wurde einem externen Review unterzogen und nach Bearbeitung der Kommentare dieses Reviews an den G-BA versandt.

4 Methoden

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie in den vorliegenden Bericht waren (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung führten (Ausschlusskriterien).

4.1.1 Population

Eingeschlossen wurden Studien mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe, z. B. nach Definition der WHO [5].

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfende Intervention für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 war der Einsatz von Exenatide als additive Therapie zur Gabe von Metformin oder Sulfonylharnstoffen oder Metformin und Sulfonylharnstoffen.

Als Vergleichsinterventionen wurden eine Placebogabe oder alternative Blutzucker senkende Therapieoptionen jeweils im Rahmen einer additiven Therapie zur Gabe von Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen betrachtet. Außerdem wurden Studien mit Vergleichsgruppen ohne additive Behandlung zur Gabe von Metformin und/oder Sulfonylharnstoff (im Vergleich zur additiven Therapie mit Exenatide) eingeschlossen.

Das Gesamtregime aus Prüfintervention bzw. Vergleichsintervention und zusätzlicher Blutzucker senkender Behandlung musste vergleichbar sein bezüglich des Ziels der Blutzuckersenkung sowie der Möglichkeit, ggf. auftretende negative Folgen der Blutzuckersenkung zu kontrollieren.

Das Vergleichspräparat und die jeweils zusätzlichen Blutzucker senkenden Behandlungen mussten in Deutschland zugelassen und verfügbar sein.

4.1.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden folgende Parameter verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Gesamtmortalität
- kardiale Morbidität und Mortalität
- zerebrale Morbidität und Mortalität
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- Erblindungsrate, Visusverschlechterung
- terminale Niereninsuffizienzen mit Dialysenotwendigkeit
- Amputationsrate (Minor- und Majoramputationen)
- Rate stationärer Behandlungen jeglicher Ursache
- Rate hyperosmolarer bzw. ketoazidotischer Komata
- durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik
- Rate schwerer Hypoglykämien
- sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (insbesondere schwer wiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Abbruch der Behandlung aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)
- Therapiezufriedenheit

Darüber hinaus wurde der HbA1c-Wert (glykosyliertes Hämoglobin A1c) als Maß für die Blutzucker senkende Wirkung dargestellt.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte klinische 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 alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten

kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar. Für den vorliegenden Bericht wurden deshalb ausschließlich RCTs in die Bewertung einbezogen.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

In die vorliegende Untersuchung gingen nur Studien mit einer Laufzeit von mindestens 12 Wochen ein (Mindestdauer für die valide Beurteilung der Blutzucker senkenden Wirkung, gemessen am HbA1c-Wert). Spezielle Vorgaben der EMEA bezüglich der Studiendauer zu Exenatide liegen nicht vor. Für den vorliegenden Bericht wurde eine Studiendauer von 12 Wochen gewählt, da im Rahmen des Rapid Reports auch eine erste Einschätzung der Blutzucker senkenden Wirkung vorgenommen werden sollte.

4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

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

Einschlusskriterien

E1	Indikation: Patienten mit manifestem Diabetes mellitus Typ 2 laut Studienangabe, z. B. nach Definition der WHO
E2	Prüfintervention: Exenatide gemäß Zulassung (additive Gabe zu Metformin und/oder Sulfonylharnstoff bei Patienten, die unter der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichen)
E3	Vergleichsbehandlung: Placebogabe (oder keine Behandlung) oder alternative Blutzucker senkende Therapieoptionen jeweils additiv zu Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Das Gesamtregime aus Prüfintervention bzw. Vergleichsintervention und zusätzlicher Blutzucker senkender Behandlung muss vergleichbar sein bezüglich des Ziels der Blutzuckersenkung sowie der Möglichkeit, ggf. auftretende negative Folgen der Blutzuckersenkung zu kontrollieren. Das Vergleichspräparat und die jeweils zusätzlichen Blutzucker senkenden Behandlungen müssen in Deutschland zugelassen und verfügbar sein.
E4	Aus den in der Projektskizze formulierten Therapiezielen abgeleitete Zielgrößen
E5	Randomisierte kontrollierte Studie (verblindet oder unverblindet)
E6	Behandlungsdauer \geq 12 Wochen
E7	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch

Ausschlusskriterien

A1	Tierexperimentelle Studien
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Keine Vollpublikation verfügbar ^a
a: Studien, die ausschließlich als Abstractpublikationen vorliegen, werden ergänzend dargestellt.	

Studien, die ausschließlich aufgrund des Zulassungsstatus von Exenatide ausgeschlossen wurden, ansonsten aber den Ein-/Ausschlusskriterien entsprechen, werden in tabellarischer Form im Anhang des Berichts aufgeführt.

4.2 Informationsbeschaffung

Ziel der Informationsbeschaffung war es, vollständig publizierte, nicht vollständig publizierte (Abstracts) und nicht publizierte klinische Studien zu identifizieren, die zur Frage des Nutzens einer Behandlung mit Exenatide wesentliche Informationen liefern.

4.2.1 Literaturrecherche

In folgenden Quellen wurde nach relevanten Studien gesucht:

- Bibliographische Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane-Datenbanken, BIOSIS, CINAHL, CCMed, Deutsches Ärzteblatt, Kataloge ZB MED, AMED, Global Health, Kluwer-Verlagsdatenbank, Karger-Verlagsdatenbank, Springer-Verlagsdatenbanken, Thieme-Verlagsdatenbank, CAB Abstracts, IPA, Derwent Drug File, ISTPB+ISTP/ISSHP, SciSearch, Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (HTA-Berichte, systematische Übersichten, Reviews)
- Kongressbände folgender Jahreskongresse:
 - Kongress der Deutschen Diabetesgesellschaft (DDG, über die Website <http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de>, bis einschließlich 2006)
 - Kongress der Europäischen Diabetesgesellschaft (EASD, über die Website <http://www.easd.org>, bis einschließlich 2005)
 - Kongress der US-amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA, über die Website <http://www.diabetes.org>, bis einschließlich 2006)

Die Suche in den bibliographischen Datenbanken wurde im Juli 2006, eine Nachrecherche für den Zeitraum Juli 2006 bis Juni 2007 im Juni 2007 durchgeführt. Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten und HTA-Berichte) erfolgte parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur.

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Zur Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien wurden folgende weitere Schritte unternommen:

- Schriftliche Anfrage an die Firma Lilly Deutschland GmbH
- Suche nach Informationen zu abgeschlossenen Studien in via Internet öffentlich zugänglichen Studienregistern des Herstellers (<http://www.lillytrials.com>) und des US-amerikanischen Verbandes der pharmazeutischen Industrie (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA, <http://www.clinicalstudyresults.org>) sowie nach Hinweisen auf Studien im Studienregister ClinicalTrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- Suche auf den Websites <http://www.emea.eu.int> und <http://www.fda.gov> nach öffentlich zugänglichen Dokumenten der europäischen und US-amerikanischen Zulassungsbehörde

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den in der bibliographischen Literaturrecherche und der Handsuche in Kongressbänden identifizierten Literaturzitat

Die Suchergebnisse der Recherche in bibliographischen Datenbanken sowie der Handsuche in Kongressbänden 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 Exenatide
- c) Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit)

2. systematische Reviews 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 1. Selektionsschritt wurden auf Basis des Titels und, sofern vorhanden, Abstracts alle sicher nicht themenrelevanten Zitate aussortiert. Im 2. 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 3. Selektionsschritt im Volltext gesichtet und abschließend einer der oben genannten 3 Kategorien bzw. dem für die Bewertung relevanten Studienpool zugeordnet (siehe Abbildung 1).

Suche in Literaturverzeichnissen von systematischen Übersichten / HTA-Berichten

Die im oben beschriebenen Selektionsprozess identifizierten systematischen Übersichten/HTA Berichte wurden von einem Reviewer nach weiteren relevanten Primärpublikationen durchsucht. Die Volltexte dieser aus den Übersichtsarbeiten identifizierten Publikationen wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander bezüglich ihrer Relevanz bewertet. Diskrepanzen zwischen den Reviewern wurden durch Diskussion aufgelöst.

Suche in Herstellerunterlagen, Studienregistern und öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden

Die Suche nach zusätzlichen relevanten Studien in den im Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Quellen erfolgte durch einen Reviewer.

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien

In den durch die im Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Schritte erhaltenen Dokumenten wurden zusätzliche Informationen zu bereits identifizierten publizierten Studien gesucht. Anfragen an

Studienautoren oder den Hersteller hinsichtlich zusätzlicher Informationen zu den relevanten Studien erfolgten nicht.

4.3 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 2 Schritten. Zunächst wurden die Daten der Studien extrahiert, dann erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien.

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 überprüft die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Bewertung des Verzerrungspotenzials

Angaben zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials wurden systematisch extrahiert. Dazu gehörten Informationen zum Randomisierungsprozess (Generierung der Randomisierungsliste, Concealment of Allocation), die Verblindung, der Umgang mit Protokollverletzern und Patienten, die die Studie und/oder die Behandlung vorzeitig beendet haben, die Adäquatheit der statistischen Analysen, die Fallzahlplanung und die Konsistenz der Informationen. Sofern sich bei der Bewertung der Studien Hinweise auf relevante fachlich-inhaltliche Aspekte (z. B. Qualität der Patientenschulung) ergaben, wurden diese ebenfalls zur Bewertung des Verzerrungspotenzials herangezogen.

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als hoch oder niedrig eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt für einen Endpunkt dann vor, wenn anhand der vorliegenden Informationen festgestellt werden konnte, dass eine relevante Verzerrung der Resultate unwahrscheinlich ist. Anderenfalls wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

4.4 Informationssynthese und -analyse

4.4.1 Charakterisierung der Studien

Im Rapid Report werden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wird die Blutzucker senkende Therapie charakterisiert (Test- und Vergleichsintervention, Blutzucker senkende Vorbehandlung,

weitere Blutzucker senkende Komedikation). Die Studienpopulationen werden durch demographische Daten (Alter, Geschlecht), durch Charakteristika des Diabetes mellitus (HbA1c und BMI zu Studienbeginn, Dauer der Erkrankung) und durch die Zahl der Studienabbrecher beschrieben.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wurden folgende Zielgrößen berücksichtigt:

<i>Zielgröße</i>	<i>Operationalisierung</i>
Gesamtmortalität	<ul style="list-style-type: none"> keine relevanten Daten verfügbar
kardiale Morbidität und Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> keine relevanten Daten verfügbar
zerebrale Morbidität und Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> keine relevanten Daten verfügbar
gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> keine relevanten Daten verfügbar
Erblindungsrate, Visusverschlechterung	<ul style="list-style-type: none"> keine relevanten Daten verfügbar
terminale Niereninsuffizienzen mit Dialysenotwendigkeit	<ul style="list-style-type: none"> keine relevanten Daten verfügbar
Amputationsrate (Minor- und Majoramputationen)	<ul style="list-style-type: none"> keine relevanten Daten verfügbar
Rate stationärer Behandlungen jeglicher Ursache	<ul style="list-style-type: none"> keine relevanten Daten verfügbar
Rate hyperosmolarer bzw. ketoazidotischer Komata	<ul style="list-style-type: none"> keine relevanten Daten verfügbar
durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik	<ul style="list-style-type: none"> keine relevanten Daten verfügbar
Rate schwerer Hypoglykämien	<ul style="list-style-type: none"> schwere Hypoglykämien ergänzend: Gesamtrate der Hypoglykämien
sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	<ul style="list-style-type: none"> unerwünschte Ereignisse (UE) schwer wiegende UE Studienabbrüche wegen UE gastrointestinale UE Gewicht
gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens)	<ul style="list-style-type: none"> SF-36 Vitality Scale EQ-5D Diabetes Treatment Flexibility Scale
Therapiezufriedenheit	<ul style="list-style-type: none"> DTSQ Treatment Satisfaction Score
DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; EQ-5D: EuroQol 5 Dimensions; UE: unerwünschtes Ereignis	

Darüber hinaus wurde der HbA1c-Wert (glykosyliertes Hämoglobin A1c) als Maß der Blutzucker senkenden Wirkung dargestellt.

4.4.3 Meta-Analyse

Daten zu einer Zielgröße wurden in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen ließ. So ließen sich für die 3 Placebo-kontrollierten Studien Meta-Analysen durchführen, für die beiden aktiv kontrollierten Studien aufgrund der unterschiedlichen Vergleichstherapie (Insulin Glargin bzw. Insulin Aspart) und der unterschiedlichen Studiendauer jedoch nicht.

Für die statistische Auswertung wurden die Ergebnisse aus Intention-to-Treat-Analysen, so wie sie in den Publikationen beschrieben waren, verwendet.

Für kontinuierliche Variablen wurde die gewichtete Mittelwertdifferenz als Effektmaß eingesetzt. Bei binären Variablen wurden Meta-Analysen mit der Differenz der Raten sowie dem Odds Ratio durchgeführt. Im Rapid Report werden die Meta-Analysen für die Differenz der Raten gezeigt. Für das Odds Ratio wichen die Ergebnisse der Analyse von den Ergebnissen der Analyse der Risikodifferenz nicht nennenswert ab.

In den Meta-Analysen kam ein Modell mit zufälligen Effekten zum Einsatz. Bei auffälliger Heterogenität der einzelnen Studieneffekte ($I^2 > 50\%$) wurden mögliche Gründe für die Heterogenität diskutiert.

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

4.4.4 Sensitivitätsanalyse

Innerhalb der Meta-Analysen wurden Sensitivitätsanalysen bezüglich folgender Faktoren in der Projektskizze festgelegt:

- Einschätzung des Verzerrungspotenzials
- in den Publikationen beschriebene Intention-to-Treat-Auswertungen versus Per-Protokoll-Auswertungen
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten versus ein Modell mit zufälligen Effekten

Nach der Zusammenstellung der verfügbaren Daten zeigte sich, dass jeweils nur die 3 Placebo-kontrollierten Studien in die einzelnen Meta-Analysen eingingen. Da zudem für diese Studien das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte jeweils gleich bewertet worden war und keine Per-Protokoll-Ergebnisse vorgelegen hatten, waren diesbezüglich keine Sensitivitätsanalysen notwendig bzw. durchführbar.

Die Bewertung der Heterogenität der Studienergebnisse basierte primär auf dem I^2 -Maß. Im Fall eines positiven I^2 -Wertes ($I^2 > 0$) wurden für die Meta-Analysen sowohl Modelle mit festen als auch mit zufälligen Effekten gerechnet. Da sich hinsichtlich der statistischen Signifikanz des Gesamteffekts jeweils keine Unterschiede ergaben, wurden die Resultate für das Modell mit festen Effekten nicht dargestellt.

Vereinzelt wurde für eine beobachtete Heterogenität eine mögliche Erklärung für eine einzelne Studie gefunden und diese Studie in einer separaten Meta-Analyse ausgeschlossen. Dies ist an den jeweiligen Stellen im Abschnitt 5 dargestellt.

4.4.5 Subgruppenanalyse

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

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen
- ggf. unterschiedliche Diabetesdefinitionen
- zusätzliche Blutzucker senkende Therapie
- Diabetesdauer
- Vorliegen von Spätkomplikationen bei Studienbeginn
- bei Feststellung einer bedeutsamen Heterogenität zwischen den Studien im Rahmen einer Meta-Analyse ggf. – und soweit identifiziert – für die für die Heterogenität verantwortlichen Merkmale

Aufgrund der geringen Studienzahl und der fehlenden Ergebnisse für einzelne Subgruppen waren solche Analysen nicht durchführbar.

4.5 Änderungen im Vergleich zur Projektskizze

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

- Die in der Projektskizze vorgesehene Einschränkung der Recherche auf Publikationen nach 1998 wurde nicht vorgenommen, es wurde vielmehr eine Recherche ohne Einschränkung durchgeführt.
- Anstatt die Studien- und Publikationsqualität für die einzelnen Studien einzuschätzen, wurde das Verzerrungspotenzial bewertet. Für die Interpretation der Ergebnisse wurde das Verzerrungspotenzial als relevanter angesehen als die globale Bewertung der Studien- und Publikationsqualität. Dabei wurden die verschiedenen patientenrelevanten Endpunkte separat betrachtet, da sich das Potenzial für eine Verzerrung der Ergebnisse zwischen objektiv zu erhebenden und subjektiv beeinflussbaren Endpunkten unterscheidet.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

In den folgenden Abschnitten wird zunächst das jeweilige Ergebnis der Suche nach relevanten Studien in den in Abschnitt 4.2 aufgeführten verschiedenen Quellen dargestellt. Die Zusammenführung dieser Ergebnisse und eine Gesamtübersicht über die identifizierten relevanten Studien finden sich in Abschnitt 5.1.6.

5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche in den bibliographischen Datenbanken einschließlich der Handsuche in Kongressbänden sowie das Ergebnis des Selektionsprozesses im Detail. Die Suchstrategien für die Suche in den bibliographischen Datenbanken sind in Anhang A aufgeführt.

Nach Ausschluss von 335 Duplikaten ergaben sich insgesamt 715 Treffer. Von diesen wurden 509 im ersten Selektionsschritt auf Basis des Titels und ggf. Abstracts als sicher nicht themenrelevant aussortiert. Von den verbleibenden 206 Zitaten wurden 46 ebenfalls auf Basis des Titels und ggf. Abstracts sicher als Dokumente zum Thema, die für die Bewertung nicht relevant sind, aussortiert.

Zu den verbleibenden 160 Zitaten wurde der Volltext besorgt. Auf Basis des Volltextes wurden diese Zitate den in Abschnitt 4.2.3 genannten Kategorien zugeordnet. Dabei wurden 6 Vollpublikationen zu 5 relevanten Studien und 12 systematische Übersichten/HTA-Berichte identifiziert. Von den übrigen 142 Zitaten waren 83 nicht themenrelevant, 59 Publikationen waren Dokumente zum Thema, die für die Bewertung nicht relevant sind.

Abbildung 2 zeigt die Zusammenfassung des Selektionsprozesses und die Zuordnung der 715 Treffer zu den in Abschnitt 4.2.3 genannten Kategorien. Von den 715 Treffern handelte es sich bei 111 (16 %) um Dokumente zum Thema (Publikationen von Originalstudien mit Exenatide mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2), 592 der 715 Treffer waren nicht themenrelevant (83%), 12 Treffer (2 %) waren systematische Reviews zum Thema. Von den 111 Dokumenten zum Thema waren 105 Zitate (15% der Gesamttreffer) nicht für die Bewertung relevant, weil sie die vollständigen Ein-/Ausschlusskriterien der Bewertung nicht erfüllten. In vielen Fällen wurden dabei mehrere Publikationen zu einer Studie identifiziert, sodass in den 105 Publikationen deutlich weniger als 105 einzelne Studien beschrieben wurden.

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.

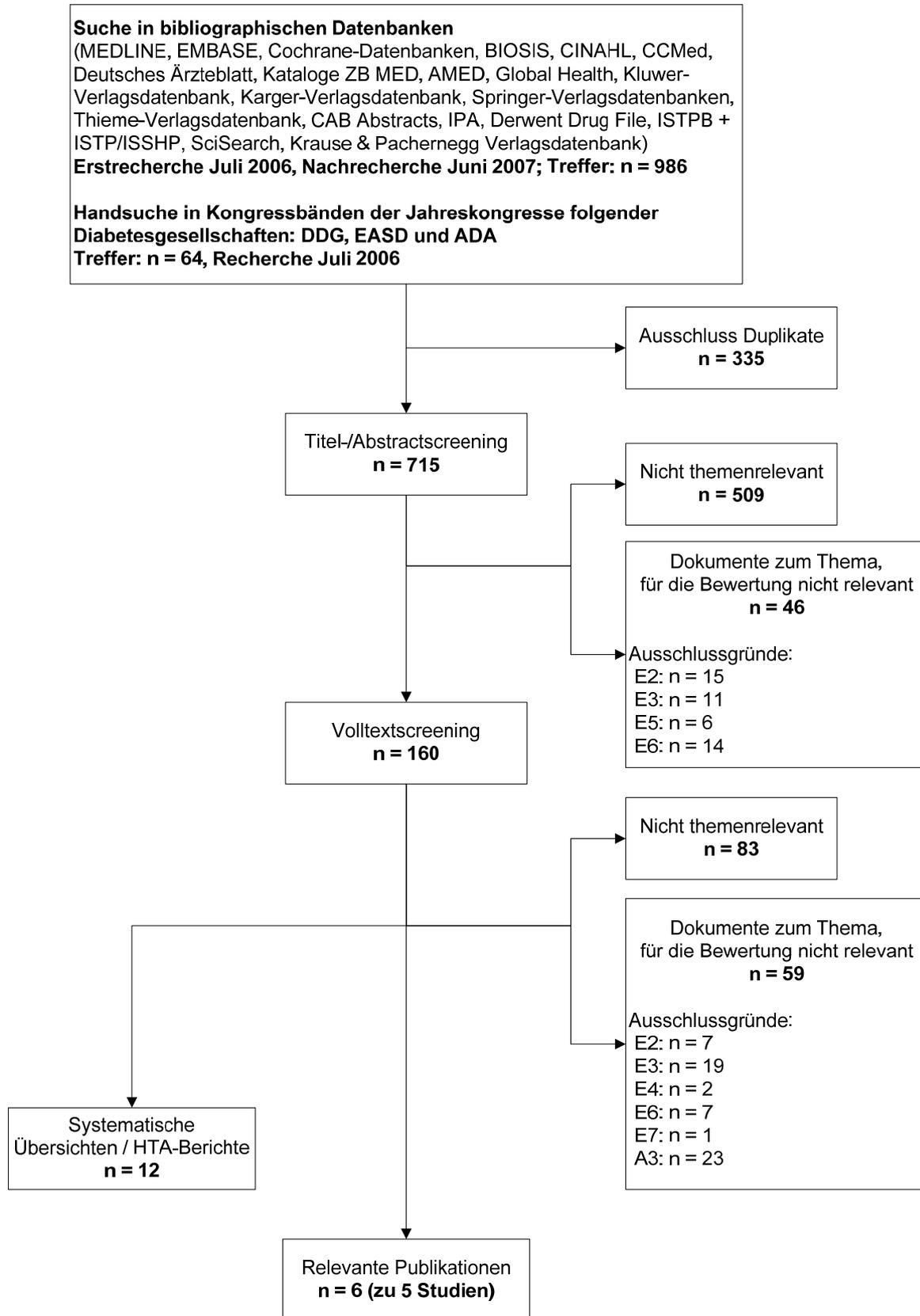


Abbildung 1: Ergebnis der Literaturrecherche einschließlich des Selektionsprozesses im Detail

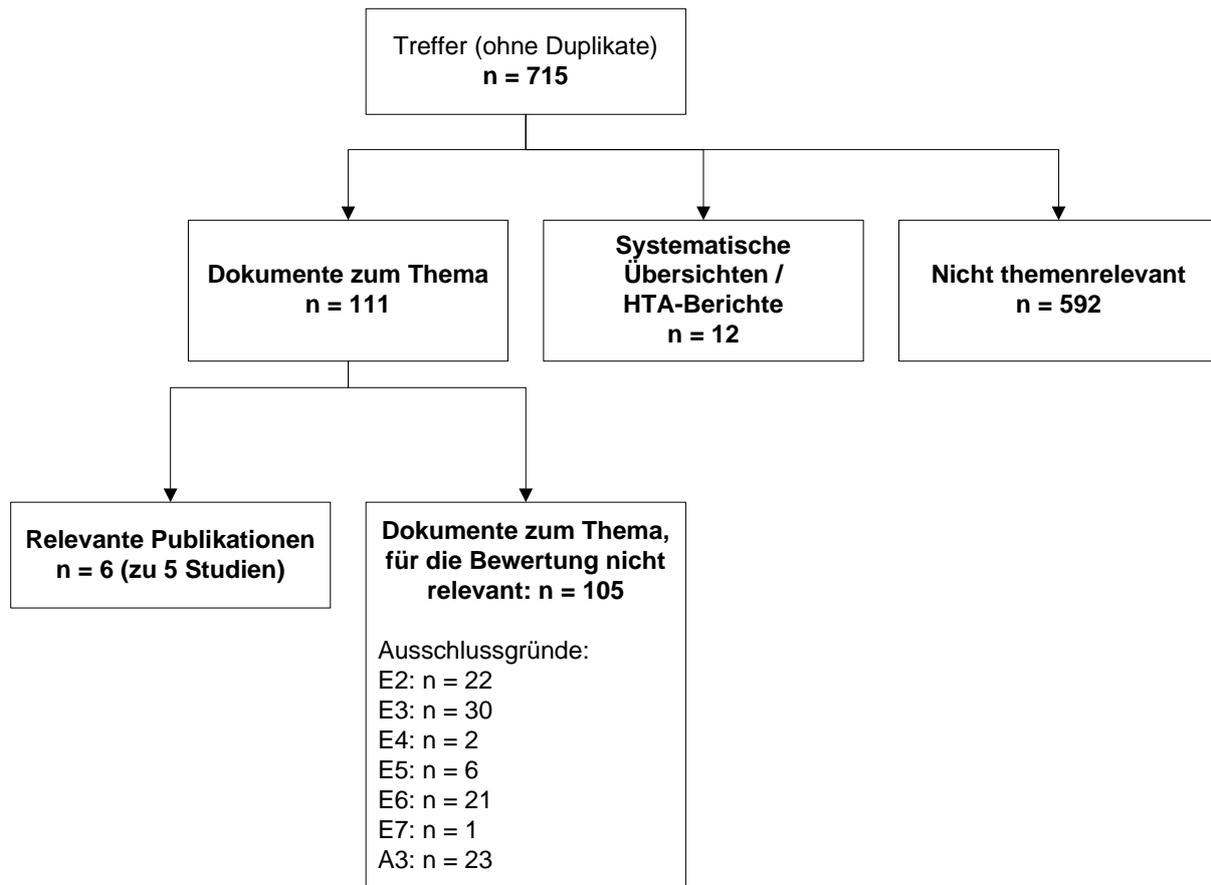


Abbildung 2: Zusammenfassung des Selektionsprozesses der bibliographischen Literaturrecherche

5.1.2 Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen

Durch die bibliographische Literaturrecherche wurden 12 systematische Übersichten/HTA-Berichte zum Thema identifiziert. In diesen fanden sich keine Hinweise auf zusätzliche, durch die Suche nach Primärpublikationen nicht identifizierte Studien.

5.1.3 Anfrage an Hersteller

Von der Firma Eli Lilly wurde eine Liste von Studien zu Exenatide übermittelt (Stand: September 2006). Insgesamt wurden in dieser Liste 36 Studien genannt. Fünf dieser Studien waren die auch durch die Literaturrecherche identifizierten, für die Bewertung relevanten Studien.

Von den übrigen 31 Studien waren 6 als potenziell relevant anzusehen (Tabelle 2). Fünf dieser Studien waren laut Herstellerliste noch nicht abgeschlossen. Die sechste Studie war bereits abgeschlossen, jedoch noch nicht vollständig publiziert. In der Herstellerliste war eine Abstractpublikation zu dieser Studie angegeben [6].

