

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

*Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup>)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

**Modul 4 E**

*Zusätzlich zu Insulin  
mit oder ohne Metformin*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>8</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	9
4.2 Methodik.....	18
4.2.1 Fragestellung.....	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	19
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	21
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	21
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	22
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	23
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	23
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	25
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	25
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	25
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	28
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	29
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	29
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	30
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	32
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	32
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	36
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	38
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	39
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	43
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	43
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT.....	44
4.3.1.3.1.1 Symptomatische Hypoglykämien, einschließlich schwerer Hypoglykämien.....	45
4.3.1.3.1.2 Veränderung des