Tabelle 2: Potenziell relevante, nicht publizierte Studien laut Herstellerliste

Studiennummer	Status laut Herstellerliste
2993-114	noch nicht abgeschlossen
H8O-MC-GWAO	Abstractpublikation [6]
H8O-US-GWAY	noch nicht abgeschlossen
H8O-MC-GWBA	noch nicht abgeschlossen
H8O-EW-GWBE	noch nicht abgeschlossen
H8O-EW-GWBG	noch nicht abgeschlossen

Von den übrigen 25 Studien waren 3 nicht themenrelevant, da sie nicht mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt wurden. Die übrigen 22 Studien waren, unabhängig von ihrem Publikationsstatus, für die Bewertung nicht relevant. Eine Übersicht über die Ausschlussgründe dieser 22 Studien zeigt Tabelle 3.

Tabelle 3: Studien zum Thema, für die Bewertung nicht relevant, laut Herstellerliste

Studiennummer	Ausschlussgrund
2993-102	Exenatide-Monotherapie, Studiendauer < 12 Wochen
2993-103	Exenatide-Monotherapie, Studiendauer < 12 Wochen
2993-104	Exenatide-Monotherapie, Studiendauer < 12 Wochen
2993-107	Studiendauer < 12 Wochen
2993-108	Kombinationstherapie mit Glitazonen, Studiendauer < 12 Wochen
2993-109	Kombinationstherapie mit Glitazonen, Studiendauer < 12 Wochen
2993-110	Kombinationstherapie mit Glitazonen, Studiendauer < 12 Wochen
2993-111	Exenatide-Monotherapie, Studiendauer < 12 Wochen
2993-116	Studiendauer < 12 Wochen
2993-117	unkontrollierte nicht randomisierte Studie
2993-118	keine Vergleichsstudie mit anderen Antidiabetika
2993-119	unkontrollierte nicht randomisierte Studie
2993-120	Exenatide-Monotherapie, Studiendauer < 12 Wochen
2993-122	i. v.-Gabe von Exenatide, Studiendauer < 12 Wochen
2993-124	Studiendauer < 12 Wochen
H8O-EW-GWAJ	Studiendauer < 12 Wochen
H8O-MC-GWAK	außerhalb des bestimmungsgemäßen Gebrauchs: Patienten benötigen Insulintherapie
H8O-MC-GWAP	Kombinationstherapie mit Glitazonen
H8O-US-GWAW	Kombinationstherapie mit Glitazonen, Studiendauer < 12 Wochen
GWBH	keine Vergleichsstudie mit anderen Antidiabetika
2993LAR-104	Studie mit Exenatide LAR (long-acting release)
2993LAR-105	Studie mit Exenatide LAR (long-acting release)

5.1.4 Studienregister

Studienregister der Firma Eli Lilly

Die Suche im Studienregister der Firma Eli Lilly wurde mehrfach während der Erstellung des Rapid Reports durchgeführt, zuletzt im Juni 2007. Im Studienregister waren insgesamt 6 verschiedene Studien zu Exenatide aufgeführt. Dies waren die Studien H8O-MC-GWAA, H8O-MC-GWAD, H8O-MC-GWAK, H8O-EW-GWAM, H8O-MC-GWAP und H8O-JE-GWAQ.

Die Studien H8O-EW-GWAM und H8O-JE-GWAQ waren noch nicht in der Studienliste des Herstellers vom September 2006 aufgeführt. Beide Studien waren für die Bewertung nicht relevante Studien zum Thema, weil die Studiendauer unter 12 Wochen lag.

Studienregister „ClinicalStudyResults.org“

Die Suche im Studienregister „ClinicalStudyResults.org“ wurde mehrfach während der Erstellung des Rapid Reports durchgeführt, zuletzt im Juni 2007. Im Studienregister waren insgesamt 16 verschiedene Studien zu Exenatide aufgeführt. Dies waren neben den 6 im Studienregister der Firma Lilly aufgeführten Studien die Studien 2993-107, 2993-110, 2993-111, 2993-112, 2993-113, 2993-115, 2993-116, 2993-118, 2993-121 und 2993-122. Diese Studien waren alle auch in der Studienliste des Herstellers aufgeführt.

Studienregister „ClinicalTrials.gov“

Die Suche im Studienregister „ClinicalTrials.gov“ wurde im Juni 2007 durchgeführt. Die Suche wurde auf solche Studien beschränkt, die als „completed“ oder „no longer recruiting“ gekennzeichnet waren. Insgesamt wurden 25 verschiedene Studien identifiziert. Acht dieser Studien wurden auch im Studienregister „ClinicalStudyResults.org“ identifiziert. Daneben fanden sich die 17 Studien 2993-114, 2993-117, 2993-119, 2993-120, 2993-124, 2993LAR-104, 2993LAR-105, H8O-MC-GWAO, H8O-JE-GWAV, H8O-US-GWAW, H8O-MC-GWBA, H8O-EW-GWBC, H8O-MC-GWBJ, RP06-010, 03-DK-0245, BIASP-1714 und GLP105330.

Von den 17 Studien waren folgende 6 Studien nicht in der Studienliste des Herstellers von September 2006 enthalten: H8O-JE-GWAV, H8O-MC-GWBJ, RP06-010, 03-DK-0245, BIASP-1714, GLP105330.

Zwei dieser 6 Studien waren für die Bewertung potenziell relevant (H8O-JE-GWAV, BIASP-1714). Für keine dieser Studien war eine Publikation angegeben, und beide Studien waren im Studienregister als „no longer recruiting“, jedoch nicht als „completed“ gekennzeichnet. Bei einer dieser Studien war nicht die Firma Eli Lilly, sondern die Firma Novo Nordisk als Sponsor angegeben (BIASP-1714).

Von den übrigen 4 Studien waren 2 Studien zum Thema, die aber nicht für die Bewertung relevant waren (Studie H8O-MC-GWBJ: Anwendung außerhalb des in Europa zugelassenen Anwendungsgebietes bzw. der zugelassenen Darreichungsform; Studie GLP105330: Studiendauer < 12 Wochen). Die beiden anderen Studien waren nicht themenrelevant, weil nicht Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersucht wurden (RP06-010, 03-DK-0245).

5.1.5 Öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen

Über die Website der EMEA wurde ein relevantes Dokument identifiziert (Bewertungsbericht zu Exenatide [7]). In diesem Dokument fanden sich keine Hinweise auf weitere, nicht durch die Literaturrecherche identifizierte relevante Studien.

Über die Website der FDA wurden 2 relevante Dokumente identifiziert (Medical Review und Statistical Review zu Exenatide [8,9]). In diesen Dokumenten fanden sich keine Hinweise auf weitere, nicht durch die Literaturrecherche identifizierte relevante Studien.

5.1.6 Resultierender Studienpool

Abbildung 3 zeigt in der Übersicht die durch die einzelnen Schritte der Informationsbeschaffung identifizierten relevanten und vollständig publizierten sowie potenziell relevanten, nicht vollständig publizierten Studien.



Abbildung 3: Relevante und potenziell relevante Studien – Gesamtübersicht

Neben den 5 publizierten Studien, die in die Bewertung eingegangen sind, war eine weitere potenziell relevante Studie abgeschlossen [6]. Für diese Studie lag nur ein Abstract vor. Damit stand nicht genügend Information zur Verfügung, um die Studie in die Bewertung einzuschließen.

Zwei Studien wurden aus der Bewertung ausgeschlossen, weil die Behandlung in diesen Studien nicht dem gültigen Zulassungsstatus von Exenatide entsprach [10,11]. Diese Studien werden in Anhang D beschrieben. Die Studie von Davis 2007 [10] ist nicht im Pool der Dokumente zum Thema enthalten, da sie nach der Nachrecherche publiziert wurde und deshalb durch eine Alert-Suchfunktion identifiziert wurde.

Insgesamt sind damit 5 Studien in die Bewertung eingegangen. In Tabelle 4 ist aufgeführt, welche Informationsquellen für die Bewertung dieser Studien zur Verfügung standen.

Tabelle 4: Endgültiger Studienpool für die Bewertung

Studiennummer	Publikation	Registerbericht
2993-112	DeFronzo 2005 [12]	ja, aus ClinicalStudyResults.org [13]
2993-113	Buse 2004 [14]	ja, aus ClinicalStudyResults.org [15]
2993-115	Kendall 2005 [16]	ja, aus ClinicalStudyResults.org [17]
H8O-MC-GWAA	Heine 2005 [18], Secnik Boye 2006 [19]	ja, aus Studienregister der Firma Eli Lilly [20]
H8O-MC-GWAD	Nauck 2007 [21]	ja, aus Studienregister der Firma Eli Lilly [22]

In Tabelle 5 sind die 8 zusätzlich identifizierten potenziell relevanten und nicht vollständig publizierten Studien aufgeführt, die nicht in die Bewertung eingegangen sind.

Tabelle 5: Potenziell relevante, nicht vollständig publizierte Studien

Studiennummer	Status	Abstractpublikation vorhanden
2993-114	noch nicht abgeschlossen ^a	keine bekannt
H8O-MC-GWAO	abgeschlossen	ja [6]
H8O-JE-GWAV	noch nicht abgeschlossen ^b	keine bekannt
H8O-US-GWAY	noch nicht abgeschlossen ^a	keine bekannt
H8O-MC-GWBA	noch nicht abgeschlossen ^a	keine bekannt
H8O-EW-GWBE	noch nicht abgeschlossen ^a	keine bekannt
H8O-EW-GWBG	noch nicht abgeschlossen ^a	keine bekannt
BIASP-1714	noch nicht abgeschlossen ^b	keine bekannt
a: Laut Studienliste des Herstellers.		
b: Laut Angaben im Studienregister ClinicalTrials.gov.		

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 6 bis Tabelle 8 beschreiben das Studiendesign, die Blutzucker senkende Behandlung und die Studienpopulationen der 5 Studien, die in die Bewertung eingeschlossen wurden.

Studiendesign und Blutzucker senkende Behandlung

Gemäß den Ein-/Ausschlusskriterien für die vorliegende Bewertung waren alle Studien RCT, in denen Exenatide additiv zu Metformin und/oder Sulfonylharnstoff bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt wurde.

Drei doppelblinde Studien untersuchten die additive Behandlung mit Exenatide im Vergleich zu Placebo. Als zusätzliche Blutzucker senkende Therapie wurde in je einer dieser Studien Metformin, Sulfonylharnstoff oder die Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff gegeben. Die Behandlungsdauer in den Placebo-kontrollierten Studien betrug 30 Wochen.

In 2 offenen Studien wurde Exenatide als additive Therapie zu Metformin und Sulfonylharnstoff mit Insulin verglichen. Dabei kam in einer Studie das langwirksame Insulinanalogon Insulin Glargin, in der anderen das kurzwirksame Insulinanalogon Insulin Aspart als biphasische Mischung (30% kurzwirksam, 70% verlängertes Resorptionsprofil) zum Einsatz. Die Behandlungsdauer betrug 26 bzw. 52 Wochen.

Primäre Zielvariable war in allen Studien die Änderung des HbA1c vom Studienbeginn bis zum Studienende. Als weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in allen Studien unerwünschte Ereignisse inkl. Hypoglykämien sowie das Gewicht untersucht. In den beiden aktiv kontrollierten Studien wurden darüber hinaus Daten zur Behandlungszufriedenheit und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

In allen Studien wurde Exenatide in den ersten 4 Wochen der Behandlung mit 5 µg bid dosiert. In den Placebo-kontrollierten Studien wurde eine Behandlungsgruppe mit 5 µg bid weitergeführt, in einer weiteren Gruppe wurde die Exenatidedosis auf 10 µg bid erhöht. In den aktiv kontrollierten Studien wurde die Exenatidedosis nach den ersten 4 Wochen für alle Exenatide-Patienten auf 10 µg bid gesteigert. In der Studie GWAD konnten Patienten, bei denen länger als eine Woche täglich Übelkeit auftrat, die Dosis von Exenatide wieder auf 5 µg bid verringern.

In allen Studien war das allgemeine Therapieziel das Erreichen der Blutzuckerkontrolle. Exenatide wurde in allen Studien in einer festen Dosierung eingesetzt, d. h. es erfolgte keine Anpassung der Dosierung auf Basis kurzfristiger Blutzuckerzielwerte. In den Placebo-kontrollierten Studien wurden jedoch generell Blutzucker- bzw. HbA1c-Grenzwerte definiert, die als Verlust der glykämischen Kontrolle galten und zum Studienabbruch führen sollten.

Bei den aktiv kontrollierten Studien wurde in der Studie GWAA das Insulin Glargin auf definierte Nüchternblutzuckerwerte hin titriert, in der Studie GWAD lag die Anpassung der Dosis von Insulin Aspart im Ermessen des Prüfarztes.

Wurde Metformin als zusätzliche Blutzucker senkende Medikation eingesetzt, blieb die Metformindosis im Lauf der Studie unverändert. Für Sulfonylharnstoffe war in allen Studien bei Auftreten von Hypoglykämien eine Dosisreduktion bis zum vollständigen Absetzen möglich. In Studie 113, in der Exenatide additiv zu Sulfonylharnstoff getestet wurde, hätte ein vollständiges Absetzen des Sulfonylharnstoffs zu einer nicht zugelassenen Exenatide-Monotherapie geführt. Für die Studie standen keine Daten zur Reduktion der Sulfonylharnstoffdosis zur Verfügung, sodass nicht beurteilt werden kann, ob es Fälle gab, in denen Patienten dieser Studie eine Exenatide-Monotherapie erhalten haben. In der Studie GWAD sollte das Auftreten von Hypoglykämien nur in der Exenatide-Gruppe durch die Verringerung der Sulfonylharnstoffdosis kontrolliert werden, in der Insulin-Aspart-Gruppe sollte die Kontrolle über die Anpassung der Insulindosis erfolgen.

In der Placebo-kontrollierten Studie von Kendall 2005 wurde zusätzlich der Einfluss der Sulfonylharnstoffdosis auf die Häufigkeit von Hypoglykämien untersucht. In dieser Studie wurden die Patienten randomisiert einem Stratum mit hoher bzw. niedriger Sulfonylharnstoffdosis zugeteilt. Diese Zuteilung war nicht verblindet. Auch in dieser Studie war bei Auftreten von Hypoglykämien eine Absenkung der Sulfonylharnstoffdosis möglich.

Unter den in den Studien als Vor- oder Begleitbehandlung vorgesehenen Sulfonylharnstoffen waren Wirkstoffe, die in Deutschland nicht zugelassen und/oder nicht auf dem Markt sind. Angaben zu den tatsächlich eingesetzten Sulfonylharnstoffen lagen aus den Studien allerdings nicht vor.

Informationen zu Vor- oder Begleitbehandlungen, die über Blutzucker senkende Medikamente hinausgingen, lagen aus den öffentlich zugänglichen Studieninformationen nicht vor.

Tabelle 6: Bewertete Studien – Übersicht

Studie Studiennummer Publikation	Studiendesign	Hypothesenart	Studiendauer	Behandlung und Zahl der randomisierten Patienten	Ort und Zeitraum der Studie	Relevante Zielkriterien ^a
2993-112 DeFronzo 2005	RCT, verblindet ^b , 4- armig ^c , parallel	Überlegenheit	Placebo Run-in: 4 W ^d Behandlung: 30 W	113 [Placebo] 110 [5µg Exenatide] 113 [10µg Exenatide] (+ Met)	USA Januar 2002 – Juni 2003	primär: Veränderung im HbA1c nach 30 W; „Sicherheit und Verträglichkeit“ weitere: Körpergewicht; unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)
2993-113 Buse 2004	RCT, verblindet ^e 4- armig ^c , parallel	Überlegenheit	Placebo Run-in: 4 W ^d Behandlung: 30 W	123 [Placebo] 125 [5µg Exenatide] 129 [10µg Exenatide] (+ SH)	USA Februar 2002 – August 2003	primär: Veränderung im HbA1c nach 30 W; „Sicherheit und Verträglichkeit“ weitere: Körpergewicht; unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)
2993-115 Kendall 2005	RCT, verblindet ^e , 4- armig ^c , parallel	Überlegenheit	Placebo Run-in: 4 W ^d Behandlung: 30 W	247 [Placebo] 245 [5µg Exenatide] 241 [10µg Exenatide] (+ Met, + SH)	USA Mai 2002 – August 2003	primär: Veränderung im HbA1c nach 30 W; „Sicherheit und Verträglichkeit“ weitere: Körpergewicht; unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien)
H80-MC-GWAA Heine 2005 Secnik Boye 2006	RCT, offen, 2- armig, parallel	Nichtunter- legenheit (definierte Grenze: 0,4 % für Differenz bez. HbA1c)	<i>keine Run-in Phase</i> Behandlung: 26 W	283 [10µg Exenatide] 268 [Insulin Glargin] (+ Met, + SH)	13 Staaten (USA, Australien, 9 Staaten aus Europa, Brasilien, Puerto Rico) Juni 2003 – April 2004	primär: Veränderung im HbA1c nach 26 W weitere: Körpergewicht; unerwünschte Ereignisse (inkl. Hypoglykämien); Diabetessymptome; Behandlungen- flexibilität; Behandlungszufriedenheit; gesundheitsbezogene Lebens- qualität/Gesundheitsstatus (EQ-5D; Vitalitätsskala des SF-36)

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Bewertete Studien – Übersicht

Studie Studennummer Publikation	Studiendesign	Hypothesenart	Studiendauer	Behandlung und Zahl der randomisierten Patienten	Ort der Durch- führung	Relevante Zielkriterien ^a
H80-MC-GWAD Nauck 2007	RCT, offen, 2- armig, parallel	Nichtunter- legenheit (definierte Grenze: 0,4 % für Differenz bez. HbA1c)	<i>keine Run-in Phase</i> Behandlung: 52 W	255 [10µg Exenatide] 250 [Insulin Aspart] (+ Met, + SH)	13 Staaten (Europa, Russland, Taiwan) November 2003 – April 2005	primär: HbA1c nach 52 W weitere: Nüchternblutzucker; Körpergewicht; unerwünschte Ereignisse; <i>Diabetessymptome; Behandlungs- flexibilität; Behandlungszufriedenheit; gesundheitsbezogene Lebens- qualität/Gesundheitsstatus (EQ-5D; Vitalitätsskala des SF-36)</i>
<p>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus einem Studienergebnisregisterbericht</p> <p>a: primäre Zielkriterien sowie Zielkriterien, die den in der Projektskizze spezifizierten Zielgrößen zuzuordnen sind</p> <p>b: lediglich die Angabe „triple-blind“ vorhanden; Studienregisterbericht: <i>Verblindung des Personals des Studienzentrums, der Patienten, des Sponsors</i></p> <p>c: 2 Placeboarme</p> <p>d: Placebo Run-in Phase: W -4 bis 0; Behandlung: W 1 bis 30</p> <p>e: lediglich die Angabe „double-blind“ vorhanden</p> <p>EQ-5D: EuroQol-Gesundheitsfragebogen; HbA1c: glykosiliertes Hämoglobin; k. A.: keine Angabe; Met: Metformin; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SF36: Medical Outcomes Short Form 36 Item Health Survey; SH: Sulfonylharnstoff; W: Wochen</p>						

Tabelle 7: Blutzucker senkende Behandlung

Studie Studennummer Publikation	Therapieziel	Exenatide	Vergleich	Weitere Blutzucker senkende Behandlung
2993-112 DeFronzo 2005	allgemeines Therapieziel: Blutzuckerkontrolle; kein spezifisches Therapieziel vorgegeben; (Blutzuckergrenzen für den Abbruch der Studie wegen Verlust der glykämischen Kontrolle definiert)	W 1-4: 5 µg Exe bid (beide Gruppen) W 5-30: 5 µg Exe bid (Gruppe 1) W 5-30: 10 µg Exe bid (Gruppe 2); s. c. Injektion morgens und abends 15 min vor einer Mahlzeit	Placebo	<u>Vorbehandlung:</u> Metformin \geq 1500 mg/Tag für \geq 3 Monate; <u>Behandlung in der Studie:</u> Weiterführung der Dosis von Metformin aus der Vorbehandlung
2993-113 Buse 2004	allgemeines Therapieziel: Blutzuckerkontrolle; kein spezifisches Therapieziel vorgegeben; (Blutzuckergrenzen für den Abbruch der Studie wegen Verlust der glykämischen Kontrolle definiert)	W 1-4: 5 µg Exe bid (beide Gruppen) W 5-30: 5 µg Exe bid (Gruppe 1) W 5-30: 10 µg Exe bid (Gruppe 2); s. c. Injektion morgens und abends 15 min vor einer Mahlzeit	Placebo	<u>Vorbehandlung:</u> SH in maximal effektiver Dosis vor Studienbeginn (4 mg/Tag Glimepirid, 20 mg/Tag Glipizid, 10 mg/Tag Glipizid XL, 10 mg/Tag Glyburid, 6 mg/Tag mikronisiertes Glyburid, 350 mg/Tag Chlorpropamid, 500 mg/Tag Tolazamid); <u>Behandlung in der Studie:</u> Weiterführung des SH Regimes aus der Vorbehandlung; im Fall von Hypoglykämien jeweils Reduktion der SH-Dosis um 50 % bis zum vollständigen Absetzen von SH in beiden Behandlungsgruppen (Exe oder Placebo)

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Blutzucker senkende Behandlung

Studie Stu­di­en­num­mer Pub­li­ka­tion	Therapieziel	Exenatide	Vergleich	Weitere Blutzucker senkende Behandlung
2993-115 Kendall 2005	allgemeines Therapieziel: Blutzuckerkontrolle; kein spezifisches Therapieziel vorgegeben; (Blutzuckergrenzen für den Abbruch der Studie wegen Verlust der glykämischen Kontrolle definiert)	W 1-4: 5 µg Exe bid (beide Gruppen); W 5-30: 5 µg Exe bid (Gruppe 1) W 5-30: 10 µg Exe bid (Gruppe 2); s. c. Injektion morgens und abends 15 min vor einer Mahlzeit	Placebo	<u>Vorbehandlung:</u> Metformin \geq 1500 mg/Tag und SH in maximal effektiver Dosis für \geq 3 Monate; <u>Behandlung in der Studie:</u> Weiterführung der Dosis von Metformin aus der Vorbehandlung; nicht verblindete randomisierte Zuteilung zu 2 Regimes bez. SH: - MaxSH: 4 mg/Tag Glimepirid, 20 mg/Tag Glipizid, 10 mg/Tag Glipizid XL, 10 mg/Tag Glibenclamid (Glyburid), 6 mg/Tag mikronisiertes Glibenclamid (Glyburid), 350 mg/Tag Chlorpropamid, 500 mg/Tag Tolazamid, 1500 mg/Tag Tolbutamid, - MinSH: 1 mg/Tag Glimepirid, 5 mg/Tag Glipizid, 5 mg/Tag Glipizid XL, 1,25 mg/Tag Glibenclamid (Glyburid), 0,75 mg/Tag mikronisiertes Glibenclamid (Glyburid), 100 mg/Tag Chlorpropamid, 100 mg/Tag Tolazamid, 250 mg/Tag Tolbutamid; im Fall einer Hypoglykämie Reduktion der SH-Dosis um 50 % in beiden Behandlungsgruppen (Exe oder Placebo), bei weiteren Hypoglykämien erneute Reduktion um je 50 % bis zum Absetzen von SH; im Fall steigender Blutzuckerwerte (Nüchternblutzucker wiederholt $>$ 6,9 mmol/l) in der MinSH-Gruppe zwischen W 1 und 12 Verdopplung der SH-Dosis möglich, nach W 12 keine weitere Steigerung der SH-Dosis erlaubt

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Blutzucker senkende Behandlung

Studie Studiennummer Publikation	Therapieziel	Exenatide	Vergleich	Weitere Blutzucker senkende Behandlung
H80-MC-GWAA Heine 2005 Secnik Boye 2006	allgemeines Therapieziel: Blutzuckerkontrolle; Exenatide: kein spezifisches Blutzuckerziel; Insulin Glargin: < 5,6 mmol/L (< 100 mg/dL) Nüchternblutzucker	W 1-4: 5 µg bid Exe W 5-26: 10 µg bid Exe; s. c. Injektion mit einem Pen morgens und abends 15 min vor einer Mahlzeit; keine tgl. Blutzuckerselbstmessung	Insulin Glargin (abends); Startdosis: 10 U/Tag; dann Erhöhung der Dosis um 3 U alle 3 Tage bis zur Zielerreichung, tgl. Blutzuckerselbstmessung; <i>s. c. Injektion mit einem Pen</i>	<u>Vorbehandlung:</u> optimal effektive Dosis von Metformin und SH; <u>Behandlung in der Studie:</u> Weiterführung der Dosis von Metformin und SH aus der Vorbehandlung; im Fall einer Hypoglykämie Reduktion der SH-Dosis um 50 % in beiden Gruppen
H80-MC-GWAD Nauck 2007	allgemeines Therapieziel: Blutzuckerkontrolle; Exenatide: kein spezifisches Blutzuckerziel; Insulin: optimale Balance zwischen glykämischer Kontrolle und dem Risiko der Hypoglykämie	W 1-4: 5 µg bid Exe W 5-52: 10 µg bid Exe; bei > 1 Episode von Übelkeit Verringerung der Dosis auf 5 µg möglich; s. c. Injektion mit einem Pen morgens und abends 15 min vor einer Mahlzeit	biphasisches Insulin Aspart 30/70; Startdosis und Dosisadjustierung nach klinischem Urteil des Prüfarztes; s. c. Injektion morgens und abends vor einer Mahlzeit; Blutzuckerselbstmessung	<u>Vorbehandlung:</u> optimal effektive Dosis von Metformin und SH; <u>Behandlung in der Studie:</u> Weiterführung der Dosis von Metformin und SH aus der Vorbehandlung; im Fall einer Hypoglykämie: - in der Exenatidegruppe Reduktion der SH-Dosis um 50 % - in der Insulin-Aspart-Gruppe Anpassung der Insulindosis
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus einem Studienergebnisregisterbericht bid: zweimal täglich; Exe: Exenatide; s. c.: subkutan; SH: Sulfonylharnstoff; U: Einheiten; W: Woche				

Charakteristika der Studienpopulationen

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Behandlungsgruppen in den einzelnen Studien.

In den beiden Publikationen der Studie GWAA wurden verschiedene Auswertungskohorten verwendet (Heine 2005: ITT-Kohorte; Secnik Boye 2006: Per-Protokoll-Kohorte). Da sich die Patientenzahl der beiden Kohorten wesentlich unterscheidet, wurden die Daten beider Kohorten in der Tabelle präsentiert. Der Vergleich der Auswertungen zeigt jedoch keinen Unterschied der Patientencharakteristika zwischen der ITT- und der Per-Protokoll-Kohorte.

Die demographischen Charakteristika Alter und Geschlecht waren innerhalb der Studien zwischen den Gruppen vergleichbar. Auch im Vergleich der Studien zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der Demographie der Patienten.

Die Diabetesdauer war in allen Studien mit Ausnahme der Studie 112 zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. In Studie 112 lag die Diabetesdauer in der Exenatide-10- μg -Gruppe unter der in den beiden anderen Gruppen, die Differenz war für den Vergleich mit der Placebogruppe statistisch signifikant (4,9 vs. 6,6 Jahre, $p = 0,020$ [t-Test], eigene Berechnung des IQWiG). In den Studien 112 und 113 war die Diabetesdauer mit etwa 6 Jahren etwas kürzer als in den anderen Studien (etwa 9 Jahre).

Der mittlere HbA1c zu Studienbeginn lag in den Studien zwischen 8,2 und 8,7 % und deutet damit auf einen unzureichend kontrollierten Diabetes hin. Mit einem mittleren BMI von 30 bis 34 kg/m^2 und einer Standardabweichung in einem Bereich von 4 bis 6 war offenbar der überwiegende Teil der Patienten übergewichtig. HbA1c und BMI unterschieden sich im Mittel innerhalb der Studien zwischen den Behandlungsgruppen nicht.

Der Anteil der Studienabbrecher war in den Placebo-kontrollierten Studien jeweils in der Placebogruppe höher als unter Exenatide. Der häufigste Abbruchgrund in den Placebogruppen war der Verlust der glykämischen Kontrolle (Studie 112: 8 % der Patienten, Studie 113: 16 %) bzw. das Zurücknehmen der Patienteneinverständniserklärung (Studie 115: 10 %). In den aktiv kontrollierten Studien brachen unter Exenatide etwa doppelt so viele Patienten die Studie ab als unter Insulin. In allen Studien beendeten Patienten der Exenatide-Gruppen die Behandlung – mit einer Ausnahme – am häufigsten wegen unerwünschter Ereignisse. Die Ausnahme bildete die Exenatide-5- μg -Gruppe der Studie 112, in der als häufigster Abbruchgrund die Rücknahme der Patienteneinverständniserklärung durch 6 % der Patienten genannt wurde.

Im Vergleich der Studien untereinander war die Rate der Studienabbrecher in Studie 113 erhöht.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen

Studie Studiennummer Publikation	Gruppe	N	Alter MW (SD) [Jahre]	Geschlecht w / m [%]	Diabetesdauer MW (SD) [Jahre]	HbA1c MW (SD) [%]	BMI MW (SD) [kg/m ²]	Studien- abbrucher n (% ^a)
2993-112 DeFronzo 2005	Placebo	113	54 (9)	41 / 59	6,6 (6,1)	8,2 (1,0)	34 (6)	24 (21)
	Exenatide 5µg	110	53 (11)	48 / 52	6,2 (5,9)	8,3 (1,1)	34 (6)	20 (18)
	Exenatide 10µg	113	52 (11)	40 / 60	4,9 (4,7)	8,2 (1,0)	34 (6)	20 (18)
2993-113 Buse 2004	Placebo	123	55 (11)	37 / 63	5,7 (4,7)	8,7 (1,2)	34 (5)	49 (40)
	Exenatide 5µg	125	55 (10)	41 / 59	6,3 (5,2)	8,5 (1,1)	33 (6)	30 (24)
	Exenatide 10µg	129	56 (11)	43 / 57	6,6 (6,6)	8,6 (1,2)	33 (6)	38 (30)
2993-115 Kendall 2005	Placebo	247	56 (10)	44 / 56	9,4 (6,2)	8,5 (1,0)	34 (5)	59 (24)
	Exenatide 5µg	245	55 (9)	41 / 59	8,7 (5,9)	8,5 (1,0)	33 (6)	39 (16)
	Exenatide 10µg	241	55 (10)	41 / 59	8,7 (6,4)	8,5 (1,1)	34 (6)	43 (18)
H80-MC-GWAA ^b Heine 2005	Exenatide 10µg	282	60 (9)	45 / 55	9,9 (6,0)	8,2 (1,0)	31 (4)	55 (19)
	Insulin Glargin	267	58 (10)	43 / 57	9,2 (5,7)	8,3 (1,0)	31 (5)	26 (10)
H80-MC-GWAA ^b Secnik Boye 2006	Exenatide 10µg	228	59 (9)	45 / 55	9,7 (5,6)	8,3 (0,9)	32 (5)	k. A.
	Insulin Glargin	227	58 (9)	44 / 56	9,2 (5,9)	8,3 (1,0)	31 (5)	k. A.
H80-MC-GWAD Nauck 2007	Exenatide 10µg	253	59 (9)	47 / 53	9,8 (6,3)	8,6 (1,0)	31 (4)	56 (22)
	Insulin Aspart	248	58 (9)	51 / 49	10,0 (6,2)	8,6 (1,1)	30 (4)	27 (11)
<p>a: bezogen auf die randomisierten Patienten</p> <p>b: Die Publikationen der Studie H8-MC-GWAA beziehen sich auf verschiedene Auswertungskohorten. Heine 2005 präsentiert eine Analyse der Intention-to-Treat-Kohorte (Blutzuckerkontrolle, Gewicht, unerwünschten Ereignissen), Secnik Boye 2006 eine Per-Protokoll-Analyse (Patientenzufriedenheit, Lebensqualität).</p> <p>N: randomisierte Patienten; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Zahl der Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>								

5.2.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Tabelle 9 zeigt die Qualitätsbewertung und die daraus resultierende Einschätzung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den eingeschlossenen Studien.

Für die Placebo-kontrollierten Studien wurden die Generierung der Randomisierungssequenz und das Allocation Concealment in den Publikationen nicht explizit beschrieben. Da es sich um doppelblinde Studien handelt, wurde jedoch davon ausgegangen, dass die Zuteilung verdeckt war, sodass durch die fehlende Beschreibung das Verzerrungspotenzial nicht als erhöht eingestuft wurde. In den offenen aktiv kontrollierten Studien wurde eine Zuteilung durch zentrale Telefonrandomisierung beschrieben.

Zum Zeitpunkt der Durchführung der doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien war bekannt, dass unter Exenatide bei einem Drittel und mehr der Patienten Übelkeit oder andere gastrointestinale unerwünschte Ereignisse auftreten [23]. Aus diesem Grund wurde die Exenatidebehandlung in der 10 µg Gruppe nicht mit der vollen Dosierung begonnen. Bei Patienten, die über Übelkeit o. Ä. berichteten, waren Rückschlüsse der Prüfarzte auf die Behandlung deshalb nicht auszuschließen. In den Publikationen der doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien gab es keine Hinweise auf eine Trennung zwischen behandelndem und begutachtendem Prüfarzt. Es blieb unklar, inwieweit eine Entblindung durch unerwünschte Ereignisse das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der Studien beeinflusst. In den offenen aktiv kontrollierten Studien wurde ebenfalls keine Trennung zwischen Behandlung und Endpunkterhebung berichtet.

Das aus einer möglichen Entblindung der doppelblinden Studien bzw. aus der offenen Studiendurchführung der aktiv kontrollierten Studien entstehende Verzerrungspotenzial ist für die einzelnen Endpunkte separat zu betrachten. Während bei objektiv zu erhebenden Variablen (HbA1c, Gewicht) die Gefahr einer Verzerrung zu vernachlässigen ist, ist das Potenzial einer Verzerrung subjektiv zu beeinflussender Parameter in nicht verblindeten Studien hoch (z. B. Hypoglykämien [abhängig von der Definition], Lebensqualität).

In den Studien 113 und 115 haben deutlich mehr Patienten in der Placebogruppe als in den Exenatidegruppen die Studie vorzeitig abgebrochen. In den Studien GWAA und GWAD war die Rate der Studienabbrecher in den Exenatidegruppen höher als in der Insulingruppe. Der Unterschied bezüglich der Studienabbrecher kam in den Placebo-kontrollierten Studien im Wesentlichen durch Abbruch wegen mangelnder glykämischer Kontrolle in der Placebogruppe und in den aktiv kontrollierten Studien durch Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse unter Exenatide zu Stande und stand damit in Zusammenhang mit der Therapie. In Studie 112 war die Gesamtrate der Studienabbrecher in den Behandlungsgruppen zwar vergleichbar, die Abbruchgründe unterschieden sich aber. Während in der Placebogruppe wie auch in den Studien 113 und 115 der Verlust der glykämischen Kontrolle der häufigste Abbruchgrund war, brachen die Patienten unter Exenatide 5 µg am häufigsten wegen

Rücknahme der Patienteneinverständniserklärung und unter Exenatide 10 µg am häufigsten wegen unerwünschter Ereignisse die Studie ab.

Die unterschiedliche Abbrecherrate bzw. die unterschiedlichen Abbruchgründe wirft bzw. werfen die Frage auf, inwieweit die Studienergebnisse durch diese Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beeinflusst werden. Der Einfluss hängt wesentlich vom Umgang mit fehlenden Werten in der Analyse ab. Für die Variablen HbA1c und Gewicht wurden in allen Studien in den ursprünglich geplanten Analysen die fehlenden Werte nach dem Last-observation-carried-forward-Prinzip (LOCF) ersetzt.

In den Placebo-kontrollierten Studien blieb der HbA1c-Wert in der Placebogruppe unverändert bzw. stieg leicht an, während er in der Exenatidegruppe sank. Auch wenn bei Patienten, die aufgrund mangelnder glykämischer Kontrolle die Studie abgebrochen haben, eher mit einem steigenden Verlauf im HbA1c zu rechnen ist, betraf dies vor allem Patienten der Placebogruppe. Für die Variable HbA1c unterschätzt die LOCF-Analyse den Gruppenunterschied in den Placebo-kontrollierten Studien deshalb eher und ist daher konservativ. Das Gewicht war in den Placebogruppen unverändert bzw. nahm nur in geringem Ausmaß ab, während es in der Exenatidegruppe sank. Es lagen keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Abbruchraten und Gewichtsverlauf vor. Der Einfluss der Studienabbrecher auf den Gruppenunterschied wurde deshalb ebenfalls als gering und die LOCF-Analyse als hinreichend konservativ eingeschätzt.

In den aktiv kontrollierten Studien wurde in beiden Gruppen eine Absenkung von HbA1c erwartet und beobachtet. Bis auf die Abbrüche wegen mangelnder glykämischer Kontrolle, die nur bei wenigen Patienten beobachtet wurden, lagen keine Hinweise darauf vor, dass Studienabbrüche mit einem steigenden Verlauf des HbA1c assoziiert sind. Studienabbrecher gingen deshalb tendenziell mit zu hohen Werten in eine LOCF-Analyse ein. Bei erhöhter Abbruchrate in der Exenatidegruppe war das Vorgehen deshalb auch in den aktiv kontrollierten Studien konservativ für Exenatide. Für die Variable Gewicht war die LOCF-Analyse aus Sicht von Exenatide ebenfalls konservativ, weil die potenzielle Gewichtsabnahme in der Exenatidegruppe eher unterschätzt wird. Die vorliegenden Analysen wurden für HbA1c und Gewicht deshalb als adäquat eingestuft und das Verzerrungspotenzial wurde trotz des differentiellen Studienabbruchs als niedrig eingeschätzt.

Für Raten (unerwünschte Ereignisse inkl. Hypoglykämien) hängt der Einfluss der Studienabbrecher davon ab, mit welcher Häufigkeit die betrachteten Ereignisse vor dem Studienabbruch auftraten bzw. mit welcher Häufigkeit sie ohne den Studienabbruch in der Studie noch aufgetreten wären. Es blieb deshalb für alle Studien unklar, ob die gewählte Analyse konservativ ist und wie die Ergebnisse durch die Unterschiede bezüglich des Studienabbruchs beeinflusst werden. In der Konsequenz wurde die Aussagekraft der Analyse als unklar und das Verzerrungspotenzial für Raten in den Studien mit differentiellem Studienabbruch als hoch eingestuft.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial

Studie	Generierung Randomisierungs- sequenz / Concealment adäquat	Verblindung: Patienten / Behandler / Begutachter	Fallzahl- planung	Studienabbrecher genannt / Abbruchgründe genannt ^a	ITT-Analyse adäquat	Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen	Verzerrungspotenzia l
2993-112 DeFronzo 2005	unklar ^b / unklar ^b	ja / (ja) ^c / entfällt	adäquat	ja / ja	ja ^d / unklar ^e	ja	niedrig ^d / hoch ^{e,f}
2993-113 Buse 2004	unklar ^b / unklar ^b	ja / (ja) ^c / entfällt	adäquat	ja / ja	ja ^d / unklar ^e	ja	niedrig ^d / hoch ^{e,f}
2993-115 Kendall 2005	unklar ^b / unklar ^b	ja / (ja) ^c / entfällt	adäquat	ja / ja	ja ^d / unklar ^e	ja	niedrig ^d / hoch ^{e,f}
H80-MC-GWAA Heine 2005 Secnik Boye 2006	ja / ja	nein / nein / nein	adäquat	ja / ja	ja ^d / unklar ^e	ja	niedrig ^d / hoch ^{e,f}
H80-MC-GWAD Nauck 2007	ja / ja	nein / nein / nein	adäquat	ja / ja	ja ^d / unklar ^e	ja	niedrig ^d / hoch ^{e,f}
<p>a: bezieht sich nur auf die randomisierten Patienten; keine Angaben zu den Patienten der Run-in-Phasen</p> <p>b: keine näheren Angaben</p> <p>c: vermutlich ja, da Studien als doppelblind bzw. dreifach verblindet bezeichnet werden</p> <p>d: für die Endpunkte HbA1c und Gewicht; Ersetzung fehlender Werte vermutlich konservativ (siehe nähere Erläuterung im Text)</p> <p>e: für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse inkl. Hypoglykämien; keine Ersetzung fehlender Werte, Strategie vermutlich nicht konservativ, Auswirkung auf das Ergebnis unklar (siehe nähere Erläuterung im Text)</p> <p>f: für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse inkl. Hypoglykämien bzw. Lebensqualität: hohes Verzerrungspotenzial wegen möglicher Entblindung bzw. offener Studiendurchführung</p>							

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

5.3.1 Folgekomplikationen und Mortalität

Keine der eingeschlossenen Studien war hinsichtlich des Designs und der Studiendauer darauf ausgerichtet, den Nutzen einer Behandlung mit Exenatide zusätzlich zu Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen, entweder im Vergleich zur Behandlung mit Placebo oder im Vergleich mit einer anderen Blutzucker senkenden Behandlung, bezüglich der Verhinderung mikro- und/oder makrovaskulärer Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 zu untersuchen. Hierzu gehören:

- Erblindung bzw. Visusverschlechterung,
- terminale Niereninsuffizienz mit Dialysenotwendigkeit,
- Amputation (Minor- und Majoramputation),
- kardiale Morbidität und Mortalität,
- zerebrale Morbidität und Mortalität und
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität.

Belege zum Nutzen von Exenatide bezüglich dieser patientenrelevanten Endpunkte liegen deshalb nicht vor. Die vorliegenden Studien erlauben auch keine Aussage über den Einfluss von Exenatide auf die Gesamtmortalität von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

5.3.2 Stationäre Behandlungen

In keiner der Publikationen wurde explizit über stationäre Behandlungen unter Exenatide bzw. unter der Vergleichstherapie berichtet. Die Informationen zu schwer wiegenden unerwünschten Ereignissen, die stationäre Behandlungen enthalten können, wiesen diese nicht gesondert aus (siehe Abschnitt 5.3.5.1). Aussagen zum Effekt von Exenatide bezüglich stationärer Behandlungen sind deshalb nicht möglich.

5.3.3 Hyperosmolare bzw. ketoazidotische Komata und durch chronische Hyperglykämie bedingte Symptomatik

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

In den Studien GWAA und GWAD wurden mithilfe eines von den Patienten auszufüllenden Fragebogens Symptome des Diabetes mellitus erfasst. Dabei handelte es sich um die Diabetes Symptom Checklist – Revised (DSC-R) [19]. Der Fragebogen umfasst folgende Subskalen (Quelle: <http://www.proqolid.org/>):

- psychologische Symptome – Müdigkeit (4 Items)
- psychologische Symptome – Kognition (4 Items)
- polyneuropathische Symptome – Schmerz (4 Items)
- polyneuropathische Symptome – Sensorik (6 Items)
- kardiologische Symptome (4 Items)
- ophtalmologische Symptome (5 Items)
- hypoglykämische Symptome (3 Items)
- hyperglykämische Symptome (4 Items)

Für den in der Studie GWAA verwendeten Fragebogen liegt keine Literatur zu psychometrischen Eigenschaften vor. Lediglich die Entwicklung und Validierung eines Vorgängerfragebogens, der Type 2 Diabetes Symptom Checklist (DSC-2), sind dokumentiert [24]. Secnik Boye 2006 beschreibt, dass der in der Studie GWAA verwendete Fragebogen DSC-R andere Antwortmöglichkeiten für die Patienten enthält als der Bogen DSC-2.

In Version DSC-2 wird die Häufigkeit der Symptomatik auf einer 4-Punkt-Likert-Skala erhoben und anschließend die Beeinträchtigung durch die Symptome ebenfalls auf einer 4-Punkt Likert Skala bewertet. In der Version DSC-R wird das Auftreten der Symptomatik ausschließlich mit „ja/nein“ dokumentiert, die Bewertung der Beeinträchtigung durch die Symptome erfolgte auf einer 5-Punkt-Likert-Skala. Damit liegt eine Modifikation des Fragebogens vor, die eine erneute Bestimmung der psychometrischen Eigenschaften notwendig macht [25].

Wegen fehlender Validierung des Fragebogens werden die Ergebnisse der DSC-R für die Bewertung nicht herangezogen.

5.3.4 Hypoglykämien und Blutzuckerkontrolle

In mehreren Interventionsstudien wurde gezeigt, dass niedrigere Blutzuckertherapieziele mit einem höheren Risiko für schwer wiegende Hypoglykämien einhergehen [26]. 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 Blutzucker senkender 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 schwerer/schwer wiegender Hypoglykämien nicht getrennt voneinander betrachtet werden. Deshalb werden in den folgenden Abschnitten zunächst das Ausmaß der Blutzuckersenkung und dann die Hypoglykämien beschrieben. Darauf folgt eine gemeinsame Betrachtung der schweren/schwer wiegenden Hypoglykämien und der langfristigen Blutzuckersenkung.

5.3.4.1 Ausmaß der Blutzuckersenkung

Die folgenden Informationen zur Blutzucker senkenden Wirkung der einzelnen Behandlungsoptionen, gemessen am HbA1c-Wert, sind aus 3 Gründen relevant:

- als Maß der Blutzucker senkenden Wirkung der Therapie,
- als Hinweis, jedoch nicht als Nachweis einer langfristigen Reduktion des Risikos, mikrovaskuläre Folgekomplikationen zu erleiden,
- zur Interpretation der sich daran anschließenden Informationen zum Auftreten schwer wiegender Hypoglykämien in den Interventionsstudien.

Die Ergebnisse zum HbA1c werden in Tabelle 10 dargestellt. Für die Studien GWAA und GWAD wird in den Publikationen von Heine 2005 und Nauck 2007 die Analyse des HbA1c mittels MMRM beschrieben. In den Studienregisterberichten dieser beiden Studien wird der HbA1c dagegen mittels ANCOVA mit Ersetzung fehlender Werte nach dem LOCF Prinzip analysiert. Der Registerbericht der Studie GWAA gibt als Grund für diese Diskrepanz Anforderungen der Zeitschrift an die Publikation an. Da es sich bei der ANCOVA um die ursprünglich geplante Analyse handelt, wurden in der vorliegenden Bewertung die Ergebnisse der ANCOVA verwendet. Die generelle Aussage der Ergebnisse unterscheidet sich zwischen den beiden Analyseverfahren nicht.

Tabelle 10: HbA1c im Verlauf der Studie

Studie	Gruppe	Studienbeginn ^a [%]	Woche 26 - 30 ^a [%]	Woche 52 ^a [%]	Veränderung zu Studienbeginn MW (SE) ^b [%]	Gruppenunterschied Exenatide – Kontrolle der Veränderung (KI; p) ^b [%]	Anteil Patienten mit HbA1c ≤ 7,0% am Studienende % (n/N)
2993-112 DeFronzo 2005	Placebo	8,2 (1,0)	8,3 ^c (1,0) ^c	entfällt	0,00 (0,11)		11% (11/100 ^d)
	Exenatide 5µg	8,3 (1,1)	7,8 ^c (2,0) ^c		-0,46 (0,11)	k. A. (KI: k. A.; p=0,002)	27% (27/100 ^d)
	Exenatide 10µg	8,2 (1,0)	7,4 ^c (1,0) ^c		-0,86 (0,11)	k. A. (KI: k. A.; p<0,001)	40% (41/102 ^d)
2993-113 Buse 2004	Placebo	8,7 (1,2)	8,8 ^c (2,0) ^c	entfällt	0,06 (0,12)		8% (9/117 ^d)
	Exenatide 5µg	8,5 (1,1)	8,0 ^c (2,0) ^c		-0,51 (0,11)	k. A. (KI: k. A.; p<0,001)	27% (31/116 ^d)
	Exenatide 10µg	8,6 (1,2)	7,8 ^c (2,0) ^c		-0,91 (0,11)	k. A. (KI: k. A.; p<0,001)	34% (41/120 ^d)
2993-115 Kendall 2005	Placebo	8,5 (1,0)	8,7 ^c (1,5) ^c	entfällt	0,12 (0,08)		7% (16/238)
	Exenatide 5µg	8,5 (1,0)	7,9 ^c (1,5) ^c		-0,66 (0,08)	k. A. (KI: k. A.; p<0,001)	24% (56/235)
	Exenatide 10µg	8,5 (1,1)	7,7 ^c (1,5) ^c		-0,88 (0,08)	k. A. (KI: k. A.; p<0,001)	30% (70/230)
H80-MC-GWAA ^c Heine 2005 Secnik Boye 2006	Exenatide 10µg	8,2 (1,0)	7,2 (1,0) ^d	entfällt	-1,00 (0,06)	0,05 (95%-KI: -0,09 bis 0,20;	46% (k. A.)
	Insulin Glargin	8,3 (1,0)	7,2 (1,0) ^d		-1,05 (0,06)	p: k. A. ^f)	48% (k. A.)
H80-MC-GWAD ^c Nauck 2007	Exenatide 10µg	8,6 (1,0)	7,4 ^c (k. A.)	7,6 ^c (k. A.)	-0,98 (0,07)	-0,10 (95%-KI: -0,28 bis 0,08;	32% (72/227)
	Insulin Aspart	8,6 (1,1)	7,5 ^c (k. A.)	7,8 ^c (k. A.)	-0,88 (0,07)		p: k. A. ^f)
<p>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus einem Studienergebnisregisterbericht</p> <p>a: Mittelwerte, ggf. gerundet, mit Angabe der Standardabweichung in Klammern, sofern verfügbar.</p> <p>b: Statistiken aus ANCOVA</p> <p>c: aus Abbildung abgelesen</p> <p>d: selbst gerechnet</p> <p>e: Ergebnisse beziehen sich auf die ITT-Population</p> <p>f: p-Wert für Nichtunterlegenheitstest mit Irrelevanzgrenze 0,4 % nicht angegeben</p> <p>HbA1c: glykosiliertes Hämoglobin; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; n: Zahl der Patienten mit Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; SE: Standardfehler; p: p-Wert</p>							

Die mittleren HbA1c-Werte zu Studienbeginn waren in allen Studien zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Mittelwerten lagen in allen Studien über 8 %.

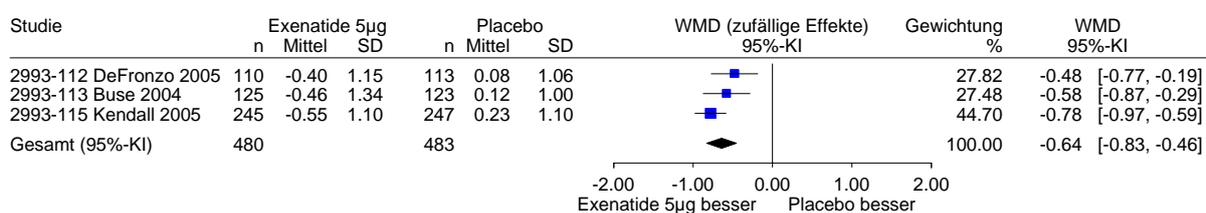
In den Placebo-kontrollierten Studien blieb der HbA1c in den Placebogruppen im Mittel unverändert und nahm in den Exenatidegruppen ab. Die Abnahme unter Exenatide war dosisabhängig und betrug etwa 0,5 % in den Exenatide-5- μ g-Gruppen und etwa 0,9 % in den Exenatide-10- μ g-Gruppen. Die Unterschiede in der Änderung des HbA1c im Vergleich zum Studienbeginn zwischen Placebo und Exenatide waren in allen Studien für beide Dosierungen statistisch signifikant. Auch die Rate der Patienten, die am Ende der Studien einen HbA1c von $\leq 7\%$ erreicht hatten, war in den Exenatidegruppen dosisabhängig höher als unter Placebo.

In den aktiv kontrollierten Studien war die Abnahme des HbA1c unter Exenatide und Insulin vergleichbar, die Nichtunterlegenheit von Exenatide wurde in beiden Studien gezeigt (Irrelevanzgrenze für den Gruppenunterschied 0,4 %). Der Anteil von Patienten mit einem HbA1c $\leq 7\%$ war in der Studie GWAA in beiden Behandlungsgruppen etwa gleich, in der Studie GWAD lag der Anteil unter Exenatide etwas höher als unter Insulin.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Meta-Analysen der Änderung des HbA1c im Verlauf der Placebo-kontrollierten Studien. In die Meta-Analysen sind die nicht adjustierten Mittelwerte der Änderung des HbA1c eingegangen. Die adjustierten Mittelwerte, die in Tabelle 10 dargestellt werden, konnten nicht herangezogen werden, da sich aufgrund der Abhängigkeitsstruktur der adjustierten Mittelwerte keine Standardabweichungen ableiten ließen.

Die aktiv kontrollierten Studien wurden wegen der unterschiedlichen Insulin-Therapieschemata und der unterschiedlichen Studiendauer nicht gepoolt.

HbA1c (%): mittlere Veränderung nach 30 Wochen
Exenatide 5 μ g vs. Placebo
Distanzmaß: Differenz der Mittelwerte

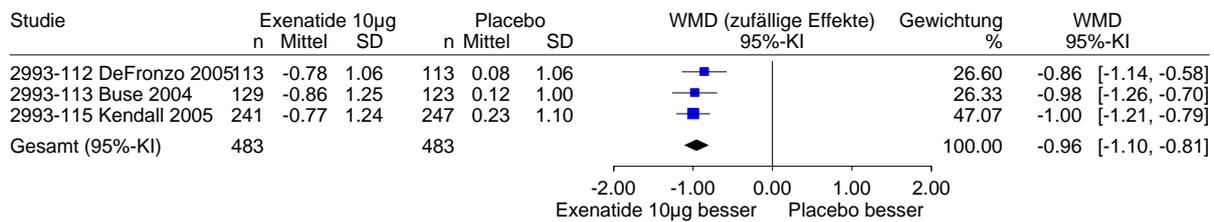


Heterogenität: $Q=3.22$, $df=2$ ($p=0.200$), $I^2=37.9\%$
Gesamteffekt: Z Score= -6.74 ($p=0.000$), $\tau^2=0.010$

Abbildung 4: Meta-Analyse des HbA1c, Exenatide 5 μ g versus Placebo

HbA1c: glykosiliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung, WMD: gewichtete Mittelwertdifferenz

HbA1c (%): mittlere Veränderung nach 30 Wochen
 Exenatide 10µg vs. Placebo
 Distanzmaß: Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=0.66$, $df=2$ ($p=0.719$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-13.13 ($p=0.000$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 5: Meta-Analyse des HbA1c, Exenatide 10 µg versus Placebo

HbA1c: glykosiliertes Hämoglobin; KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung, WMD: gewichtete Mittelwertdifferenz

Die Meta-Analysen zeigten eine dosisabhängige Reduktion des HbA1c durch Exenatide, der Unterschied zu Placebo war unter beiden Exenatidedosierungen statistisch signifikant. Unter Exenatide 5 µg wurde im Lauf der 30-wöchigen Behandlung eine mittlere Abnahme des HbA1c von 0,64 % erreicht, die Senkung des HbA1c unter Exenatide 10 µg betrug 0,96 %.

5.3.4.2 Hypoglykämien

Tabelle 11 zeigt die in den jeweiligen Studien angewandte Definition eines hypoglykämischen Ereignisses und bewertet sie hinsichtlich ihrer Anfälligkeit für systematische Verzerrungen.

Tabelle 11: Definition von Hypoglykämien in den Studien

Studie Studiennummer Publikation	Definition	Anfälligkeit für systematische Verzerrung
2993-112 DeFronzo 2005	<u>leicht/moderat</u> : Hypoglykämie-assoziierte Symptome und/oder dokumentierte Plasma-Glucose-Konzentration von <3.3 mmol/l <u>schwer</u> : Fremdhilfe für die Behandlung der Hypoglykämie notwendig, u. a. durch i. v. Glucose oder i. m. Glukagon	leicht/moderat/schwer (falls nicht i. v. Glucose oder Glukagon): ggf. möglich (falls Entblindung durch unerwünschte Ereignisse), da auf Patientenangaben beruhend für schwere Hypoglykämien, die i. v. Glucose oder Glukagon benötigen, wenig wahrscheinlich
2993-113 Buse 2004	<u>leicht/moderat</u> : Hypoglykämie-assoziierte Symptome und/oder dokumentierte Plasma-Glucose-Konzentration von <60 mg/l <u>schwer</u> : Fremdhilfe für die Behandlung der Hypoglykämie notwendig, u. a. durch i. v. Glucose oder i. m. Glukagon	wie Studie 2993-112
2993-115 Kendall 2005	<u>leicht/moderat</u> : Hypoglykämie-assoziierte Symptome und/oder dokumentierte Plasma-Glucose-Konzentration von <3.33 mmol/l <u>schwer</u> : Fremdhilfe für die Behandlung der Hypoglykämie notwendig, u. a. durch i. v. Glucose oder i. m. Glukagon	wie Studie 2993-112
H80-MC-GWAA Heine 2005 Secnik Boye 2006	<u>symptomatisch</u> : Blutzuckermessung <3,4 mmol/l (<60 mg/dl) oder Hypoglykämie mit Symptomen wie Schwitzen, Zittern, Herzrasen, Verwirrung <u>schwer</u> : Fremdhilfe notwendig und Blutzuckermessung <2,8 mmol/l (<50 mg/dl) oder sofortige Erholung nach oralen Kohlenhydraten, Glukagoninjektion oder i. v. Glucose	symptomatisch/schwer (falls nicht i. v. Glucose oder Glukagon): möglich, da auf Patientenangaben beruhend für schwere Hypoglykämien, die i. v. Glucose oder Glukagon benötigen weniger wahrscheinlich
H80-MC-GWAD Nauck 2007	<u>generell</u> : Hypoglykämie-assoziierte Symptome oder Blutzuckerselbstmessung <3,4 mmol/l (<60 mg/dl) unabhängig davon, ob damit Symptome oder eine Behandlung verbunden waren <i>nächtlich: tritt nach dem Zubettgehen und vor dem Frühstück auf</i> <u>leicht/moderat/schwer/therapieassoziiert</u> : Einschätzung durch Untersucher; keine näheren Angaben	möglich, da auf Patientenangaben beruhend
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus einem Studienergebnisregisterbericht i. m.: intramuskulär; i. v.: intravenös		

Grundsätzlich ist die Möglichkeit der systematischen Verzerrung in verblindeten Studien gering. Für die verblindeten Placebo-kontrollierten Studien, die in die vorliegende Bewertung eingegangen sind, ist jedoch unklar, ob es durch die bekannten Exenatide-spezifischen gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse zu einer (Teil-)Entblindung gekommen ist. Deshalb ist auch das mögliche Ausmaß der Verzerrung der Ergebnisse zu Hypoglykämien unklar. Im Fall einer Entblindung ist lediglich für die schweren Hypoglykämien, die mit der Gabe von i. v. Glucose oder Glukagon einhergehen, eine Verzerrung unwahrscheinlich (s. u.).

In den beiden aktiv kontrollierten Studien waren die Behandelnden oder die Patienten bezüglich der Blutzucker senkenden Behandlung nicht verblindet. Die Zuverlässigkeit der ermittelten Ergebnisse zu Hypoglykämien in diesen Studien hängt daher in hohem Maße davon ab, 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 wiegend ist, dass eine spezifische Behandlung durch Dritte erforderlich wird. Das Kriterium „Fremdhilfe notwendig“ als anamnestische Angabe allein ist bzgl. der Definition schwer wiegender 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 Gabe von i. v. Glucose oder Glukagon erfordert haben.

Eine mögliche Maßnahme zur Minimierung der Verzerrung durch gezielte Einflussnahme, z. B. die verblindete Erhebung der Endpunkte von Seiten einer unabhängigen Stelle, wurde in den offenen aktiv kontrollierten Studien nicht durchgeführt.

In den eingeschlossenen Studien wurden ausschließlich schwere Hypoglykämien beobachtet, die mit oralen Kohlenhydraten behandelt werden konnten (GWAA: 8 Patienten) bzw. die keine medizinische Intervention auslösten (Studie 2993-115: 1 Patient). Auch die Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien waren deshalb nicht vor einer Verzerrung geschützt. Für die Ergebnisse zu leichten/moderaten Hypoglykämien, die im vorliegenden Bericht ergänzend dargestellt wurden, war die Möglichkeit einer systematischen Verzerrung in den verblindeten Placebo-kontrollierten Studien unklar, in den offenen aktiv kontrollierten Studien war eine Verzerrung möglich.

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien.

Tabelle 12: Schwere Hypoglykämien

Studie Studennummer Publikation	Gruppe	Patienten mit schweren Hypoglykämien n (%)	Gesamtanzahl schwerer Hypo- glykämien	Rate schwerer Hypoglykämien [pro Patientenjahr]
2993-112 DeFronzo 2005	Placebo	0 (0)	0	0
	Exenatide 5µg	0 (0)	0	0
	Exenatide 10µg	0 (0)	0	0
2993-113 Buse 2004	Placebo	0 (0)	0	0
	Exenatide 5µg	0 (0)	0	0
	Exenatide 10µg	0 (0)	0	0
2993-115 Kendall 2005	Placebo	0 (0,0)	0	0
	Exenatide 5µg	1 (0,4)	1	k. A.
	Exenatide 10µg	0 (0,0)	0	0
H80-MC-GWAA Heine 2005	Exenatide 10µg	4 (1,4)	k. A.	k. A.
	Insulin Glargin	4 (1,5)		
H80-MC-GWAD Nauck 2007	Exenatide 10µg	0 (0)	0	0
	Insulin Aspart	0 (0)	0	0
k. A.: keine Angabe; n: Zahl der Patienten				

In den Studien traten nur sehr wenige schwere Hypoglykämien auf. In Studie 115 berichtete ein Patient von einer schweren Hypoglykämie. Eine medizinische Intervention war in diesem Fall nicht notwendig. In der Studie GWAA traten in beiden Behandlungsgruppen bei je 4 Patienten schwere Hypoglykämien auf, in allen Fällen reichte die orale Gabe von Kohlenhydraten zur Behandlung aus. Die Studien zeigten damit keinen Unterschied bezüglich der Rate schwerer Hypoglykämien zwischen Exenatide und Placebo bzw. zwischen Exenatide und Insulin.

Die Betrachtung der Rate schwerer Hypoglykämien im Zusammenhang mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung zeigt, dass in den Placebo-kontrollierten Studien in den Exenatidegruppen eine Senkung des HbA1c beobachtet wurde, während die Werte in den Placebogruppen unverändert blieben; trotzdem traten unter Exenatide nicht mehr schwere Hypoglykämien auf als unter Placebo. In den aktiv kontrollierten Studien wurden in den Behandlungsgruppen vergleichbare HbA1c-Werte erreicht, die Rate schwerer Hypoglykämien war in beiden Gruppen vergleichbar niedrig.

Tabelle 13 fasst ergänzend die Daten zu den Gesamtraten von Hypoglykämien zusammen.

Tabelle 13: Gesamtzahl der Hypoglykämien

Studie Studiennummer Publikation (Blutzucker senkende Begleitbehandlung)	Gruppe	mittlere Anzahl Hypoglykämien pro Patientenjahr (SE) [Gruppendifferenz; 95%-KI; p]			Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie n (%) [p]		Gesamt- anzahl Hypo- glykämien
		tagsüber	nächtlich	gesamt	nächtlich	gesamt	
2993-112 DeFronzo 2005 (Met)	Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	6 (5,3)	7
	Exenatide 5µg					5 (4,5)	7
	Exenatide 10µg					6 (5,3)	7
2993-113 Buse 2004 (SH)	Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4 (3,3)	4
	Exenatide 5µg					18 (14,4)	40
	Exenatide 10µg					46 (35,7)	98
2993-115 Kendall 2005 (Met + SH)	Placebo	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	31 (12,6)	71
	Exenatide 5µg					47 (19,2)	101
	Exenatide 10µg					67 (27,8)	214
H80-MC-GWAA Heine 2005 (Met + SH)	Exenatide 10µg	6,6	0,9	7,3	k. A. (21,0 ^a)	k. A. (61,0 ^a)	k. A.
	Insulin Glargin	3,9	2,4	6,3	k. A. (43,0 ^a)	k. A. (68,0 ^a)	k. A.
		[2,7; 0,4 bis 4,9; k. A.]	[-1,6; -2,3 bis -0,9; <i>p</i> <0,001]	[1,1; -1,3 bis 3,4; k. A.]		[<i>p</i> =0,300]	
H80-MC-GWAD Nauck 2007 (Met + SH)	Exenatide 10µg	4,1 (0,6)	0,6 (0,2)	4,7 (0,7)	44 (17,0)	k. A.	k. A.
	Insulin Aspart	4,4 (0,7)	1,1 (0,2)	5,6 (0,7)	62 (25,0)		
		[k. A.; k. A.; „n. s.“]	[k. A.; k. A.; „n. s.“]	k. A.	[<i>p</i> <0,038]		
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus einem Studienergebnisregisterbericht a: bezogen auf die Patienten, die nach 26 Wochen einen HbA1c-Wert ≤ 7% hatten k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Met: Metformin; n: Zahl der Patienten; n. s.: nicht statistisch signifikant; p: p-Wert; SE: Standardfehler; SH: Sulfonylharnstoff							

Die Gesamtrate der Hypoglykämien in den Exenatidegruppen der 3 Placebo-kontrollierten Studien hing von der Blutzucker senkenden Begleitbehandlung ab. In Studie 112, in der Metformin als Begleitbehandlung gegeben wurde, war die Rate der Patienten mit Hypoglykämie gering und unterschied sich nicht zwischen den Exenatidegruppen und der Placebogruppe. In den Studien 113 und 115, die als Begleitbehandlung Sulfonylharnstoff bzw. die Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff einsetzten, war die Rate der Patienten mit Hypoglykämien unter Exenatide höher als unter Placebo. Mit steigender Exenatidedosis stieg zudem auch die Häufigkeit von Hypoglykämien.

In Studie 115 wurde die Begleitbehandlung mit Sulfonylharnstoff innerhalb der Placebo- und Exenatidegruppen in 2 Dosisgruppen stratifiziert [16]. Das in dieser Studie ebenfalls eingesetzte Metformin erhielten alle Patienten in der gleichen Dosierung (Fortführung der Dosis, die vor der Studie eingesetzt wurde). Eine Auswertung der Rate von Patienten mit Hypoglykämien in den Sulfonylharnstoffdosis-Strata zeigte, dass diese Rate in allen Behandlungsgruppen innerhalb des Stratums mit niedriger Sulfonylharnstoffdosis geringer war (Hypoglykämien bei 10% [Placebo], 16 % [Exenatide 5 µg] und 21 % [Exenatide 10 µg]) als innerhalb des Stratums der Patienten, die eine hohe Sulfonylharnstoffdosis erhielten (Hypoglykämien bei 15% [Placebo], 22 % [Exenatide 5 µg] und 35 % [Exenatide 10 µg]). Allerdings war auch die Abnahme des HbA1c unter niedriger Sulfonylharnstoffdosis geringer (Änderung im Vergleich zu Placebo: Exenatide 5 µg -0,4 %, Exenatide 10 µg -0,6 %) als unter höherer Sulfonylharnstoffdosis (Änderung im Vergleich zu Placebo: Exenatide 5 µg -0,7 %, Exenatide 10 µg -0,9 %).

In den offenen aktiv kontrollierten Studien war die mittlere Anzahl von Hypoglykämien pro Patientenjahr zwischen Exenatide und Insulin vergleichbar. Die Zahl nächtlicher Hypoglykämien unter Exenatide war in der Studie GWAA statistisch signifikant und in der Studie GWAD numerisch niedriger als unter Insulin. Hypoglykämien tagsüber wurden in der Studie GWAA statistisch signifikant häufiger unter Exenatide als unter Insulin beobachtet, in der Studie GWAD war die Zahl der tagsüber auftretenden Hypoglykämien pro Patientenjahr zwischen den Therapiealternativen vergleichbar. Aus den oben genannten Gründen sind diese Ergebnisse wegen einer möglichen Verzerrung von begrenzter Aussagekraft.

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 (schwer wiegender) 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 schwer wiegenden unerwünschten Ereignissen und die Rate der

Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse beschrieben. Es folgt eine Betrachtung der unter Exenatide häufig aufgetretenen gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse.

Ein unter vielen Blutzucker senkenden Therapien regelmäßig auftretendes unerwünschtes Ereignis ist eine Gewichtszunahme. Deshalb wird der Einfluss von Exenatide auf das Gewicht der Patienten ebenfalls in diesem Abschnitt beschrieben.

5.3.5.1 Übersicht über unerwünschte Ereignisse

Tabelle 14 fasst die Angaben zu Patienten mit unerwünschten Ereignissen in den Studien mit Exenatide zusammen.

Tabelle 14: Unerwünschte Ereignisse

Studie Studiennummer Publikation	Gruppe	Patienten mit unerwünschten Ereignissen ^a n (%)	Patienten mit schwer wiegenden unerwünschten Ereignissen ^a n (%)	Studienabbrecher wegen unerwünschter Ereignisse ^a n (%)
2993-112 DeFronzo 2005	Placebo	<i>k. A. (84,1)</i>	<i>k. A. (3,5)</i>	1 (0,9)
	Exenatide 5µg	<i>k. A. (86,4)</i>	<i>k. A. (4,5)</i>	4 (3,6)
	Exenatide 10µg	<i>k. A. (92,0)</i>	<i>k. A. (2,7)</i>	8 (7,1)
2993-113 Buse 2004	Placebo	<i>k. A. (79,7)</i>	<i>k. A. (8,1)</i>	4 (3,3)
	Exenatide 5µg	<i>k. A. (92,0)</i>	<i>k. A. (3,2)</i>	9 (7,2)
	Exenatide 10µg	<i>k. A. (92,2)</i>	<i>k. A. (3,9)</i>	13 (10,1)
2993-115 Kendall 2005	Placebo	<i>k. A.</i>	<i>k. A. (6,1)</i>	11 (4,5)
	Exenatide 5µg		<i>k. A. (5,7)</i>	14 (5,7)
	Exenatide 10µg		<i>k. A. (4,6)</i>	22 (9,1)
H80-MC-GWAA Heine 2005 Secnik Boye 2006	Exenatide 10µg	226 (80,1)	8 (2,8)	27 (9,5)
	Insulin Glargin	152 (56,9)	10 (3,7)	2 (0,7)
H80-MC-GWAD Nauck 2007	Exenatide 10µg	179 (70,8)	19 (7,5)	20 (7,9 ^b)
	Insulin Aspart	123 (49,6)	11 (4,4)	0 (0)
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus einem Studienergebnisregisterbericht a: Basis: Intention-to-Treat-Population (jeweils wie in den Studien definiert) b: selbst gerechnet k. A.: keine Angabe; n: Zahl der Patienten				

Die Rate der Patienten mit unerwünschten Ereignissen lag in den Placebo-kontrollierten Studien unter Exenatide höher als unter Placebo. Auch in den aktiv kontrollierten Studien traten unter Exenatide bei mehr Patienten unerwünschte Ereignisse auf als in der Vergleichsgruppe. Der Unterschied zwischen Exenatide und Insulin war in beiden Studien mit einer Risikodifferenz von mehr als 20 % statistisch signifikant ($p < 0,001$ [jeweils χ^2 -Test], eigene Berechnung des IQWiG).

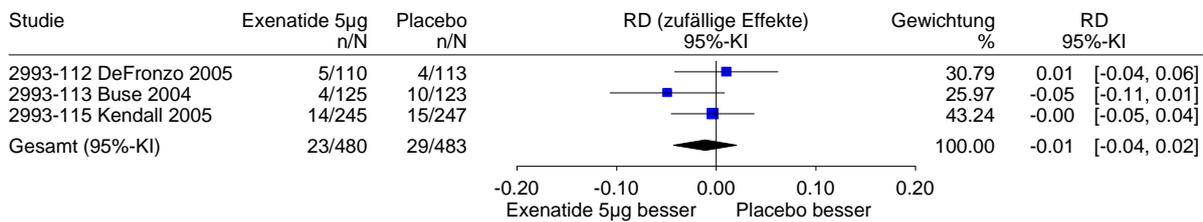
In den Placebo-kontrollierten Studien zeigte sich in der Meta-Analyse bezüglich schwer wiegender unerwünschter Ereignisse kein Unterschied zwischen Exenatide und Placebo. In den aktiv kontrollierten Studien trat unter Exenatide und Insulin Glargin eine vergleichbare Zahl von schwer wiegenden unerwünschten Ereignissen auf, in der Studie GWAD war der Anteil von Patienten mit schwer wiegenden unerwünschten Ereignissen in der Exenatidegruppe höher als in der Insulin-Aspart-Gruppe; der Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant ($p=0,147$ [χ^2 -Test], eigene Berechnung des IQWiG).

Die Zahl der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse war in allen Studien unter Exenatide höher als unter der Vergleichstherapie. Die Rate der Studienabbrüche unter Exenatide stieg in den Placebo-kontrollierten Studien dabei dosisabhängig an, was auf einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Exenatide und dem Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse hinweist. In den aktiv kontrollierten Studien lag die Rate der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse in den Insulingruppen unter 1 %, in den Exenatidegruppen wurde mit 7,9 bzw. 9,5 % eine statistisch signifikant höhere Abbruchrate beobachtet ($p<0,001$ in beiden Studien [χ^2 -Test], eigene Berechnung des IQWiG).

Die Placebo-kontrollierten Studien hatten ein vergleichbares Design und waren deshalb für eine Meta-Analyse geeignet. In den aktiv kontrollierten Studien wurden verschiedene Insulin-Therapieschemata eingesetzt, außerdem unterschieden sich die Studiendauern. Diese Studien wurden deshalb nicht metaanalytisch aggregiert.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Meta-Analysen der Raten der Patienten mit schwer wiegenden unerwünschten Ereignissen und der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse aus den Placebo-kontrollierten Studien.

schwerwiegende UEs (Rate der Patienten)
 Exenatide 5µg vs. Placebo
 Distanzmaß: Differenz der Raten



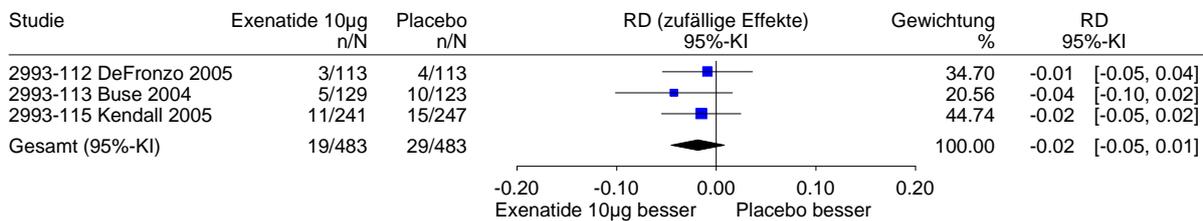
Heterogenität: $Q=2.49$, $df=2$ ($p=0.289$), $I^2=19.5\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-0.69$ ($p=0.487$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 6: Meta-Analyse der schwer wiegenden unerwünschten Ereignisse, Exenatide 5 µg versus Placebo

Zahl der Patienten mit Ereignissen aus Raten vom IQWiG berechnet

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RD: Risikodifferenz; UE: unerwünschtes Ereignis

schwerwiegende UEs (Rate der Patienten)
 Exenatide 10µg vs. Placebo
 Distanzmaß: Differenz der Raten



Heterogenität: $Q=0.88$, $df=2$ ($p=0.645$), $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=-1.37$ ($p=0.171$), $\tau^2=0.000$

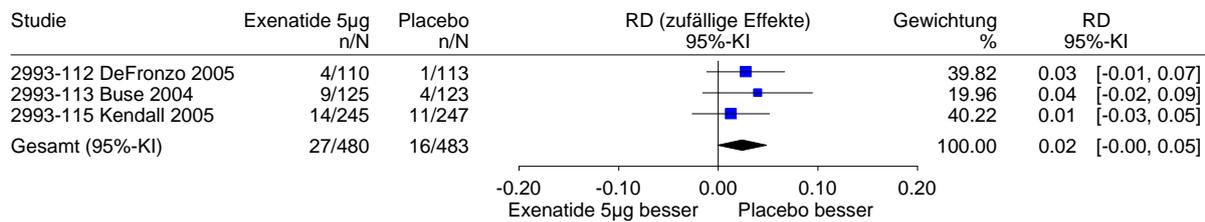
Abbildung 7: Meta-Analyse der schwer wiegenden unerwünschten Ereignisse, Exenatide 10 µg versus Placebo

Zahl der Patienten mit Ereignissen aus Raten vom IQWiG berechnet

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RD: Risikodifferenz; UE: unerwünschtes Ereignis

Die Meta-Analyse der schwer wiegenden unerwünschten Ereignisse in den Placebo-kontrollierten Studien ergab für keine der beiden Exenatidedosierungen einen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo.

Therapieabbrucher wegen UEs (Rate der Patienten)
Exenatide 5µg vs. Placebo
Distanzmaß: Differenz der Raten

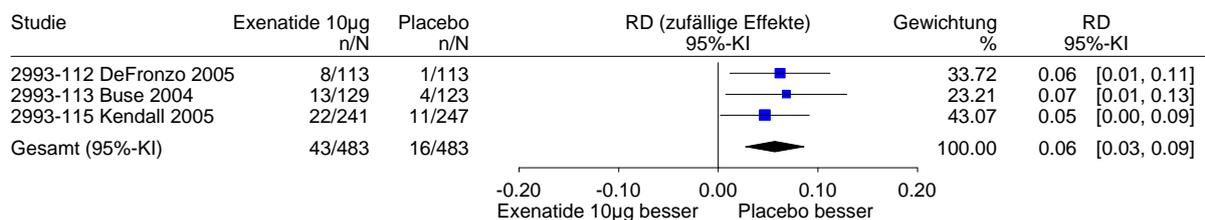


Heterogenität: $Q=0.67$, $df=2$ ($p=0.715$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=1.9$ ($p=0.057$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 8: Meta-Analyse der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, Exenatide 5 µg versus Placebo

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RD: Risikodifferenz; UE: unerwünschtes Ereignis

Therapieabbrucher wegen UEs (Rate der Patienten)
Exenatide 10µg vs. Placebo
Distanzmaß: Differenz der Raten



Heterogenität: $Q=0.38$, $df=2$ ($p=0.828$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{ Score}=3.81$ ($p=0.000$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 9: Meta-Analyse der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, Exenatide 10 µg versus Placebo

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RD: Risikodifferenz; UE: unerwünschtes Ereignis

Die Meta-Analyse der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse zeigte eine Dosisabhängigkeit der Risikodifferenz zu Placebo. Die Risikodifferenz von Exenatide 5 µg und Placebo erreichte keine statistische Signifikanz, im Vergleich von Exenatide 10 µg und Placebo trat mit einer Risikodifferenz von 6 % ein statistisch signifikanter Unterschied auf.

5.3.5.2 Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse

Als häufigste unerwünschte Ereignisse unter Exenatide wurden in allen Studien gastrointestinale unerwünschte Ereignisse beobachtet. Die folgende Tabelle zeigt die Raten

der Patienten mit diesen Ereignissen. In den Publikationen bzw. Studienergebnisregisterberichten wurde jeweils nur ein Ausschnitt der unerwünschten Ereignisse präsentiert (Studien 112, 113 und 115: Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten auftraten; Studien GWAA und GWAD: Ereignisse, die bei $\geq 2\%$ der Patienten auftraten). Es bleibt deshalb unklar, ob weitere unerwünschte Ereignisse des Gastrointestinaltrakts beobachtet wurden.

Die Daten der Placebo-kontrollierten Studien wurden für Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und Dyspepsie meta-analytisch aggregiert. Wegen der unterschiedlichen Insulintherapieschemata und der unterschiedlichen Studiendauer wurde für die aktiv kontrollierten Studien keine Meta-Analyse vorgenommen.

Tabelle 15: Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse

Studie Studiennummer Publikation	Gruppe	Übelkeit n (%)	Erbrechen n (%)	Diarrhö n (%)	Dyspepsie n (%)	Bauchschmerz n (%)	Verstopfung n (%)
2993-112 ^a DeFronzo 2005	Placebo	26 (23)	4 (4)	9 (8)	6 (5)	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
	Exenatide 5µg	40 (36)	12 (11)	13 (12)	2 (2)		
	Exenatide 10µg	51 (45)	13 (12)	18 (16)	5 (4)		
2993-113 ^a Buse 2004	Placebo	9 (7)	3 (2)	5 (4)	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>	4 (3)
	Exenatide 5µg	49 (39)	12 (10)	14 (11)			2 (2)
	Exenatide 10µg	66 (51)	17 (13)	11 (9)			12 (9)
2993-115 ^a Kendall 2005	Placebo	51 (21)	11 (5)	16 (7)	7 (3)	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
	Exenatide 5µg	96 (39)	36 (15)	25 (10)	16 (7)		
	Exenatide 10µg	117 (49)	33 (14)	42 (17)	19 (8)		
H80-MC-GWAA ^b Heine 2005 Secnik-Boye 2006	Exenatide 10µg	161 (57)	49 (17)	24 (9)	10 (4)	12 (4)	10 (4)
	Insulin Glargin	23 (9)	10 (4)	8 (3)	1 (<1)	2 (1)	1 (<1)
H80-MC-GWAD ^b Nauck 2007	Exenatide 10µg	84 (33)	38 (15)	24 (10)	7 (3)	<i>k. A.</i>	<i>k. A.</i>
	Insulin Aspart	1 (<1)	8 (3)	5 (2)	1 (<1)		
<p>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus einem Studienergebnisregisterbericht</p> <p>a: nur Daten für unerwünschter Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten (bezogen auf die Gesamtkohorte) aufgetreten sind, verfügbar</p> <p>b: nur Daten für unerwünschter Ereignisse, die bei $\geq 2\%$ der Patienten (bezogen auf die Gesamtkohorte) aufgetreten sind, verfügbar</p> <p>k. A.: keine Angabe; n: Zahl der Patienten;</p>							

Die Ergebnisse der Placebo-kontrollierten Studien werden auf Basis der Meta-Analysen weiter unten beschrieben.

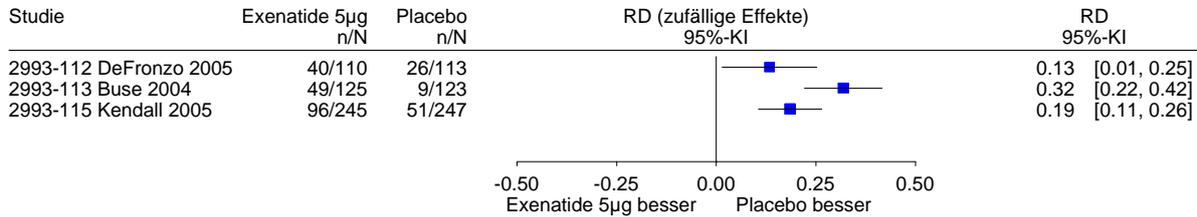
Die Rate gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse war in den aktiv kontrollierten Studien für alle untersuchten Einzelereignisse unter Exenatide höher als unter Insulin. Die Unterschiede waren in allen Fällen statistisch signifikant ($p < 0,05$ [χ^2 -Test], Berechnungen des IQWiG).

In den Studien GWAA und GWAD traten unter Insulin nur bei sehr wenigen Patienten gastrointestinale unerwünschte Ereignisse auf, obwohl in beiden Studien Metformin, das diese Ereignisse potenziell hervorrufen kann, als zusätzliche Blutzucker senkende Therapie gegeben wurde. Die Raten unter Insulin lagen deutlich unter denen in den Placebogruppen der Studien 112 und 115, in denen ebenfalls Metformin eingesetzt wurde. Gründe für diese Diskrepanz könnten im Ort der Durchführung der Studie und in einer damit verbundenen verminderten Dokumentation von unerwünschten Ereignissen liegen, ggf. wurde auch eine unterschiedliche Methodik der Erhebung von unerwünschten Ereignissen eingesetzt. Dies ließ sich der vorliegenden Information nicht entnehmen.

Abbildung 10 bis Abbildung 19 zeigen die meta-analytische Zusammenfassung der gastrointestinalen unerwünschten Ereignisse aus den Placebo-kontrollierten Studien. In der Analyse der Übelkeit aus allen Studien zeigte sich eine hohe Heterogenität, die durch die Studie 113 verursacht wurde. In dieser Studie lag die Rate von Patienten mit Übelkeit in der Placebogruppe deutlich unter der Rate in den Placebogruppen der anderen beiden Studien. Das Auftreten von Übelkeit unter Exenatide war dagegen in allen Studien vergleichbar. In Studie 113 wurden als zusätzliche Blutzucker senkende Therapie ausschließlich Sulfonylharnstoffe eingesetzt. In den Studien 112 (Begleitbehandlung mit Metformin) und 115 (Begleitbehandlung mit Metformin und Sulfonylharnstoff) erhielten die Patienten im Gegensatz dazu mit Metformin einen Wirkstoff, der für gastrointestinale Nebenwirkungen insbesondere auch Übelkeit bekannt ist [27]. Um diesen Unterschied zwischen den Placebo-kontrollierten Studien zu berücksichtigen, wurde für Übelkeit zusätzlich eine Meta-Analyse ohne Studie 113 gerechnet. In dieser Meta-Analyse wurde keine Heterogenität mehr beobachtet.

Übelkeit

Übelkeit (Rate der Patienten)
 Exenatide 5µg vs. Placebo
 Distanzmaß: Differenz der Raten

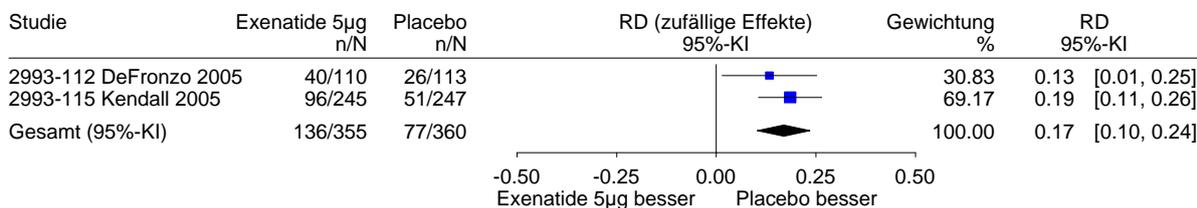


Heterogenität: Q=6.83, df=2 (p=0.033), I²=70.7%

Abbildung 10: Meta-Analyse gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse: Übelkeit (alle Studien), Exenatide 5 µg versus Placebo

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RD: Risikodifferenz; UE: unerwünschtes Ereignis

Übelkeit (Rate der Patienten)
 Exenatide 5µg vs. Placebo
 Distanzmaß: Differenz der Raten

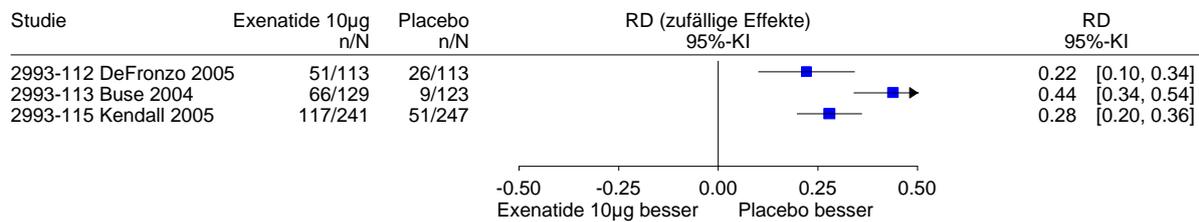


Heterogenität: Q=0.51, df=1 (p=0.477), I²=0%
 Gesamteffekt: Z Score=5.04 (p=0.000), tau²=0.000

Abbildung 11: Meta-Analyse gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse: Übelkeit (Studie 112 und 115), Exenatide 5 µg versus Placebo

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RD: Risikodifferenz; UE: unerwünschtes Ereignis

Übelkeit (Rate der Patienten)
Exenatide 10µg vs. Placebo
Distanzmaß: Differenz der Raten

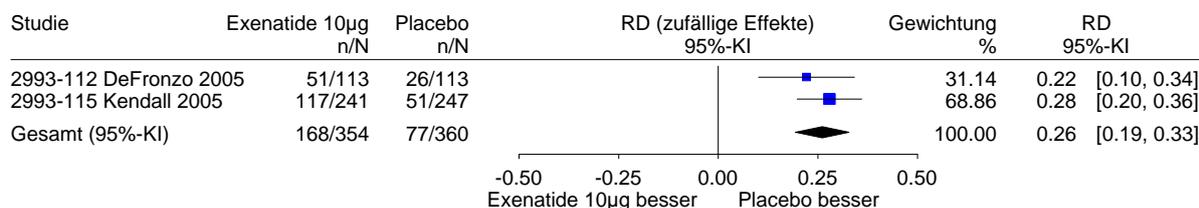


Heterogenität: $Q=9.36$, $df=2$ ($p=0.009$), $I^2=78.6\%$

Abbildung 12: Meta-Analyse gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse: Übelkeit (alle Studien), Exenatide 10 µg versus Placebo

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RD: Risikodifferenz; UE: unerwünschtes Ereignis

Übelkeit (Rate der Patienten)
Exenatide 10µg vs. Placebo
Distanzmaß: Differenz der Raten



Heterogenität: $Q=0.61$, $df=1$ ($p=0.434$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=7.63 ($p=0.000$), $\tau^2=0.000$

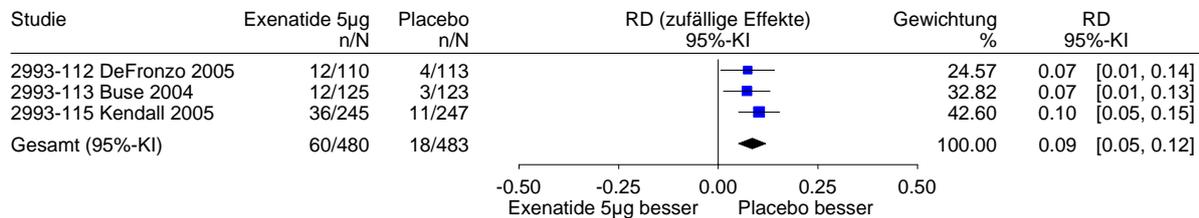
Abbildung 13: Meta-Analyse gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse: Übelkeit (Studie 112 und 115), Exenatide 10 µg versus Placebo

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RD: Risikodifferenz; UE: unerwünschtes Ereignis

Übelkeit trat unter Exenatide statistisch signifikant häufiger auf als unter Placebo. Mit steigender Dosierung nahm die Risikodifferenz zwischen Exenatide und Placebo zu. Die Risikodifferenz betrug 17 und 26 % unter 5 bzw. 10 µg Exenatide, wenn als zusätzliche Blutzucker senkende Begleitmedikation Metformin gegeben wurde. In Studie 113, in der ausschließlich Sulfonylharnstoffe als zusätzliche Blutzucker senkende Medikation eingesetzt wurden, berichteten unter Exenatide 32 % (Exenatide 5 µg) bzw. 44 % (Exenatide 10 µg) mehr Patienten über Übelkeit als unter Placebo.

Erbrechen

Erbrechen (Rate der Patienten)
Exenatide 5µg vs. Placebo
Distanzmaß: Differenz der Raten

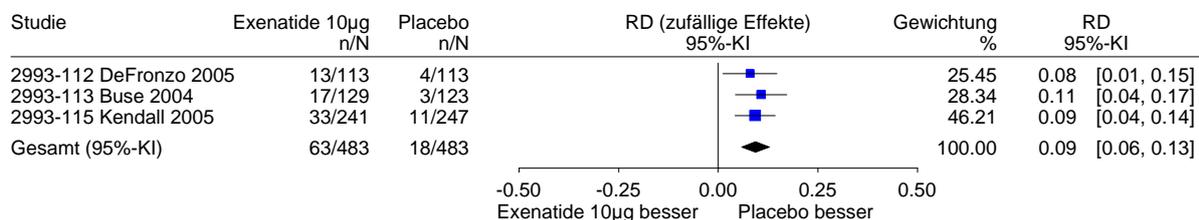


Heterogenität: $Q=0.78$, $df=2$ ($p=0.679$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=4.99 ($p=0.000$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 14: Meta-Analyse gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse: Erbrechen, Exenatide 5 µg versus Placebo

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RD: Risikodifferenz; UE: unerwünschtes Ereignis

Erbrechen (Rate der Patienten)
Exenatide 10µg vs. Placebo
Distanzmaß: Differenz der Raten



Heterogenität: $Q=0.34$, $df=2$ ($p=0.844$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=5.34 ($p=0.000$), $\tau^2=0.000$

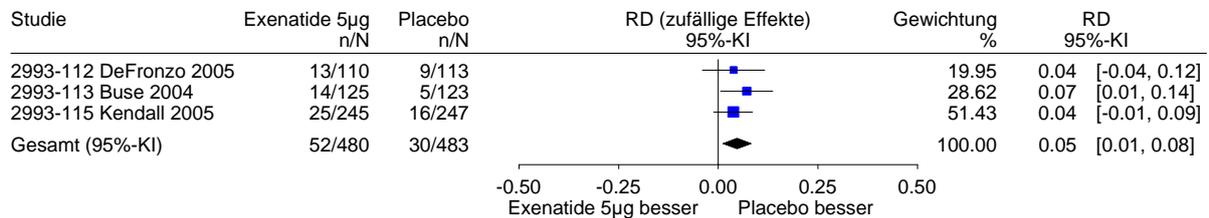
Abbildung 15: Meta-Analyse gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse: Erbrechen, Exenatide 1010 µg versus Placebo

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RD: Risikodifferenz; UE: unerwünschtes Ereignis

Erbrechen wurde in allen Studien unter beiden Exenatidedosierungen statistisch signifikant häufiger beobachtet als unter Placebo. Im Gegensatz zur Übelkeit zeigte die Häufigkeit von Erbrechen keine Dosisabhängigkeit, d. h. die Patienten berichteten unter 5 und 10 µg Exenatide vergleichbar häufig über dieses unerwünschte Ereignis. Die Risikodifferenz zu Placebo lag mit 9 % für Erbrechen deutlich unter der Risikodifferenz für Übelkeit.

Diarrhö

Diarrhoe (Rate der Patienten)
Exenatide 5µg vs. Placebo
Distanzmaß: Differenz der Raten

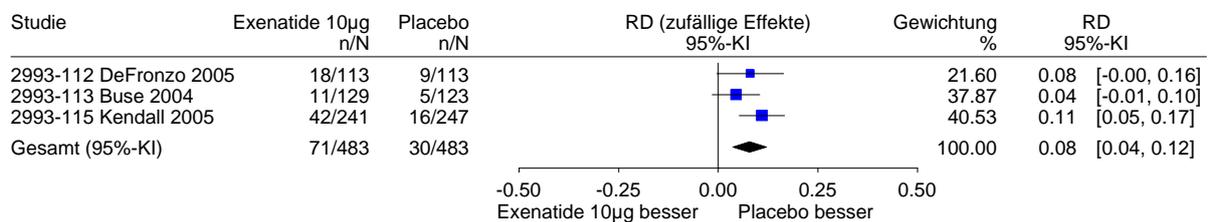


Heterogenität: $Q=0.73$, $df=2$ ($p=0.693$), $I^2=0\%$
Gesamteffekt: Z Score=2.65 ($p=0.008$), $\tau^2=0.000$

Abbildung 16: Meta-Analyse gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse: Diarrhö, Exenatide 5 µg versus Placebo

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RD: Risikodifferenz; UE: unerwünschtes Ereignis

Diarrhoe (Rate der Patienten)
Exenatide 10µg vs. Placebo
Distanzmaß: Differenz der Raten



Heterogenität: $Q=2.52$, $df=2$ ($p=0.284$), $I^2=20.6\%$
Gesamteffekt: Z Score=3.66 ($p=0.000$), $\tau^2=0.000$

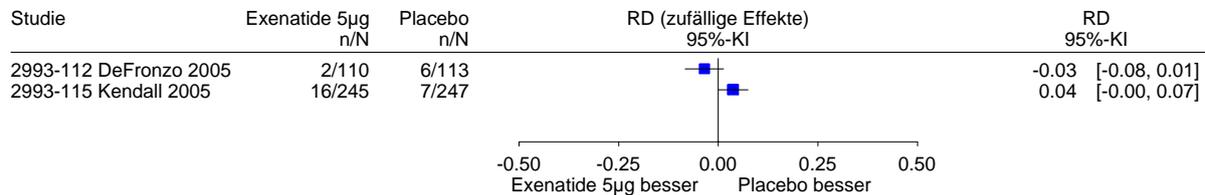
Abbildung 17: Meta-Analyse gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse: Diarrhö, Exenatide 10 µg versus Placebo

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RD: Risikodifferenz; UE: unerwünschtes Ereignis

In der aggregierten Analyse zeigte sich für Diarrhö eine statistisch signifikante Risikodifferenz zwischen den beiden Exenatidedosierungen und Placebo. Es bestand eine schwache Dosisabhängigkeit des Effekts.

Dyspepsie

Dyspepsie (Rate der Patienten)
Exenatide 5µg vs. Placebo
Distanzmaß: Differenz der Raten

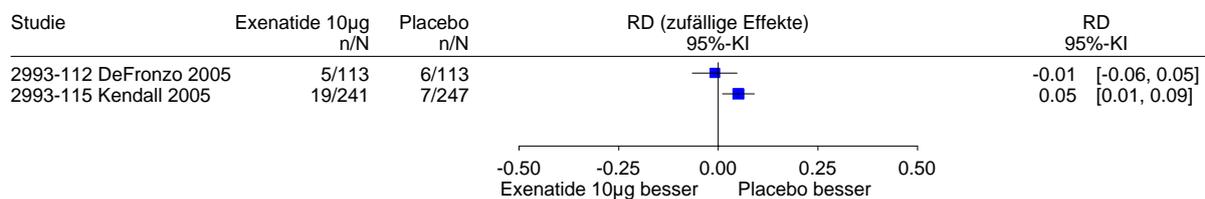


Heterogenität: $Q=5.42$, $df=1$ ($p=0.020$), $I^2=81.6\%$

Abbildung 18: Analyse gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse: Dyspepsie, Exenatide 5 µg versus Placebo

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RD: Risikodifferenz; UE: unerwünschtes Ereignis

Dyspepsie (Rate der Patienten)
Exenatide 10µg vs. Placebo
Distanzmaß: Differenz der Raten



Heterogenität: $Q=2.86$, $df=1$ ($p=0.091$), $I^2=65.1\%$

Abbildung 19: Analyse gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse: Dyspepsie, Exenatide 10 µg versus Placebo

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis; N: Zahl der Patienten in der Auswertung; RD: Risikodifferenz; UE: unerwünschtes Ereignis

Dyspepsie trat selten auf. Wegen der hohen Heterogenität der Ergebnisse ist die Darstellung eines gemeinsamen Schätzers nicht sinnvoll. In Studie 112 zeigte sich für Dyspepsie kein Unterschied zwischen Exenatide und Placebo, in Studie 115 trat Dyspepsie unter Exenatide häufiger auf als unter Placebo; der Unterschied war für die Exenatide-10 µg-Gruppe statistisch signifikant.

5.3.5.3 Gewicht

Nach der Initiierung einer Blutzucker senkenden Therapie mit Sulfonylharnstoff, Glitazonen oder Insulin wird in der Folge bei vielen Patienten eine Gewichtszunahme beobachtet. Auf Basis der Wirkmechanismen von Exenatide tritt dieses unerwünschte Ereignis unter Exenatide ggf. nicht auf. Das Körpergewicht wurde deshalb im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen einer Blutzucker senkenden Therapie betrachtet.

Tabelle 16 zeigt die mittlere Veränderung des Gewichts der Patienten im Lauf der Studie. Für die Studien GWAA und GWAD wird in den Publikationen von Heine 2005 und Nauck 2007 die Analyse des Gewichts mittels MMRM beschrieben. In den Studienregisterberichten dieser beiden Studien wird das Gewicht dagegen mittels ANCOVA mit Ersetzung fehlender Werte nach dem LOCF-Prinzip analysiert. Der Registerbericht der Studie GWAA gibt als Grund für diese Diskrepanz Anforderungen der Zeitschrift an die Publikation an. Da es sich bei der ANCOVA um die ursprünglich geplante Analyse handelt, wurden in der vorliegenden Bewertung die Ergebnisse der ANCOVA verwendet. Die generelle Aussage der Ergebnisse unterscheidet sich zwischen den beiden Analyseverfahren nicht.

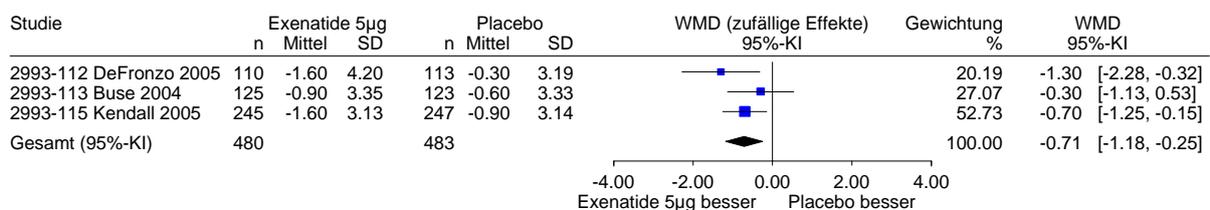
Tabelle 16: Veränderung des Gewichts

Studie Studiennummer Publikation	Gruppe	Beginn	Veränderung zu	Gruppenunterschied der Veränderung Exenatide – Kontrolle (KI; p) ^a
		MW (SD)	Studienbeginn MW (SE) ^a	
		[kg]	[kg]	[kg]
2993-112 DeFronzo 2005	Placebo	100 (19)	-0,2 (0,42)	<i>k. A. (KI: k. A.; p=0,050)</i> <i>k. A. (KI: k. A.; p<0,001)</i>
	Exenatide 5µg	100 (22)	-1,3 (0,45)	
	Exenatide 10µg	101 (20)	-2,6 (0,44)	
2993-113 Buse 2004	Placebo	99 (18)	-0,8 (0,32)	<i>k. A. (KI: k. A.; p=0,530)</i> <i>k. A. (KI: k. A.; p=0,042)</i>
	Exenatide 5µg	95 (22)	-1,1 (0,30)	
	Exenatide 10µg	95 (18)	-1,6 (0,30)	
2993-115 Kendall 2005	Placebo	99 (19)	-0,9 (0,21)	<i>k. A. (KI: k. A.; p=0,011)</i> <i>k. A. (KI: k. A.; p=0,007)</i>
	Exenatide 5µg	97 (19)	-1,6 (0,21)	
	Exenatide 10µg	98 (21)	-1,6 (0,21)	
H80-MC-GWAA ^b Heine 2005 Secnik Boye 2006	Exenatide 10µg	88 (17)	-2,3 (0,21)	-4,1 <i>(95%-KI: -4,6 bis -3,5; p<0,001)</i>
	Insulin Glargin	88 (18)	1,8 (0,21)	
H80-MC-GWAD ^b Nauck 2007	Exenatide 10µg	86 (16)	-2,5 (0,17)	-5,5 <i>(95%-KI: -5,9 bis -5,0; p<0,001)</i>
	Insulin Aspart	83 (16)	2,9 (0,17)	
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus einem Studienergebnisregisterbericht				
a: Statistiken aus ANCOVA				
b: Ergebnisse beziehen sich auf die ITT-Population				
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler; SD (Standardabweichung); p: p-Wert				

Innerhalb der Studien war das mittlere Gewicht der Patienten zu Studienbeginn zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. In den Placebo-kontrollierten Studien kam es in allen Gruppen während der Studie zu Gewichtsverlust, die mittlere Gewichtsabnahme war unter Exenatide allerdings stärker ausgeprägt als unter Placebo. Der Unterschied zwischen Exenatide und Placebo bezüglich des Gewichtsverlusts war in allen Studien mit einer Ausnahme unter beiden Exenatidedosierungen statistisch signifikant. Bei der Ausnahme handelt es sich um die Exenatide-5 µg-Dosierung in Studie 113. Die Relevanz der beobachteten Unterschiede in der Gewichtsabnahme (1,1 – 2,6 kg in 30 Wochen im Vergleich zu Placebo bei einem Ausgangsgewicht von 95 – 101 kg) in den Placebo-kontrollierten Studien ist fraglich.

Die folgenden Abbildungen zeigen die Ergebnisse einer Meta-Analyse der Änderung des Gewichts in den Placebo-kontrollierten Studien.

Körpergewicht: mittlere Veränderung nach 30 Wochen
Exenatide 5µg vs. Placebo
Distanzmaß: Differenz der Mittelwerte

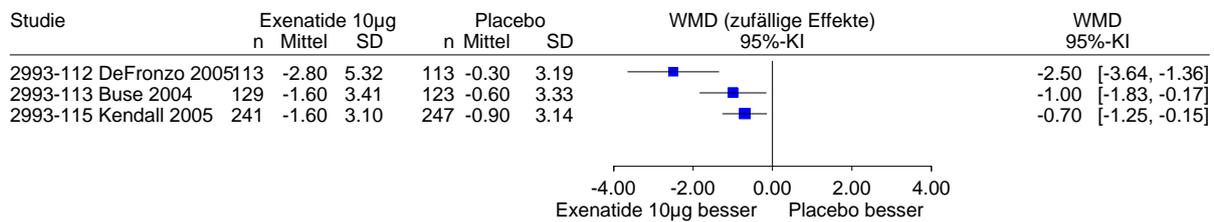


Heterogenität: $Q=2.33$, $df=2$ ($p=0.312$), $I^2=14.1\%$
Gesamteffekt: Z Score=-3.02 ($p=0.003$), $\tau^2=0.025$

Abbildung 20: Meta-Analyse des Gewichts, Exenatide 5 µg versus Placebo

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung, WMD: gewichtete Mittelwertdifferenz

Körpergewicht: mittlere Veränderung nach 30 Wochen
Exenatide 10µg vs. Placebo
Distanzmaß: Differenz der Mittelwerte



Heterogenität: $Q=7.72$, $df=2$ ($p=0.021$), $I^2=74.1\%$

Abbildung 21: Meta-Analyse des Gewichts, Exenatide 10 µg versus Placebo

KI: Konfidenzintervall; n: Zahl der Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung, WMD: gewichtete Mittelwertdifferenz

Die Meta-Analyse ergab unter Exenatide eine dosisabhängige, im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant größere Gewichtsabnahme. Die Differenz zu Placebo lag unter Exenatide 5 µg bei 0,71 kg in 30 Wochen und unter Exenatide 10 µg bei 0,7 bis 2,5 kg in 30 Wochen (heterogene Ergebnisse in den einzelnen Studien).

In den aktiv kontrollierten Studien kam es in den Insulinarmen im Verlauf der Studie zu einer Gewichtszunahme um im Mittel 1,8 kg in 26 Wochen (GWAA) bzw. 2,9 kg in 52 Wochen (GWAD). In den Exenatidegruppen sank das Gewicht dagegen um 2,3 kg in 26 Wochen bzw. um 2,5 kg in 52 Wochen. Der daraus resultierende Gruppenunterschied von 4,1 bzw. 5,5 kg war statistisch signifikant. Die Relevanz dieses Effekts ist zu diskutieren.

5.3.5.4 Gegenüberstellung von Übelkeit und Gewichtsverlust

Da Übelkeit und andere gastrointestinale unerwünschte Ereignisse unter Exenatide häufig auftreten (siehe Abschnitt 5.3.5.2), besteht die Möglichkeit, dass der ebenfalls unter Exenatide beobachtete Gewichtsverlust zumindest teilweise auf diese unerwünschten Ereignisse zurückzuführen ist. In allen Studien wurde deshalb in Post-hoc-Analysen der Zusammenhang zwischen Gewichtsverlust und Übelkeit untersucht. Dazu wurde die Gewichtsabnahme von Patienten, für die keine Übelkeit dokumentiert wurde, dem Gewichtsverlust der Gesamtpopulation oder dem der Patienten, die unter Übelkeit gelitten hatten, gegenübergestellt. Die diesbezüglichen Ergebnisse präsentiert Tabelle 17.

Tabelle 17: Veränderung des Gewichts und Auftreten von Übelkeit

Studie Studennummer Publikation	Gruppe	Veränderung des Gewichts zu Studienbeginn MW ^a (SE) [kg]		
		Patienten ohne Übelkeit	Patienten mit Übelkeit ^b	alle Patienten
2993-112 DeFronzo 2005	Placebo	k. A.	k. A.	-0,3 (0,3)
	Exenatide 5µg	-1,4 (0,4)		-1,6 (0,4)
	Exenatide 10µg	-2,2 (0,7)		-2,8 (0,5)
2993-113 Buse 2004	Placebo	-0,7 (0,3 ^d)	0,6 (1,6 ^d)	-0,6 (0,3)
	Exenatide 5µg	-0,6 (0,3 ^d)	-1,3 (0,4 ^d)	-0,9 (0,3)
	Exenatide 10µg	-1,4 (0,5 ^d)	-1,7 (0,4 ^d)	-1,6 (0,3)
2993-115 Kendall 2005	Placebo	k. A.	k. A.	-0,9 (0,2)
	Exenatide 5µg	-1,7 (0,2)		-1,6 (0,2)
	Exenatide 10µg	-1,1 (0,3)		-1,6 (0,2)
H80-MC-GWAA ^c Heine 2005 Secnik Boye 2006	Exenatide 10µg	-1,9 (0,3 ^d)	k. A.	-2,3 (0,21) ^e
	Insulin Glargin	k. A.		1,8 (0,21) ^e
		k. A.		
H80-MC-GWAD ^c Nauck 2007	Exenatide 10µg	-2,1 (0,3 ^d)	-2,7 (0,3 ^d)	-2,5 (0,17) ^e
	Insulin Aspart	k. A.	k. A.	2,9 (0,17) ^e
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus einem Studienergebnisregisterbericht				
a: unadjustierte Mittelwerte, sofern nicht weiter gekennzeichnet				
b: Patienten mit mindestens einer Episode von Übelkeit				
c: Ergebnisse beziehen sich auf die ITT-Population				
d: selbst gerechnet				
e: adjustierte Mittelwerte aus ANCOVA				
k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; SE: Standardfehler				

Für die Studien 112, 115 und GWAA stand nur ein Vergleich des Gewichtsverlusts der Patienten ohne Übelkeit mit dem der Gesamtbehandlungsgruppen zur Verfügung. Diese Vergleiche zeigten unter Exenatide geringere Gewichtsverluste in der Subgruppe der Patienten ohne Übelkeit als in der Gesamtpopulation. Eine Ausnahme war die Exenatide-5 µg-Gruppe in Studie 115, in der die Gewichtsabnahme bei Patienten ohne Übelkeit gleich groß war wie die in der Gesamtgruppe.

Für die Studien 113 und GWAD wurde die mittlere Abnahme des Gewichts bei Patienten ohne Übelkeit der bei Patienten mit mindestens einer Episode von Übelkeit gegenüber gestellt. In den Exenatidegruppen der beiden Studien lag der Gewichtsverlust bei Patienten ohne Übelkeit 54 % (Studie 113, Exenatide 5 µg), 18 % (113, Exenatide 10 µg) und 23 % (GWAD, Exenatide 10 µg) unter dem von Patienten mit Übelkeit.

Für die Studien 112 und 115 wurde die Korrelation zwischen dem Gewichtsverlust und der Dauer der Übelkeit berechnet. Die verfügbaren Daten sind aber nicht hinreichend transparent, um die Ergebnisse abschließend zu bewerten.

Der Gewichtsverlust unter Exenatide scheint zumindest zu einem Teil durch die unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Behandlung zu Stande zu kommen. In den aktiv kontrollierten Studien kam es aber auch bei den Patienten ohne Übelkeit zu einem Gewichtsverlust, während unter Insulin eine Gewichtszunahme verzeichnet wurde.

5.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. zum Einfluss der Behandlung auf Aktivitäten des täglichen Lebens wurden in den beiden aktiv kontrollierten Studien erhoben. Detaillierte Ergebnisse wurden bisher nur für die Studie GWAA publiziert [19], zu Studie GWAD finden sich nur im Studienergebnisregisterbericht zusammenfassende Aussagen ohne ausreichende Angabe von Ergebnissen der einzelnen Behandlungsgruppen [22]. Die Studie GWAD kann deshalb in die Betrachtung der Lebensqualität nicht eingehen.

In beiden Studien wurden als Maß der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Fragebogen EQ-5D sowie die Subskala zur Vitalität aus dem SF-36 erhoben. Zusätzlich wurde die Diabetes Treatment Flexibility Scale (TFS) verwendet, um zu ermitteln, inwieweit die Behandlung des Diabetes Einfluss auf Mahlzeiten bzw. andere Aktivitäten des täglichen Lebens hat.

Die Daten zur Lebensqualität wurden nicht für die ITT-Kohorte sondern für die Per-Protokoll-Kohorte analysiert. In die Per-Protokoll-Kohorte wurden Patienten aufgenommen, die mindestens 12 Wochen behandelt wurden und die Ein-/Ausschlusskriterien bzw. die Abbruchkriterien der Studie nicht verletzt hatten. Fehlende Werte nach Woche 12 wurden nach dem LOCF-Verfahren ersetzt. Damit gingen Patienten, die die Studie vor Woche 12 abgebrochen haben, nicht in die Auswertung ein. In der Exenatidegruppe haben im Gegensatz zur Insulin-Glargin-Gruppe mehr Patienten die Studie abgebrochen (54 vs. 25), der häufigste Abbruchgrund unter Exenatide waren unerwünschte Ereignisse (27 Patienten). Unter Exenatide brachen 18 Patienten die Studie wegen gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse ab, unter Insulin Glargin nur einer. Es liegen für die Studie GWAA keine Informationen vor, wann diese Studienabbrüche erfolgt sind, eine Analyse des Zeitpunkts des Auftretens von Übelkeit in den Placebo-kontrollierten Studien zeigte aber, dass die Häufigkeit von Übelkeit vor Woche 12 besonders hoch war [12,14,16]. Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass insbesondere Patienten, die die Studie wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen unter Exenatide abgebrochen haben, in die Per-Protokoll-Kohorte und damit in die Betrachtung der Lebensqualität nicht eingegangen sind. Der mögliche Einfluss der Exenatide-spezifischen unerwünschten Ereignisse auf die Lebensqualität ist damit in den Ergebnissen zur Lebensqualität nicht abgebildet. Eine Verzerrung zu Gunsten von Exenatide kann nicht ausgeschlossen werden.

Die folgenden Tabellen charakterisieren die verwendeten Fragebögen. Die Ergebnisse der Studie GWAA zeigt Tabelle 21.

Tabelle 18: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: EQ-5D

EQ-5D^a	
Dimensionen (Subskalen)	Beweglichkeit / Mobilität (1 Item) Für sich selbst sorgen (1 Item) Allgemeine Tätigkeiten (1 Item) Schmerzen / körperliche Beschwerden (1 Item) Angst / Niedergeschlagenheit (1 Item)
Instrument ist validiert	Ja
Antwortmöglichkeiten	3-Punkte-Likert-Skala
Bewerteter Zeitraum	Aktueller Tag
Verfügbare Scores	Globaler Index-Score
Minimum Score	0
Maximum Score	1
Gewichtung für Scores	Nein
Richtung der Skalen	0 entspricht dem Tod; 1 entspricht perfekter Gesundheit
Minimal Important Difference (MID)	Nicht evaluiert
a: Quelle: PROQOLID (http://www.proqolid.org/)	

Tabelle 19: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF-36, Subskala Vitalität

SF-36, Subskala Vitalität^a	
Dimensionen (Subskalen)	Vitalität (4 Items); die weiteren Subskalen wurden in den vorliegenden Studien nicht erhoben
Instrument ist validiert	Ja
Antwortmöglichkeiten	6-Punkte-Likert-Skala
Bewerteter Zeitraum	Die vergangenen 4 Wochen
Verfügbare Scores	Score für Subskala
Minimum Score	Vitalität: 0
Maximum Score	Vitalität: 100
Gewichtung für Scores	Nein
Richtung der Skalen	Vitalität: höhere Werte bedeuten weniger Müdigkeit und mehr Energie
Minimal Important Difference (MID)	Nicht evaluiert
a: Quelle: PROQOLID (http://www.proqolid.org/)	

Tabelle 20: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Aktivitäten des täglichen Lebens: Diabetes Treatment Flexibility Scale (TFS)

Diabetes Treatment Flexibility Scale (TFS)^a aus dem Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire (DQLCTQ)	
Dimensionen (Subskalen)	Behandlungsflexibilität (10 Items), die weiteren Subskalen des DQLCTQ wurden in den vorliegenden Studien nicht erhoben
Instrument ist validiert	Ja
Antwortmöglichkeiten	5-Punkte-Likert-Skala
Bewerteter Zeitraum	Die vergangenen 4 Wochen
Verfügbare Scores	Scores für Dimensionen
Minimum Score	Behandlungsflexibilität: 0
Maximum Score	Behandlungsflexibilität: 100
Gewichtung für Scores	Nein
Richtung der Skalen	Behandlungsflexibilität: höhere Werte bedeuten höhere Flexibilität
Minimal Important Difference (MID)	Nicht evaluiert
a: Quelle: PROQOLID (http://www.proqolid.org/)	

Tabelle 21: Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Aktivitäten des täglichen Lebens

Fragebogen Studie Studiennummer Publikation	Gruppe	Studienbeginn MW (SD)	Veränderung zu Studienbeginn adjustierter MW (SE) ^a	Gruppenunter- schied der Veränderung ^a
EQ-5D				
H80-MC-GWAA Heine 2005 Secnik Boye 2006	Exenatide 10µg (N=217) Insulin Glargin (N=215)	0,82 (0,22) 0,84 (0,22)	0,02 (0,01) 0,03 (0,01)	p=0,35
SF-36 Vitalität				
H80-MC-GWAA Heine 2005 Secnik Boye 2006	Exenatide 10µg (N=223) Insulin Glargin (N=220)	53,18 (20,87) 55,18 (21,35)	2,41 (1,24) 2,81 (1,25)	p=0,78
Treatment Flexibility Scale				
H80-MC-GWAA Heine 2005 Secnik Boye 2006	Exenatide 10µg (N=222) Insulin Glargin (N=219)	60,37 (22,24) 58,85 (22,81)	0,32 (1,28) -0,46 (1,27)	p=0,59
a: Verallgemeinertes lineares Modell adjustiert nach Land und Wert zu Studienbeginn MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung (adjustierte Analyse); SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; p: p-Wert				

Zu Studienbeginn waren die Einschätzung des Gesundheitsstatus, die Vitalität, gemessen mit einer Subskala des SF-36, sowie die Einschätzung der Flexibilität der Behandlung bezüglich der Mahlzeiten und Aktivitäten des täglichen Lebens zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Erhebung dieser Parameter am Ende der Studie zeigte nur geringfügige Änderungen. Die Behandlungsgruppen unterschieden sich für die untersuchten Aspekte der Lebensqualität bzw. der Aktivitäten des täglichen Lebens nicht. In wieweit die Ergebnisse durch die Verwendung der Per-Protokoll Analyse zu Gunsten von Exenatide verzerrt sind, bleibt unklar.

5.3.7 Therapiezufriedenheit

Daten zur Therapiezufriedenheit wurden in den Studien GWAA und GWAD erhoben. Ergebnisse sind ausschließlich für die Studie GWAA verfügbar.

Die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie wurde mithilfe des Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Status Version) (DTSQs) untersucht. Tabelle 22 beschreibt die Charakteristika des Fragebogens, Tabelle 23 zeigt die Studienergebnisse.

Auch für die Analyse der Therapiezufriedenheit wurde die Per-Protokoll-Kohorte eingesetzt. Aus den in Abschnitt 5.3.6 beschriebenen Gründen ist in dieser Auswertung eine Verzerrung zu Gunsten von Exenatide nicht auszuschließen.

Tabelle 22: Allgemeine Beschreibung der in den Studien verwendeten Instrumente zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit

Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire Status Version (DTSQs)^a	
Dimensionen (Subskalen)	Behandlungszufriedenheit (6 Items) <i>Hyperglykämiehäufigkeit (1 Item)</i> <i>Hypoglykämiehäufigkeit (1 Item)</i>
Instrument ist validiert	Ja
Antwortmöglichkeiten	7-Punkte-Likert-Skala
Bewerteter Zeitraum	Die vergangenen Wochen
Verfügbare Scores	Scores für Dimensionen
Minimum Score	Behandlungszufriedenheit: 0 <i>Hyperglykämiewahrnehmung: 0</i> <i>Hypoglykämiewahrnehmung: 0</i>
Maximum Score	Behandlungszufriedenheit: 36 <i>Hyperglykämiewahrnehmung: 6</i> <i>Hypoglykämiewahrnehmung: 6</i>
Gewichtung für Scores	Nein
Richtung der Skalen	Behandlungszufriedenheit: höhere Werte bedeuten höhere Zufriedenheit <i>Hyperglykämiewahrnehmung: niedrigere Werte bedeuten geringe Häufigkeit</i> <i>Hypoglykämiewahrnehmung: niedrigere Werte bedeuten geringe Häufigkeit</i>
Minimal Important Difference (MID)	Nicht evaluiert
Die kursiv gedruckten Einzelitems des Fragebogens zur Hyper- bzw. Hypoglykämiehäufigkeit gingen nicht in die Bewertung ein. a: Quelle: PROQOLID (http://www.proqolid.org/)	

Tabelle 23: Therapiezufriedenheit

Fragebogen Studie Studiennummer Publikation	Gruppe	Studienbeginn MW (SD)	Veränderung zu Studienbeginn adjustierter MW (SE) ^a	Gruppenunter- schied der Veränderung ^a
DTSQs Treatment Satisfaction				
H80-MC-GWAA	Exenatide 10µg (N=213)	26,41 (7,00)	3,42 (0,43)	p=0,38
Heine 2005	Insulin Glargin (N=213)	26,31 (6,33)	3,85 (0,43)	
Secnik Boye 2006				
a: Verallgemeinertes lineares Modell adjustiert nach Land und Wert zu Studienbeginn MW: Mittelwert; N: Zahl der Patienten in der Auswertung (adjustierte Analyse); SE: Standardfehler; SD: Standardabweichung; p: p-Wert				

Zu Studienbeginn war die Zufriedenheit der Patienten mit der bis dahin erhaltenen Therapie vergleichbar. Im Lauf der Studie nahm die Zufriedenheit in beiden Gruppen in vergleichbarem Ausmaß zu. Die Relevanz der beobachteten Zunahme ist unklar. Es zeigte sich für keine der Therapiealternativen ein Vorteil. Eine Verzerrung des Ergebnisses zu Gunsten von Exenatide ist nicht auszuschließen.

5.4 Sensitivitätsanalysen

In der Meta-Analyse zur Häufigkeit von Übelkeit in den Placebo-kontrollierten Studien zeigte sich eine hohe Heterogenität. Eine mögliche Erklärung für diese Heterogenität lag in der Blutzucker senkenden Begleitbehandlung in einer der eingeschlossenen Studien. Als Sensitivitätsanalyse wurde deshalb eine Meta-Analyse ohne diese Studie durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3.5.2).

Als weitere Sensitivitätsanalyse wurden innerhalb der Meta-Analysen Modelle mit festen und mit zufälligen Effekten gerechnet. Es ergaben sich hinsichtlich der statistischen Signifikanz des Gesamteffekts keine Unterschiede. Im Bericht wurden deshalb ausschließlich die Ergebnisse für das Modell mit zufälligen Effekten dargestellt.

5.5 Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen bezüglich der in der Projektskizze vorgesehenen Merkmale wurden nicht vorgenommen, da keine entsprechenden Daten zur Verfügung standen. In den eingeschlossenen Studien selbst wurden ebenfalls keine Subgruppenanalysen präsentiert.

5.6 Zusammenfassung

Die Literaturrecherche ergab 5 Studien für die Bewertung von Exenatide. Drei Studien untersuchten Placebo-kontrolliert die Blutzucker senkende Behandlung mit Exenatide zusätzlich zu Metformin, Sulfonylharnstoff bzw. Metformin und Sulfonylharnstoff. In 2

Studien wurde Exenatide mit Insulin verglichen, dabei erhielten alle Patienten zusätzlich Metformin und Sulfonylharnstoff.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die in den Studien erhobenen Endpunkte.

Tabelle 24: Übersicht über die patientenrelevanten Endpunkte, für die aus den eingeschlossenen Studien Daten verfügbar waren^a

Studie Studennummer Publikation	HbA1c	Hypo- glykämien	Uner- wünschte Ereignisse	Gewicht	Gesund- heitsbezogene Lebensqualität	Therapie- zufriedenheit
2993-112 DeFronzo 2005	•	•	•	•		
2993-113 Buse 2004	•	•	•	•		
2993-115 Kendall 2005	•	•	•	•		
H80-MC-GWAA Heine 2005 Secnik Boye 2006	•	•	•	•	•	•
H80-MC-GWAD Nauck 2007	•	•	•	•	(•) ^b	(•) ^b
<p>a: Für folgende Endpunkte lagen in keiner der Studien Daten vor: Folgekomplikationen, Mortalität, hyperosmolare und ketoazidotische Komata, durch Hyperglykämie bedingte Symptomatik.</p> <p>b: In der Studie GWAD wurden Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Therapiezufriedenheit erhoben, die Ergebnissen sind aber nicht veröffentlicht.</p>						

Zu den Endpunkten Folgekomplikationen des Diabetes, Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik standen in den eingeschlossenen Studien keine relevanten Daten zur Verfügung.

Ausmaß der Blutzuckersenkung

Im Vergleich zu Placebo zeigte Exenatide eine dosisabhängige Absenkung des HbA1c. Bei einem mittleren HbA1c Ausgangswert von 8 % bis 9 % nahm der HbA1c der Exenatide-5 µg-Gruppe im Lauf der 30-wöchigen Behandlung im Mittel um 0,64 % ab, die Senkung des HbA1c unter Exenatide 10 µg betrug 0,96 %.

In den aktiv kontrollierten Studien war die Abnahme des HbA1c unter Exenatide und Insulin vergleichbar (etwa 1 %), die Nichtunterlegenheit von Exenatide wurde in beiden Studien gezeigt. Der Anteil von Patienten mit einem HbA1c ≤ 7 % war in der Studie GWAA in

beiden Behandlungsgruppen etwa gleich (Exenatide 10 µg 46 %, Insulin Glargin 48 %), in der Studie GWAD lag der Anteil unter Exenatide (32 %) etwas höher als unter Insulin (24 %).

Schwere Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien wurden nur in 2 Studien berichtet, in allen anderen Studien wurden keine schweren Hypoglykämien beobachtet. In der Placebo-kontrollierten Studie 115 trat bei einem Patienten in der Exenatide-5 µg-Gruppe eine schwere Hypoglykämie auf, in den anderen Gruppen wurden keine Hypoglykämien berichtet. In der aktiv kontrollierten Studie GWAA wurden in beiden Gruppen bei je 4 Patienten schwere Hypoglykämien beobachtet. Die Rate von Patienten mit schweren Hypoglykämien lag damit in beiden Studien unter 2 % und war in den Behandlungsgruppen vergleichbar. Bezüglich des Auftretens schwerer Hypoglykämien gab es damit keinen Unterschied zwischen Exenatide und Placebo. Auch im Vergleich von Exenatide und Insulin Glargin bzw. biphasischem Insulin Aspart gab es bezüglich schwerer Hypoglykämien keine Unterschiede zwischen den Therapieoptionen.

Sonstige unerwünschte Ereignisse

In den Placebo-kontrollierten Studien waren die Rate von Patienten mit unerwünschten Ereignissen sowie die Rate der Patienten mit Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse unter Exenatide höher als unter Placebo. Die Rate der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse nahm dabei mit steigender Exenatidedosis zu. Unter Exenatide 10 µg war der Unterschied zu Placebo in der Meta-Analyse statistisch signifikant. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Exenatide dagegen nicht häufiger auf als unter Placebo.

Im Vergleich zu Insulin Glargin und Insulin Aspart wurden unter Exenatide statistisch signifikant mehr unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse berichtet. Die Rate von Patienten mit schwer wiegenden unerwünschten Ereignissen war zwischen Exenatide und Insulin Glargin bzw. Insulin Aspart vergleichbar.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Exenatide waren gastrointestinale unerwünschte Ereignisse. Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö traten sowohl unter Exenatide 5 µg als auch unter Exenatide 10 µg statistisch signifikant häufiger auf als unter Placebo (Ergebnisse der Meta-Analyse).

Übelkeit war das häufigste unerwünschte Ereignis. Wurde Exenatide zusätzlich zu dem ebenfalls potenziell Übelkeit verursachenden Metformin eingesetzt, betrug die Risikodifferenz zu Placebo 17 % für Exenatide 5 µg und 26 % für Exenatide 10 µg. In Studie 113, in der Exenatide zusätzlich zu Sulfonylharnstoffen gegeben wurde, lag die Risikodifferenz sogar bei 32 % für Exenatide 5 µg und 44 % für Exenatide 10 µg. Für Erbrechen betrug die Risikodifferenz zu Placebo für beide Exenatidedosierungen 9 %, für Diarrhö 5 % (Exenatide 5 µg) bzw. 8 % (Exenatide 10 µg).

In den aktiv kontrollierten Studien traten Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö ebenfalls statistisch signifikant häufiger unter Exenatide als unter Insulin Glargin bzw. Insulin Aspart auf.

Gewicht

Unter Exenatide kam es in allen Studien zu einem Gewichtsverlust der Patienten. Im Vergleich zu Placebo betrug die Differenz im Mittel unter Exenatide 5 µg -0,71 kg in 30 Wochen und unter Exenatide 10 µg -1,29 kg in 30 Wochen (Daten der Meta-Analyse). Diese Unterschiede zu Placebo waren statistisch signifikant.

In den aktiv kontrollierten Studien nahmen die Patienten unter Insulin im Gegensatz zu denen unter Exenatide an Gewicht zu. Die mittlere Differenz zwischen Exenatide und Insulin lag bei -4,1 kg in 26 Wochen im Vergleich zu Insulin Glargin und bei -5,5 kg in 52 Wochen im Vergleich zu Insulin Aspart. Diese Unterschiede der Gewichtsentwicklung waren statistisch signifikant.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den beiden aktiv kontrollierten Studien erhoben, bisher aber nur für die Studie GWAA berichtet. Die Ergebnisse zeigen keine Unterschiede zwischen Exenatide und Insulin Glargin bezüglich der Einschätzung des Gesundheitszustands mit dem EQ-5D oder der Vitalität gemessen mit der entsprechenden Subskala des SF-36. Auch der Einfluss der Behandlung auf die Flexibilität bezüglich Mahlzeiten und Aktivitäten des täglichen Lebens, der mit der Diabetes Treatment Flexibility Scale ermittelt wurde, wurden von den Patienten in beiden Behandlungsgruppen gleich eingeschätzt. Die Ergebnisse sind möglicherweise zu Gunsten von Exenatide verzerrt.

Therapiezufriedenheit

Die Therapiezufriedenheit der Patienten wurde in den beiden aktiv kontrollierten Studien erhoben, Daten sind bisher allerdings ausschließlich für die Studie GWAA publiziert. In dieser Studie zeigte sich sowohl unter Exenatide als auch unter Insulin Glargin eine Zunahme der Therapiezufriedenheit; diese Änderung war in beiden Gruppen vergleichbar. Ein Vorteil für eine der Therapieoptionen ergibt sich damit nicht. Die Ergebnisse sind möglicherweise zu Gunsten von Exenatide verzerrt.

6 Diskussion

Der vorliegende Rapid Report nimmt eine Bewertung von Exenatide als Blutzucker senkende Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vor. Folgende Fragestellungen sollten durch den Rapid Report beantwortet werden:

- Besteht in der Behandlung mit Exenatide im Vergleich zu einer Placebogabe oder keiner Behandlung additiv zu einer Blutzucker senkenden Behandlung mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen ein Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2?
- Besteht in der Behandlung mit Exenatide im Vergleich zu einer vorhandenen Therapiealternative additiv zu einer Blutzucker senkenden Behandlung mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff ein Zusatznutzen hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2?

Datenlage und Verzerrungspotenzial

Für die Bewertung standen 3 Placebo-kontrollierte Studien von 30 Wochen Dauer sowie 2 aktiv kontrollierte Studien von 26 bzw. 52 Wochen Dauer zur Verfügung. Das Verzerrungspotenzial der Daten dieser Studien wurde für die Variablen HbA1c und Gewicht als niedrig, für Hypoglykämien, andere unerwünschte Ereignisse und die gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. Therapiezufriedenheit als hoch eingeschätzt. Ergebnisse zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten lagen aus diesen Studien nicht vor.

Zu einer weiteren potenziell relevanten Studie lag nur eine Abstractpublikation vor [6], 2 publizierte Studien, die ansonsten die Ein-/Ausschlusskriterien der Bewertung erfüllten, wurden aus der Bewertung ausgeschlossen, weil die Behandlung mit Exenatide nicht dem gültigen Zulassungsstatus entsprach [10,11].

Die zurzeit verfügbare Datenlage erlaubt keine abschließende Bewertung des potenziellen Nutzens und Schadens von Exenatide. Es fehlen insbesondere Langzeitstudien zum Einfluss der Therapie mit Exenatide auf Folgekomplikationen des Diabetes (z. B. zu einem ggf. positiven Effekt des beobachteten Gewichtsverlusts unter Exenatide [s.u.]) sowie zu potenziellen negativen, unerwünschten Effekten der Therapie.

Blutzuckersenkung

In Placebo-kontrollierten Studien führte Exenatide in einer Dosierung von 10 µg bei Patienten mit einem HbA1c von etwa 8,5 % zu einer moderaten Blutzuckersenkung von etwa 1 %. Im Vergleich zu Insulin Glargin und bisphasischem Insulin Aspart wurde die Nichtunterlegenheit von Exenatide 10 µg gezeigt. In den aktiv kontrollierten Studien wurde unter Exenatide und Insulin jeweils eine HbA1c Senkung von etwa 1 % erreicht. Die Insulintherapie war in diesen Studien auf moderate Therapieziele ausgerichtet, bzw. dem klinischen Urteil des Prüfarztes

überlassen. Es bleibt unklar, wie Exenatide im Vergleich zu einer intensiveren Insulintherapie abschneiden würde [28,29].

In 3 der Studien mit Sulfonylharnstoffen als begleitender Blutzucker senkender Therapie (Buse 2004; Kendall 2005; Heine 2005) wurde als Maßnahme bei Hypoglykämie in beiden Gruppen eine Reduzierung der Sulfonylharnstoffdosis um 50 % vorgenommen. In den beiden Placebo-kontrollierten Studien (Buse 2004; Kendall 2005) kam es unter Placebo zu weniger Hypoglykämien als unter 5 µg Exenatide bid oder 10 µg Exenatide bid (Buse 2004: 3,3 % vs. 14,4 % vs. 35,7 % und Kendall 2005: 12,6 % vs. 19,2 % vs. 27,8 %). Da die Sulfonylharnstoffdosis in diesen Studien schon bei leichten oder moderaten Hypoglykämien reduziert werden konnten (Plasma-Glucose <60 mg/l bzw. <3,33 mmol/l oder mindestens zwei vermutete Hypoglykämien), dürfte die Sulfonylharnstoffdosis in den Exenatide-Gruppen der Studien auch differenziell häufiger gegenüber denen in den Placebo-Gruppen reduziert worden sein (Angaben hierzu sind den Studien nicht zu entnehmen). Hieraus ergibt sich eine Verzerrungsmöglichkeit zu Ungunsten von Exenatide in Hinblick auf die Reduktion der HbA1c-Werte im Vergleich zu Placebo. In der aktiv-kontrollierten Studie (Heine 2005) war die Rate leichter oder moderater Hypoglykämien in den beiden Behandlungsarmen nicht unterschiedlich, so dass von einer ähnlichen Verzerrungsmöglichkeit nicht auszugehen ist.

Unerwünschte Ereignisse

Schwere Hypoglykämien waren in den Studien selten, es zeigten sich diesbezüglich keine Unterschiede zwischen Exenatide und Placebo bzw. zwischen Exenatide und Insulin. In den Placebo-kontrollierten Studien mit einem Sulfonylharnstoff als begleitende Blutzucker senkende Therapie erscheint ggf. hinsichtlich schwerer Hypoglykämien eine Verzerrung zu Gunsten von Exenatide möglich, da leichte/moderate Hypoglykämien unter beiden Dosierungen von Exenatide häufiger auftraten als unter Placebo, weswegen in den Behandlungsgruppen differenziell unterschiedlich häufig eine Reduktion der Dosis des Sulfonylharnstoffs durchgeführt worden sein dürfte (s. o.).

Die Behandlung mit Exenatide führte bei einem großen Teil der Patienten zu gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen, insbesondere zu Übelkeit, mit geringerer Häufigkeit auch zu Erbrechen und Diarrhö. Diese unerwünschten Ereignisse traten auf, obwohl Exenatide in allen eingeschlossenen Studien zunächst mit verminderter Dosis eingesetzt wurde und erst nach 4 Wochen die volle Dosierung von 10 µg gegeben wurde. Diese Ereignisse waren nicht schwer wiegend, führten jedoch zu einer klar erhöhten Rate von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse unter Exenatide im Vergleich zu Placebo oder Insulin Glargin bzw. Insulin Aspart.

Gewichtsabnahme

Unter Exenatide kam es in allen Studien im Mittel zu einer Gewichtsabnahme der Patienten. Dieser Effekt der Therapie wird aufgrund des Wirkmechanismus erwartet, da Exenatide u. a. die Magenentleerung verlangsamt und den Appetit verringert [30].

Der absolute Effekt der Therapie mit Exenatide in den Placebo-kontrollierten Studien lag bei 0,7–2,5 kg in 30 Wochen (Differenz der Gewichtsabnahme zwischen Exenatide 10 µg und Placebo). Bei einem mittleren Gewicht der Patienten zu Studienbeginn von etwa 100 kg ist dieser Effekt mit etwa 1–2,5 % des Ausgangsgewichts gering.

Im Vergleich zur alternativen Blutzucker senkenden Therapie mit Insulin war der Unterschied zwischen den Gruppen größer. Während unter Insulin das Gewicht der Patienten zunahm, verloren die Patienten unter Exenatide an Gewicht. Die mittlere Differenz zwischen Exenatide und Insulin lag bei -4,1 kg in 26 Wochen im Vergleich zu Insulin Glargin und bei -5,5 kg in 52 Wochen im Vergleich zu Insulin Aspart. Diese Unterschiede in der Gewichtsentwicklung waren statistisch signifikant. Der Gewichtsverlust in den Exenatidegruppen betrug -2,3 kg in 26 Wochen (2,6 % des Ausgangsgewichts) in der Studie GWAA bzw. -2,5 kg in 52 Wochen (2,9 % des Ausgangsgewichts) in der Studie GWAD.

In allen Studien wurde der mögliche Zusammenhang zwischen dem Gewichtsverlust und den gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen unter Exenatide diskutiert. Subgruppenanalysen von Patienten mit und ohne Episoden von Übelkeit zeigten, dass ein kleiner Teil des Gewichtsverlusts auf unerwünschte Ereignisse zurückzuführen war, dass aber auch bei Patienten, die nicht über Übelkeit berichteten, das Gewicht sank.

Potenzielle Vorteile des Gewichtsverlusts könnten positive Effekte bezüglich des HbA1c, ein verringerter Bluthochdruck und ein verringertes Risiko für makro- und mikrovaskuläre Komplikationen des Diabetes sein [31-34].

Die Senkung des HbA1c unterschied sich in den aktiv kontrollierten Studien zwischen den Exenatide- und den Insulingruppen nicht. Der beobachtete Gewichtsunterschied führte also nicht zu besseren HbA1c-Werten unter Exenatide.

Die genauen Daten zum Blutdruck aus den Placebo-kontrollierten Studien sind nicht publiziert. In den Studienregisterberichten der Studien wird angegeben, dass keine negativen Effekte bezüglich der Vitalparameter aufgetreten sind (Studien 112 und 115) bzw. dass keine klinisch relevanten Änderungen der Vitalparameter beobachtet wurden (Studie 113) [13,15,17]. In den Auswertungen der offenen unkontrollierten Extensionsphasen dieser Studien wurde über Reduktionen des systolischen und diastolischen Blutdrucks berichtet, Werte wurden jedoch nicht angegeben [35-37].

Zur Studie GWAD liegen Daten zum Blutdruck unter Exenatide und Insulin vor, für Studie GWAA nur für die Exenatidegruppe. Die folgende Tabelle fasst die verfügbaren Ergebnisse zusammen.

Tabelle 25: Blutdruck in den aktiv kontrollierten Studien

Studie Studennummer Publikation	Gruppe	Studienbeginn	Veränderung zu Studienbeginn	Gruppen- unterschied Δ (95 % KI) p-Wert ^a
		MW (SD) mm Hg	MW (SD) mm Hg	
H80-MC-GWAA Heine 2005 Secnik Boye 2006	Exenatide 10 μ g			
	systolisch	138 (18)	-4 (k. A.)	k. A.
	diastolisch	80 (9)	k. A.	k. A.
	Insulin Glargin			
	systolisch	137 (17)	k. A.	k. A.
	diastolisch	81 (8)	k. A.	k. A.
H80-MC-GWAD Nauck 2007	Exenatide 10 μ g			
	systolisch	138 (k. A.)	-5 (15)	systolisch: -6 (-9 bis -3)
	diastolisch	81 (k. A.)	-2 (10)	p<0,001
	Insulin Aspart			
	systolisch	136 (k. A.)	1 (16)	diastolisch: -3 (-5 bis -1)
	diastolisch	80 (k. A.)	1 (10)	p<0,001
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus einem Studienergebnisregisterbericht				
a: t-Test, Berechnung des IQWiG				
MW: Mittelwert; k. A.: keine Angabe; K.I.: Konfidenzintervall n.s.: nicht signifikant; SD: Standardabweichung; p: p-Wert				

Die mittleren Blutdruckwerte zu Studienbeginn lagen unterhalb der Grenzen, die eine arterielle Hypertonie definieren (140 mm Hg für den systolischen und 90 mm Hg für den diastolischen Blutdruck) [38]. Bei den in die Studie eingeschlossenen Kohorten handelte es sich deshalb vermutlich um Mischpopulationen aus Patienten mit und ohne Hypertonie. Für die Studie GWAA liegen unzureichende Daten zur Blutdruckveränderung vor. In der Studie GWAD sank der Blutdruck unter Exenatide ab, während unter Insulin Aspart nur geringfügige Änderungen beobachtet wurden. Der Gruppenunterschied der Änderung war sowohl für den systolischen als auch für den diastolischen Blutdruck statistisch signifikant.

Die bisher vorliegenden Studien sind mit Patientenzahlen von unter 300 Patienten pro Behandlungsgruppe bei einer Studiendauer von 26 bis 52 Wochen nicht dafür geeignet zu überprüfen, ob die in den Studien beobachteten Effekte bezüglich des Gewichts – ggf. über eine günstige Beeinflussung des Blutdrucks – zu einer Verminderung der makro- und mikrovaskulären Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 führen. Aus diesem Grund ist das diesbezügliche Potenzial von Exenatide zurzeit unklar. Die patientenrelevanten Effekte der Therapie mit Exenatide sollten in geeigneten Studien überprüft werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie sind ggf. dafür geeignet, die Relevanz der Therapieeffekte für den Patienten abzubilden. Darüber hinaus kann der Einfluss von Charakteristika der Applikation der Medikation gemessen werden. Im Fall von Exenatide wäre das im Vergleich zu Insulin der Wegfall der häufigen Blutzuckerselbstmessung oder der Titration der Medikation abhängig vom Blutzuckerwert.

Unter Exenatide traten mit dem Gewichtsverlust und den gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen 2 Effekte auf, die möglicherweise einen gegenläufigen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Therapiezufriedenheit haben. Die adäquate Erhebung und Analyse der Lebensqualität und Therapiezufriedenheit würde in diesem Fall ggf. die Abwägung der Patienten zwischen diesen Effekten der Therapie zeigen.

Lebensqualität und Therapiezufriedenheit unter Exenatide wurden in den beiden aktiv kontrollierten Studien im Vergleich zu Insulin Glargin und Insulin Aspart erhoben. Publierte Daten stehen bisher nur für die Studie GWAA zur Verfügung [19]. Für die Studie GWAD gab es lediglich zusammenfassende Aussagen über Gruppenvergleiche, eine Bewertung der Daten war deshalb nicht möglich [22].

Die Auswertung der Studie GWAA erlaubte keine abschließende Bewertung des Einflusses der Therapie mit Exenatide auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder die Zufriedenheit der Patienten, da die Ergebnisse möglicherweise zu Gunsten von Exenatide verzerrt sind. Da die Daten ausschließlich in der Per-Protokoll-Kohorte ausgewertet wurden, gingen ggf. in der Exenatidegruppe insbesondere Patienten, die die Studie früh wegen unerwünschter gastrointestinaler Ereignisse abgebrochen haben, nicht in die Auswertung ein (siehe Abschnitt 5.3.6). Die Ergebnisse in der Exenatidegruppe waren damit eventuell zu positiv.

Unabhängig von diesen Überlegungen zeigten die Ergebnisse zur Lebensqualität und Therapiezufriedenheit keinen Vorteil von Exenatide 10 µg bid im Vergleich zu Insulin Glargin bid.

Belastbare Daten zum Einfluss der Therapie mit Exenatide auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit liegen damit nicht vor.

7 Fazit

Die Wirkung von Exenatide als Blutzucker senkende Therapie ist belegt. Eine bessere Wirkung von Exenatide bezüglich der Blutzuckersenkung im Vergleich zu Insulin ist nicht belegt. Die vorliegenden Studien zeigten für Exenatide im Vergleich zu Insulin Glargin und Insulin Aspart bezüglich der Blutzucker senkenden Wirkung ähnliche Ergebnisse. Daten zum Vergleich mit anderen Blutzucker senkenden Behandlungen, z. B. oralen Antidiabetika, liegen nicht vor.

Ein Nutzen oder Zusatznutzen von Exenatide bezüglich patientenrelevanter Endpunkte – insbesondere bezüglich der Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2, aber auch bezüglich kurzfristig zu ermittelnder Endpunkte wie gesundheitsbezogener Lebensqualität oder Therapiezufriedenheit – ist nicht belegt.

Als Schaden der Therapie mit Exenatide im Vergleich zu Placebo aber auch im Vergleich zu Insulin ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt.

Es bleibt unklar, welche Auswirkungen die unter Exenatide beobachtete Gewichtsabnahme hat. Es gibt Hinweise auf eine parallele Senkung des Blutdrucks, der Nutzen dieser Effekte ist aber nicht belegt.

Auf Basis der verfügbaren Daten bleibt es unklar, ob aus der Blutzuckersenkung oder der Gewichtsabnahme unter Exenatide ein langfristiger Nutzen oder Zusatznutzen von Exenatide bezüglich der Folgekomplikationen des Diabetes mellitus Typ 2 entsteht. Ebenfalls unklar sind langfristige Schadenauspekte der Therapie mit Exenatide. Ein Langzeitnutzen oder -schaden ist damit nicht belegt. Gleichzeitig ist auch das Fehlen eines Langzeitnutzens oder -schadens nicht belegt.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie 2993-112 [12,13]

DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1092-1100.

Amylin Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, triple-blind, parallel-group, long-term, placebo-controlled, multicenter study to examine the effect on glucose control (HbA1c) of Exenatide given two times a day in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with Metformin alone: Protocol No. 2993-112. In: *ClinicalStudyResults.org* [Online-Text]. [Zugriff am 21.Juni.2007]. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1423_0.pdf.

Studie 2993-113 [14,15]

Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2628-2635.

Amylin Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, long-term, placebo-controlled, multicenter study to examine the effect on glucose control (HbA1c) of AC2993 given two times a day in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with a Sulfonylurea alone: Protocol No. 2993-113. In: *ClinicalStudyResults.org* [Online-Text]. [Zugriff am 21.Juni.2007]. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1425_0.pdf.

Studie 2993-115 [16,17]

Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1083-1091.

Amylin Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, long-term, placebo-controlled, multicenter study to examine the effect on glucose control (HbA1c) of Exenatide given twice daily in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with Metformin and a Sulfonylurea: Protocol No. 2993-115. In: *ClinicalStudyResults.org* [Online-Text]. [Zugriff am 21.Juni.2007]. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1426_0.pdf.

Studie H8O-MC-GWAA [18-20]

Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143(8): 559-569.

Secnik-Boye K, Matza LS, Oglesby A, Malley K, Kim S, Hayes RP et al. Patient-reported outcomes in a trial of exenatide and insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 80.

Eli Lilly and Company. Effect of AC2993 (synthetic exendin-4) compared with insulin Glargine in patients with type 2 diabetes also using combination therapy with Sulfonylurea and Metformin: Summary ID# 8068. In: Lilly Clinical Trial Registry [Online-Text]. Letztes Update 29.Jan.2007 [Zugriff am 21.Juni.2007]. http://www.lillytrials.com/results_files/byetta/byetta_summary_8068.pdf.

Studie H8O-MC-GWAD [21,22]

Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50(2): 259-267.

Eli Lilly and Company. Efficacy of Exenatide (AC2993, synthetic exendin-4, LY2148568) compared with twice-daily biphasic insulin Aspart in patients with type 2 diabetes using Sulfonylurea and Metformin: Summary ID# 8121. In: Lilly Clinical Trial Registry [Online-Text]. Letztes Update 25.Jan.2007 [Zugriff am 21.Juni.2007]. http://www.lillytrials.com/results_files/byetta/byetta_summary_8121.pdf.

9 Literatur

1. Exenatide: AC 2993, AC002993, AC2993A, exendin 4, LY2148568. *Drugs R D* 2004; 5(1): 35-40.
2. Joy SV, Rodgers PT, Scates AC. Incretin mimetics as emerging treatments for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2005; 39(1): 110-118.
3. Nielsen LL, Young AA, Parkes DG. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4): a potential therapeutic for improved glycemic control of type 2 diabetes. *Regul Pept* 2004; 117(2): 77-88.
4. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, Gaines E, Varns A et al. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2370-2377.
5. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Genf: WHO; 1999.
6. Trautmann ME, Burger J, Johns D, Kim D, Brodows R, Festa A et al. A comparison of exenatide and insulin glargine in patients using a single oral antidiabetic agent [PS0782]. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 474.
7. European Medicines Agency. Byetta: European public assessment report; scientific discussion [Online-Text]. [Zugriff am 18.Jan.2007].
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/byetta/H-698-en6.pdf>
8. Center for Drug Evaluation and Research. Byetta: application number 21-773; medical review [Online-Text]. Letztes Update 28.Apr.2005 [Zugriff am 16.Apr.2007].
http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021773_Byetta_medr.PDF
9. Center for Drug Evaluation and Research. Byetta: application number 21-773; statistical review(s) [Online-Text]. Letztes Update 28.Apr.2005 [Zugriff am 16.Apr.2007].
http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2005/021773_Byetta_statr.PDF
10. Davis SN, Johns D, Maggs D, Xu H, Northrup JH, Brodows RG. *Diabetes Care* 26.6.2007 [Epub ahead of print].
11. Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran GS, Milton DR, Giaconia JM, Kim DD et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(7): 477-485.
12. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1092-1100.

13. Amylin Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, triple-blind, parallel-group, long-term, placebo-controlled, multicenter study to examine the effect on glucose control (HbA1c) of Exenatide given two times a day in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with Metformin alone: Protocol No. 2993-112. In: ClinicalStudyResults.org [Online-Text]. [Zugriff am 21.Juni.2007]. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1423_0.pdf.
14. Buse JB, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(11): 2628-2635.
15. Amylin Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, long-term, placebo-controlled, multicenter study to examine the effect on glucose control (HbA1c) of AC2993 given two times a day in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with a Sulfonylurea alone: Protocol No. 2993-113. In: ClinicalStudyResults.org [Online-Text]. [Zugriff am 21.Juni.2007]. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1425_0.pdf.
16. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1083-1091.
17. Amylin Pharmaceuticals. A phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, long-term, placebo-controlled, multicenter study to examine the effect on glucose control (HbA1c) of Exenatide given twice daily in subjects with type 2 diabetes mellitus treated with Metformin and a Sulfonylurea: Protocol No. 2993-115. In: ClinicalStudyResults.org [Online-Text]. [Zugriff am 21.Juni.2007]. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1426_0.pdf.
18. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143(8): 559-569.
19. Secnik-Boye K, Matza LS, Oglesby A, Malley K, Kim S, Hayes RP et al. Patient-reported outcomes in a trial of exenatide and insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* 2006; 4: 80.
20. Eli Lilly and Company. Effect of AC2993 (synthetic exendin-4) compared with insulin Glargine in patients with type 2 diabetes also using combination therapy with Sulfonylurea and Metformin: Summary ID# 8068. In: Lilly Clinical Trial Registry [Online-Text]. Letztes Update 29.Jan.2007 [Zugriff am 21.Juni.2007]. http://www.lillytrials.com/results_files/byetta/byetta_summary_8068.pdf.
21. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50(2): 259-267.

22. Eli Lilly and Company. Efficacy of Exenatide (AC2993, synthetic exendin-4, LY2148568) compared with twice-daily biphasic insulin Aspart in patients with type 2 diabetes using Sulfonylurea and Metformin: Summary ID# 8121. In: Lilly Clinical Trial Registry [Online-Text]. Letztes Update 25.Jan.2007 [Zugriff am 21.Juni.2007]. http://www.lillytrials.com/results_files/byetta/byetta_summary_8121.pdf.
23. Fineman MS, Shen LZ, Taylor K, Kim DD, Baron AD. Effectiveness of progressive dose-escalation of exenatide (exendin-4) in reducing dose-limiting side effects in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(5): 411-417.
24. Grootenhuis PA, Snoek FJ, Heine RJ, Bouter LM. Development of a type 2 diabetes symptom checklist: A measure of symptom severity. *Diabet Med* 1994; 11(3): 253-261.
25. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Patient report outcome measures. Use in medical product development to support labeling claims. Draft Guidance. Rockville (MD): FDA; 2006.
26. Colquitt J, Royle P, Waugh N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003; 20(10): 863-866.
27. AbZ-Pharma GmbH. Metformin AbZ 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation. Berlin: Rote Liste Service GmbH; 2006.
28. Home PD. Comment on: Nauck MA, Duran S, Kim D et al (2007) A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: A non-inferiority study. *Diabetologia* 50:259-267. *Diabetologia* 2007; 50(7): 1561-1562.
29. Nauck MA, Trautman M, Brodows R, Johns D, Northrup J, Kim D. Response to comment on: Nauck MA, Duran S, Kim D et al (2007) A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 50:259-267. *Diabetologia* 2007; 50(7): 1563-1564.
30. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368(9548): 1696-1705.
31. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162(16): 1867-1872.
32. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004; 27(8): 2067-2073.

33. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998; 316(7134): 823-828.
34. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258): 412-419.
35. Amylin Pharmaceuticals. An open-label extension study of protocol 2993-112 to examine the long-term effect on glucose control (HbA1c) and safety and tolerability of Exenatide (AC2993) given two times a day to subjects treated with Metformin alone: Protocol No. 2993-112E. In: *ClinicalStudyResults.org* [Online-Text]. [Zugriff am 21.Juni.2007]. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1423_1.pdf.
36. Amylin Pharmaceuticals. An open-label extension study of protocol 2993-113 to examine the long-term effect on glucose control (HbA1c) and safety and tolerability of Exenatide (AC2993) given two times a day to subjects treated with a Sulfonylurea alone: Protocol No. 2993-113E. In: *ClinicalStudyResults.org* [Online-Text]. [Zugriff am 21.Juni.2007]. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1425_1.pdf.
37. Amylin Pharmaceuticals. An open-label extension study of protocol 2993-115 to examine the long-term effect on glucose control (HbA1c) and safety and tolerability of Exenatide (AC2993) given two times a day to subjects treated with Metformin and a Sulfonylurea: Protocol No. 2993-115E. In: *ClinicalStudyResults.org* [Online-Text]. [Zugriff am 21.Juni.2007]. http://www.clinicalstudyresults.org/documents/company-study_1426_1.pdf.
38. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL J et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560-2572.

Anhang A: Suchstrategien

1. 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 (HTA)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)

Primärrecherche: Juli 2006

ID	Hits	Suchformulierung
#1	20	(Exenatide* or Ex4 peptide* or exendin* or AC 2993 or AC 2993 LAR or AC002993 or AC2993A or AC 2993 or LY2148568 or Byetta):ti,ab,kw

Nachrecherche: Juni 2007

ID	Hits	Suchformulierung
#1	24	(Exenatide* or Ex4 peptide* or exendin* or AC 2993 or AC 2993 LAR or AC002993 or AC2993A or AC 2993 or LY2148568 or Byetta):ti,ab,kw
#2	3	#1, from 2006 to 2007

2. BIOSIS, CINAHL, MEDLINE (ab 1966) und EMBASE (ab 1980) (OVID)

Primärrecherche: Juli 2006

ID	Hits	Suchformulierung
1	414	exp exenatide/
2	490	(exenatide or exenatide antibody or exendin or exendin 1 or exendin 3 or exendin 3 9 39 or exendin 4 or exendin 4 1 30 or exendin 4 1 39 or exendin 4 3 2 sulfo 9 fluorenylmethoxycarbonyl n hydroxysuccinimide or exendin 4 9 30 or exendin 4 9 39 or exendin 4 derivative or exendin 4 wot or exendin 5 39 or exendin 9 or exendin 9 39 or exendin 9 39 amide or exendin derivative or exendin receptor or exendine 4).sh.
3	580	(Exenatide\$ or Ex4 peptide\$ or exendin\$ or AC 2993 or AC 2993 LAR or AC002993 or AC2993A or AC 2993 or LY2148568 or Byetta).m_titl.
4	797	(141732 76 5 or 141732 76 5 exenatide).rn.
5	1159	1 or 2 or 3 or 4
6	823	remove duplicates from 5
7	521	6 and diabet\$.mp. [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, hw, it, sh, ot, dm, mf, nm]
8	462084	diabetes.mc,ec,xs,fs,sh,hw,kf.
9	465	6 and 8
10	521	7 or 9
11	396	limit 10 to humans

Nachrecherche: Juni 2007

ID	Hits	Suchformulierung
1	675	exp exenatide/ or exp Exendin 4/
2	751	(exenatide or exenatide antibody or exendin or exendin 1 or exendin 3 or exendin 3 9 39 or exendin 4 or exendin 4 1 30 or exendin 4 1 39 or exendin 4 3 2 sulfo 9 fluorenylmethoxycarbonyl n hydroxysuccinimide or exendin 4 9 30 or exendin 4 9 39 or exendin 4 derivative or exendin 4 wot or exendin 5 39 or exendin 9 or exendin 9 39 or exendin 9 39 amide or exendin derivative or exendin receptor or exendine 4).sh.
3	732	(Exenatide\$ or Ex4 peptide\$ or exendin\$ or AC 2993 or AC 2993 LAR or AC002993 or AC2993A or AC 2993 or LY2148568 or Byetta).m_titl.
4	1153	(141732 76 5 or 141732 76 5 exenatide).rn.
5	1576	1 or 2 or 3 or 4
6	1175	remove duplicates from 5
7	815	6 and diabet\$.mp. [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, hw, it, sh, ot, dm, mf, nm]
8	373540	diabetes.mc,ec,xs,fs,sh,hw,kf.
9	755	6 and 8
10	817	7 or 9
11	655	limit 10 to humans
12	572	limit 11 to ed="20060701-20070622"
13	333	limit 12 to em="200627-200726"
14	262	limit 13 to ew="200627-200726"

Nachrecherche: Juni 2007

- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations (21. Juni 2007)
- MEDLINE Daily Update (21. Juni 2007)

ID	Hits	Suchformulierung
1	0	exp exenatide/ or exp Exendin 4/
2	0	(exenatide or exenatide antibody or exendin or exendin 1 or exendin 3 or exendin 3 9 39 or exendin 4 or exendin 4 1 30 or exendin 4 1 39 or exendin 4 3 2 sulfo 9 fluorenylmethoxycarbonyl n hydroxysuccinimide or exendin 4 9 30 or exendin 4 9 39 or exendin 4 derivative or exendin 4 wot or exendin 5 39 or exendin 9 or exendin 9 39 or exendin 9 39 amide or exendin derivative or exendin receptor or exendine 4).sh.
3	21	(Exenatide\$ or Ex4 peptide\$ or exendin\$ or AC 2993 or AC 2993 LAR or AC002993 or AC2993A or AC 2993 or LY2148568 or Byetta).m_titl.
4	1	(141732 76 5 or 141732 76 5 exenatide).rn.
5	22	1 or 2 or 3 or 4
6	22	remove duplicates from 5
7	17	6 and diabet\$.mp. [mp=ab, bc, bo, bt, cb, cc, ds, ge, gn, mc, mi, mq, or, ps, sq, st, ti, tm, tn, hw, it, sh, ot, dm, mf, nm]
8	148	diabetes.mc,ec,xs,fs,sh,hw,kf.
9	1	6 and 8
10	17	7 or 9

3. BIOSIS, CAB abstracts, CCMed, Derwent drug file, EMBASE, EMBASE alert, ISTEPB + ISTEP/ISSHP, IPA, MEDLINE, SciSearch, Verlagsdatenbanken von Karger, Kluwer, Krause & Pachernegg, Springer, Thieme (DIMDI)

Primärrecherche: Juli 2006

ID	Hits	Suchformulierung
1	1139	TI=(Exenatide? ; Ex4 peptide? ; exendin? ; AC 2993 ; AC 2993 LAR ; AC002993 ; AC2993A ; AC 2993 ; LY2148568 ; Byetta)
2	426	1 AND (pps=human)
3	938829	FT=diabet?
4	349	2 AND 3
5	167	check duplicates: unique in s=4

Nachrecherche: Juni 2007 (zusätzlich: AMED, Deutsches Ärzteblatt, Global Health)

ID	Hits	Suchformulierung
1	443	TI=(Exenatide? ; Ex4 peptide? ; exendin? ; AC 2993 ; AC 2993 LAR ; AC002993 ; AC2993A ; AC 2993 ; LY2148568 ; Byetta)
2	199	1 AND (pps=human)
3	124	2 AND PY=2006 to 2007
4	139954	FT=diabet?
5	108	3 AND 4

4. CCMed, Deutsches Ärzteblatt, Kataloge der ZB Med, AMED und Global Health (MedPilot)

Primärrecherche: Juli 2006

ID	Hits	Suchformulierung
1	13	(Titel = Exenatide?) oder (Titel = Ex4 peptide?) oder (Titel = exendin?) oder (Titel = AC 2993) oder (Titel = LY2148568) oder (Titel = Byetta)

Anhang B: Dokumente zum Thema, die nicht für die Bewertung relevant sind, mit Ausschlussgrund

Im Folgenden werden die Dokumente zum Thema aufgelistet, die nicht für die Bewertung relevant waren. Die Auflistung erfolgt geordnet nach dem jeweiligen primären Ausschlussgrund. Die Benennung entspricht dabei denen im Abschnitt 4.1.6 für die dort genannten Ein- Ausschlusskriterien.

Ausschlussgrund E2

- 1.Egan JM, Clocquet AR, Elahi D. The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: Comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(3): 1282-1290.
- 2.Fehse F, Trautmann M, Holst J, Halseth A, Fineman M, Kim D et al. Einfluss von Exenatide auf die erste und zweite Phase der Insulin-Sekretion nach intravenöser Glukose-Injektion bei Patienten mit Typ-2-Diabetes [V46]. Diabetes und Stoffwechsel 2004; 13: 22.
- 3.Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, Halseth AE, Fineman M, Kim D et al. Effects of exenatide on first and second phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with Type 2 diabetes [P772]. Diabetologia 2004; 47(Suppl 1): A279.
- 4.Fehse F, Trautmann M, Holst JJ, Halseth AE, Nanayakkara N, Nielsen LL et al. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(11): 5991-5997.
- 5.Fehse FC, Trautmann ME, Holst JJ, Halseth AE, Fineman M, Kim D et al. Effects of exenatide on first and second phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. Diabetes 2004; 53(Suppl 2): A82.
- 6.John LE, Kane MP, Busch RS, Hamilton RA. Expanded use of exenatide in the management of type 2 diabetes. Diabetes Spectrum 2007; 20(1): 59-63.
- 7.Kim D, MacConell L, Zhuang D, Schnabel C, Taylor K, Li WI et al. Safety and effects of a once-weekly, long-acting release formulation of exenatide over 15 weeks in patients with type 2 diabetes [P487]. Diabetes 2006; 55(Suppl 1): A116.
- 8.Kim D, MacConell L, Zhuang D, Kothare PA, Trautmann M, Fineman M et al. Effects of once-weekly dosing of a long-acting release formulation of exenatide on glucose control and body weight in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care 2007; 30(6): 1487-1493.

9. Kolterman OG, Kim DD, Shen L, Ruggles JA, Nielsen LL, Fineman MS et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(2): 173-181.
10. MacConell L, Taylor K, Zhuang D, Kothare P, Mace K, Li W et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of exenatide long-acting release after single- and multiple-dosing. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(Suppl 1): S116-S117.
11. Mager DE, Abernethy DR, Egan JM, Elahi D. Exendin-4 pharmacodynamics: Insights from the hyperglycemic clamp technique. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311(2): 830-835.
12. Maggs D, MacConell L, Zhuang D, Schnabel C, Taylor K, Trautmann M et al. Safety and effects of a once-weekly, long-acting release formulation of exenatide over 15 weeks in patients with type 2 diabetes [OP2]. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 3.
13. Maksoud H, Barrow BA, Manley SE, Levy JC. Subcutaneous exendin-4 improves 24 hour glucose exposure in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(Suppl 1): 42.
14. Maksoud H, Dudley C, Manley SE, Levy JC. Subcutaneous exendin-4 lowers both postprandial and fasting plasma glucose in type 2 diabetes [P556]. *Diabetologia* 2000; 43(Suppl 1): A144.
15. Oyer DS, Crawford RS, Shah A, Bettenhausen S. Exenatide in diabetic patients on insulin and TZDs [P2038]. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A471-A472.
16. Taylor K, Kim D, Bicsak T, Heintz S, Varns A, Aisporna M et al. Continuous subcutaneous infusion of AC2993 (synthetic exendin-4) provides sustained day-long glycemic control in patients with type 2 diabetes [A123]. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2): A43-A44.
17. Trautmann ME, Kapitza C, Hompesch M, Heise T, Mace KF, Patterson B. GLP-1 analogues and exendin-4 in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2): A43.
18. Vahl TP, Elfers E, Alessio DA. Impairment of oral glucose tolerance by intraportal infusion of the GLP-1 receptor antagonist Exendin-4 (des-His, Glu9) [P670]. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2): A215.
19. Wajcberg E, Triplitt C, Sriwijitkamol A, DeFronzo R, Cersosimo E. Contribution of glucagon suppression to improved postprandial hyperglycemia induced by exenatide in patients with T2DM [P118]. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A28.

20. Zinman B, Hoogwerf B, Duran Garcia S, Milton D, Giaconia J, Kim D et al. Safety and efficacy of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus using thiazolidinediones with or without metformin [P117]. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A28.
21. Zinman B, Hoogwerf B, Duran Garcia S, Milton D, Giaconia J, Kim D et al. Safety and efficacy of exenatide over 16 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus using a thiazolidinedione with or without metformin [PS785]. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 475-476.
22. Zinman B, Hoogwerf BJ, Duran Garcia S, Milton DR, Giaconia JM, Kim DD et al. The effect of adding exenatide to a thiazolidinedione in suboptimally controlled type 2 diabetes: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(7): 477-485.

Ausschlussgrund E3

1. Baron A, Poon T, Taylor K, Nielsen L, Boies S, Zhou J et al. Exenatide (synthetic exendin-4) showed marked HbA1c decline over 5 months in patients with Type 2 Diabetes failing oral agents in an Open-Label Study [P-LB3]. *Diabetes* 2003; 52(Suppl 2): LB-XX.
2. Bhatia R, Viswanathan P, Chaudhuri A, Mohanty P, Bhatia V, Dandona P. Exenatide causes weight loss and a reduction in the insulin dose along with an improvement in HbA1c in obese type 2 diabetics on insulin [P442]. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A105.
3. Blonde L, Trautmann M, Holcombe J, Han J, Kim D. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight in overweight patients with type 2 diabetes. *Obes Res* 2004; 12: A39.
4. Blonde L, Han J, Mac S, Poon T, Taylor K, Kim D. Exenatide (Exendin-4) reduced A1C and weight over 82 weeks in overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A118.
5. Blonde L, Zhang B, Mac S, Poon T, Taylor K, Kim D. Progressive reductions in body weight with 82 weeks of exenatide treatment in overweight patients with type 2 diabetes. *Obes Res* 2005; 13: A26.
6. Blonde L, Klein EJ, Han J, Zhang B, Mac SM, Poon TH et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(4): 436-447.

7. Buse J, Fineman M, Gottlieb A, Gaines E, Kolterman O. Effects of five-day dosing of synthetic exendin-4 (AC2993) in people with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49(Suppl 1): A100.
8. Calara F, Taylor K, Han J, Aisporna M, Zabala E, Carr E et al. Effect of injection site on relative bioavailability of exenatide (exendin-4) [P771]. *Diabetologia* 2004; 47(Suppl 1): A279.
9. Calara F, Taylor K, Han J, Aisporna M, Zabala E, Carr EM et al. Effect of injection site on relative bioavailability of exenatide (synthetic exendin-4) [P508]. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2): A120.
10. Calara F, Taylor K, Han J, Zabala E, Carr EM, Wintle M et al. A randomized, open-label, crossover study examining the effect of injection site on bioavailability of exenatide (synthetic exendin-4). *Clin Ther* 2005; 27(2): 210-215.
11. Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: A case report. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 471.
12. Egan JM, Clocquet AR, Elahi D. Insulinotropic effect of exendin-4 in humans. *Diabetologia* 1999; 42(Suppl 1): A41.
13. Egan JM, Meneilly GS, Elahi D. Effects of 1-mo bolus subcutaneous administration of exendin-4 in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284(6): E1072-E1079.
14. Fineman M, Phillips L, Jaworowicz DJ, Cirincione B, Ludwig E, Taylor K et al. Model-based evaluations to select and confirm doses in the clinical development of exenatide. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(Suppl 1): S111.
15. Herrmann K, Limmer J, Poon T, Han J, Mac S, Trautmann M et al. Verbesserung kardiovaskulärer Risikofaktoren und des Blutzuckers bei Patienten mit Typ 2 Diabetes nach 82-wöchiger Exenatide Behandlung im Verhältnis zur Gewichtsreduktion [A244]. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006; 1(Suppl 1): S99.
16. Kendall D, Kim D, Poon T, Hang J, Schnabel C, Fineman M et al. Improvements in cardiovascular risk factors accompanied sustained effects on glycemia and weight reduction in patients with type 2 diabetes treated with exenatide for 82 weeks. *Diabetologia* 2005; 48(Suppl 1): A389.
17. Kendall D, Bhole D, Guan X, Nielsen L, Trautmann M, Wintle M et al. Exenatide treatment for 82 weeks reduced C-reactive protein, HbA1c, and body weight in patients with type 2 diabetes mellitus [PS784]. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 475.

18. Kendall DM, Kim D, Poon T, Han J, Schnabel C, Fineman M et al. Improvements in cardiovascular risk factors accompanied sustained effects on glycemia and weight reduction in patients with type 2 diabetes treated with exenatide for 82 weeks. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A4-A5.
19. Kim D, Blonde L, Han J, Mac S, Poon T, Taylor K. Exenatide (exendin-4) reduced HbA(1c) and weight over 82 weeks in overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(Suppl 1): A257.
20. Kim D, Trautmann ME, Herrmann K, Stonehouse A, Han J, Bicsak TA et al. Exenatide reduzierte HbA1c und Gewicht über 82 Wochen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes in Kombination mit Metformin [V20]. *Diabetes und Stoffwechsel* 2005; 14: 10.
21. Kim D, Trautmann ME, Limmer J, Zhang B, Mac S, Poon T et al. Exenatide reduzierte HbA1c und Gewicht über 82 Wochen bei mit Sulfonylharnstoff behandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes [P351]. *Diabetes und Stoffwechsel* 2005; 14: 162.
22. Kim D, Trautmann ME, Schönamsgruber E, MacConell L, Nielsen L, Zhuang D et al. Exenatide reduzierte HbA1c und Gewicht über 82 Wochen bei mit Metformin und Sulfonylharnstoff behandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes [P349]. *Diabetes und Stoffwechsel* 2005; 14: 161.
23. King AB, Healy S, Perez E, Armstrong D. Clinical experience with exenatide: The first 100 patients [P507]. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A120.
24. Levy JC, Maksoud H, Barrow BA, Sutton PJ. Subcutaneous exendin-4 improves daytime glucose exposure by reducing postprandial glucose increment in diet treated type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2000; 49(Suppl 1): A115.
25. Maksoud H, Barrow BA, Manley SE, Levy JC. Subcutaneous exendin-4 reduces basal glucose and postprandial glucose increment and improves beta-cell function in sulphonylurea-treated type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2000; 49(Suppl 1): A116.
26. Peters AL, Miller D. Case study 2: New insights. Clinical pearls for using incretin mimetics in type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2007; 33(Suppl 1): 14S-19S.
27. Ratner RE, Maggs D, Nielsen LL, Stonehouse AH, Poon T, Zhang B et al. Long-term effects of exenatide therapy over 82 weeks on glycaemic control and weight in overweight metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(4): 419-428.
28. Riddle MC, Henry RR, Poon TH, Zhang B, Mac SM, Holcombe JH et al. Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients

with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006; 22(6): 483-491.

29. Robert CH. Exenatide (EXE) Use in T2DM with A1C = 7% [P488]. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A116.
30. Trautmann M, Calara F, Taylor K, Han J, Aisporna M, Zabala E et al. Der Injektionsort beeinflusst nicht die Bioverfügbarkeit von Exenatide (Synthetisches Exendin-4) [P221]. *Diabetes und Stoffwechsel* 2004; 13: 103.

Ausschlussgrund E4

1. Mari A, Halseth A, Nanayakkara N, Nielsen L, DeFronzo R, Ferrannini E. Mathematical modeling shows exenatide improved postprandial beta-cell function in patients with type 2 diabetes treated with merformin or metformin and sulfonylurea. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A119.
2. Mari A, Nielsen LL, Nanayakkara N, DeFronzo RA, Ferrannini E, Halseth A. Mathematical modeling shows exenatide improved beta-cell function in patients with type 2 diabetes treated with metformin or metformin and a sulfonylurea. *Horm Metab Res* 2006; 38(12): 838-844.

Ausschlussgrund E5

1. Abrahamson MJ. A 74-year-old woman with diabetes. *JAMA* 2007; 297(2): 196-204.
2. Hinnen D. Patients and the use of GLP-1-based agents: A hands-on perspective. *Advanced Studies in Medicine* 2005; 5(10 E): S1079-S1081.
3. Kim D, Taylor K, Bicsak T, Wang Y, Aisporna M, Heintz S et al. Subcutaneous injection of AC2993 (synthetic exendin-4) lowered fasting glucose concentrations through suppression of glucagon and dose dependent insulinotropism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 2): A104.
4. Taylor K, Kim D, Nielsen LL, Aisporna M, Baron AD, Fineman MS. Day-long subcutaneous infusion of exenatide lowers glycemia in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2005; 37(10): 627-632.
5. Tushuizen ME, Bunck MC, Pouwels PJ, Van Waesberghe JH, Diamant M, Heine RJ. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis. *Liver Int* 2006; 26(8): 1015-1017.

6. Wintle M, Kim D, Poon T, Shen LZ, Mac S, Nelson P. Improved glycemic control and reductions in body weight in exenatide-treated subjects with type 2 diabetes with modest hyperglycemia. *Diabetologia* 2005; 48(Suppl 1): A288.

Ausschlussgrund E6

1. Baron A, Fineman M, Young A, Gaines E, Prickett K. Synthetic exendin-4 (AC2993) reduces post-prandial glycemia, glucagon levels and slows gastric emptying in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000; 43(Suppl 1): A190.
2. Fineman M, Young A, Gaines E, Prickett K. Dose-response for postprandial glucose-lowering effect of synthetic exendin-4 (AC2993) in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes* 2000; 49(Suppl 1): A106.
3. Fineman M, Bicsak T, Shen L, Taylor K, Gaines E, Varns A et al. 28 days of treatment with AC2993 (synthetic exendin-4) improved glycemic control in patients with type 2 diabetes concomitantly treated with metformin (met) and/or sulfonylurea (SFU) [A124]. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2): A44.
4. Fineman MS, Bicsak T, Shen L, Taylor K, Gaines E, Varns A et al. AC2993 (synthetic exendin-4) added to existing metformin (Met) and/or sulfonylurea (SFU) treatment improved glycemic control in patients with type 2 diabetes (DM2) during 28 days of treatment. *Diabetes* 2002; 51(Suppl 2): A85.
5. Fineman MS, Bicsak TA, Shen LZ, Taylor K, Gaines E, Varns A et al. Effect on glycemic control of exenatide (synthetic exendin-4) additive to existing metformin and/or sulfonylurea treatment in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2370-2377.
6. Fineman MS, Shen LZ, Taylor K, Kim DD, Baron AD. Effectiveness of progressive dose-escalation of exenatide (exendin-4) in reducing dose-limiting side effects in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20(5): 411-417.
7. Kim D, Taylor K, Bicsak T, Wang Y, Aisporna M, Heintz S et al. AC2993 (synthetic exendin-4) lowered fasting glucose concentrations through suppression of glucagon and dose dependent insulinotropism in patients with type 2 diabetes [A125]. *Diabetologia* 2002; 45(Suppl 2): A44.
8. Kolterman O, Fineman M, Gottlieb A, Petrella E, Prickett K, Young A. AC2993 (synthetic exendin-4) lowered postprandial plasma glucose concentrations in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999; 42(Suppl 1): A41.

9. Kolterman O, Gottlieb A, Gaines E, Fineman M. Five-day dosing of synthetic exendin-4 (AC2993) in people with type 2 diabetes reduces post-prandial glucose, glucagon and triglyceride concentrations. *Diabetologia* 2000; 43(Suppl 1): A189.
10. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, Gaines E, Heintz S, Bicsak TA et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7): 3082-3089.
11. Kothare P, Linnebjerg H, Isaka Y, Uenaka K, Yamamura A, Shigeta H et al. Multiple dose safety, tolerability, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of exenatide in Japanese patients with type 2 diabetes [P1993]. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A461.
12. Linnebjerg H, Kothare P, Skrivanek Z, De La Pena A, Ernest C, Atkins M et al. Exenatide: Postprandial glucose pharmacodynamics at various dosing times relative to a meal in patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(Suppl 1): A280.
13. Linnebjerg H, Kothare PA, Skrivanek Z, De La Pena A, Atkins M, Ernest CS et al. Exenatide: Effect of injection time on postprandial glucose in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006; 23(3): 240-245.
14. Linnebjerg H, Park S, Kothare P, Trautmann M, Mace K, Fineman M et al. Effects of exenatide on gastric emptying and postprandial glucose in type 2 diabetes [P116]. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A28.
15. Linnebjerg H, Park S, Kothare P, Trautmann M, Mace K, Fineman M et al. Exenatide delays gastric emptying and reduces postprandial glucose in type 2 diabetes [OP223]. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 140.
16. Poon T, Nelson P, Shen L, Mihm M, Taylor K, Fineman M et al. Exenatide improves glycemic control and reduces body weight in subjects with type 2 diabetes: A dose-ranging study. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7(3): 467-477.
17. Poon TH, Nelson P, Love K, Shen L, Bicsak TA, Taylor K et al. Twenty-eight day dose-response study with exenatide (synthetic exendin-4) in subjects with type 2 diabetes treated with metformin or with diet and exercise. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2): A142.
18. Schönamsgruber E, Poon T, Nelson P, Love K, Shen L, Bicsak T et al. 28-tägige Dosis/Wirkungsstudie mit Exenatide (Synthetisches Exendin-4) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die mit Metformin oder Diät und Bewegung behandelt werden [P223]. *Diabetes und Stoffwechsel* 2004; 13: 103-104.
19. Stoeckli R, Maksoud H, Manley SE, Levy JC. GLP-1 and exendin-4 increase post-prandial leptin in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(Suppl 1): A201.

20. Trautmann ME, Linnebjerg H, Kothare P, Skrivaneck Z, De La Pena A, Ernest C et al. Exenatide bei Patienten mit Typ-2-Diabetes: Pharmakodynamische Eigenschaften bei Dosierung zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach einer Mahlzeit [P350]. *Diabetes und Stoffwechsel* 2005; 14: 161.
21. Young A, Gottlieb A, Fineman M, Kolterman O. Measurements of satiety and fullness following a sustacal challenge in type 2 diabetic subjects administered synthetic exendin-4 (AC2993). *Diabetologia* 1999; 42(Suppl 1): A40.

Ausschlussgrund E7

1. Namba M, Miyagawa J, Hamaguchi T. [GLP-1 derivatives, for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus]. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2005; 102(11): 1398-1404.

Ausschlussgrund A3

1. Barnett AH, Trautmann M, Burger J, Johns D, Kim D, Brodows R et al. A comparison of exenatide and insulin glargine in patients using a single oral antidiabetic agent [PS782]. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 474.
2. Brodows R, Kim D, Burger J, Mihm M, Johns D. Exenatide reduced body weight compared to insulin glargine in metformin and sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Obes Res* 2005; 13: A132.
3. Brodows R, Maggs D, Johns D, Northrup J, Xu H, Davis S. Exploring the safety of substituting exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes who were using insulin in combination with oral antidiabetic agents [PS780]. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 472-473.
4. Buse J, Henry R, Han J, Kim DD, Fineman M, Baron AD. Effect of exenatide (exendin-4) on glycemic control and safety over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2): A82.
5. Buse J, Henry R, Han J, Kim D, Fineman M, Baron AD. Effect of exenatide (exendin-4) on glycemic control and safety over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(Suppl 1.)

6. Buse J, Klonoff DC, Nielsen L, Guan X, Holcombe J, Maggs D et al. Exenatide improved elevated hepatic alanine transaminase (ALT) and reduced weight in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) [PO2009]. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A465.
7. Buse J, Klonoff D, Nielsen L, Guan X, Bowlus C, Holcombe J et al. Exenatide improved elevated hepatic alanine transaminase (ALT) and reduced weight in patients with type 2 diabetes mellitus [PS827]. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 502.
8. Davis S, Johns D, Maggs D, Northrup J, Xu H, Brodows R. Substituting exenatide for insulin in patients with type 2 diabetes: An exploratory study [P456]. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A109.
9. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. Comparison of exenatide and insulin glargine in MET and SU-treated patients with type 2 diabetes: Exenatide achieved equivalent glycemic control, with weight reduction and less nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A3.
10. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG. Exenatide achieved equivalent glycaemic control to insulin glargine, with weight reduction and less nocturnal hypoglycaemia, in metformin and sulfonylurea-treated type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(Suppl 1): A3.
11. Henry R, Ratner R, Stonehouse AH, Guan X, Poon T, Malone JK et al. Exenatide maintained glycemic control with associated weight reduction over 2 years in patients with type 2 diabetes [P485]. *Diabetes* 2006; 55(Suppl 1): A116.
12. Henry R, Ratner R, Stonehouse A, Guan X, Poon T, Malone J et al. Exenatide maintained glycaemic control with associated weight reduction over two years in patients with type 2 diabetes [PS781]. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 473-474.
13. Kapitza C, Nauck MA, Kim D, Trautmann M, Johns D, Festa A. Long-term treatment with exenatide improved postprandial glycaemic control and was associated with a shift from small to large HDL and LDL particles [OP224]. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 140-141.
14. Kazda C, Trautmann M, Brodows RG, Glass LC, Johns D, Qu Y et al. Unterschiedlicher Einfluss von Exenatide und Insulin Glargin auf die postprandialen Blutzuckerspitzen bei Typ 2 Diabetes [A54]. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006; 1(Suppl 1): S39.
15. Kazda C, Trautmann ME, Heine RJ, Van Gaal L, Johns D, Mihm MJ et al. Exenatide und Insulin Glargin bei Patienten mit Typ 2 Diabetes: Klinische Ergebnisse einer Vergleichsstudie über 6 Monate [A437]. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2006; 1(Suppl 1): S159.

16. Kendall DM, Riddle MC, Zhuang D, Kim D, Fineman M, Baron A. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight in patients with Type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea [P773]. *Diabetologia* 2004; 47(Suppl 1): A279-A280.
17. Kendall DM, Riddle MC, Zhuang D, Kim D, Fineman M, Baron A. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight in patients with Type 2 Diabetes treated with metformin and a sulfonylurea [10-LB]. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 2.)
18. Maggs D, Kim D, Holcombe J, Han J, Shen L, Ruggles J et al. Exenatide-induced reductions in A1C and body weight in long-term trials are not explained by gastrointestinal side effects. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 1): A120.
19. McCall AL, Cox DJ, Brodows R, Johns D, Kovatchev B. Reduced glycemic variability and risks for hypoglycemia and hyperglycemia with exenatide therapy as compared to insulin glargine [P794]. *Diabetologia* 2005; 48(Suppl 1): A288.
20. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Festa A, Trautmann M. Effects of exenatide compared with twice-daily biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes using metformin and a sulphonylurea [OP1]. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 3.
21. Secnik K, Hayes C, Matza L, Kim S, Oglesby A, Yurgin N et al. Improved treatment satisfaction in patients with type-2 diabetes treated with exenatide or insulin glargine. *Value Health* 2005; 8(N6): A155-A156.
22. Trescoli-Serrano C, Rivas M, Fajardo-Montanana C, Del Pino I, Garcia-Zarco M, Martorrell-Barraquet A et al. Clinical site experience comparing insulin glargine with exenatide treatment in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2005; 48(Suppl 1): A3.
23. Yurgin N, Secnik K, Hayes C, Johns D, Trautmann M. Patient reported outcomes in patients with type 2 diabetes treated with exenatide compared to biphasic insulin aspart [PS783]. *Diabetologia* 2006; 49(Suppl 1): 474-475.

Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten

1. Cvetkovic RS, Plosker GL. Exenatide: A review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus (as an adjunct to metformin and/or a sulfonylurea). *Drugs* 2007; 67(6): 935-954.
2. Donner TW. Tight control of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Insulin* 2006; 1(4): 166-172.
3. Edwards KL, Irons BK, Xu T. Cost-effectiveness of intermediate or long-acting insulin versus Exenatide in type 2 diabetes mellitus patients not optimally controlled on dual oral diabetes medications. *Pharmacy Practice* 2006; 4(3): 129-133.
4. Iltz JL, Baker DE, Setter SM, Keith Campbell R. Exenatide: An incretin mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2006; 28(5): 652-665.
5. Joy SV, Rodgers PT, Scates AC. Incretin mimetics as emerging treatments for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2005; 39(1): 110-118.
6. McCord AD. Exenatide: A novel therapeutic approach for type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Technol* 2005; 21(4): 191-196.
7. Meece J. Pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes: A rational target for incretin-based therapies. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(4): 933-944.
8. Mikhail NE. Is exenatide a useful addition to diabetes therapy? *Endocr Pract* 2006; 12(3): 307-314.
9. National Horizon Scanning Centre. Exenatide for type 2 diabetes: Horizon scanning review. Birmingham: NHSC; 2005.
10. Ruddock B. Exenatide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Issues Emerg Health Technol* 2005; (71): 1-4.
11. Sicat BL, Morgan LA. New therapeutic options for the management of diabetes. *Consult Pharm* 2007; 22(1): 45-56.
12. Yoo BK, Triller DM, Yoo DJ. Exenatide: A new option for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2006; 40(10): 1777-1784.

Anhang D: Studien, die ausgeschlossen wurden, weil der Einsatz von Exenatide nicht dem Zulassungsstatus entsprach

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Behandlung und Zahl der randomisierten Patienten	Primäres Zielkriterium	Ausschlussgrund
Davis 2007 [10]	RCT, offen, 2-armig, parallel	Behandlung 16 W	33 [5-10µg Exenatide] 16 [Insulin]	Glykämie Kontrolle (HbA1c Erhöhung <0,5%) nach 16 W	Exenatide bei Insulin-pflichtigen Diabetikern
Zinman 2007 [11]	RCT, doppelblind, 2-armig, parallel	Placebo Run-in 2W (einzelblind) Behandlung 16 W (doppelblind)	121 [5-10µg Exenatide] 112 [Placebo] + TZD (mit oder ohne Metformin)	Änderung im HbA1c nach 16 W	Exenatide in Kombination mit TZD
HbA1c: glykosiliertes Hämoglobin A1c; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TZD: Thiazolidindion; W: Wochen					

Anhang E: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind potenziellen Interessenkonflikte des externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben des Sachverständigen 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.

Externer Sachverständiger, externes Review

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Dr. med. Hans Wille	nein	ja	ja	ja	nein	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 Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ 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?⁴

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?

¹ 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.

² 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.

³ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ 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?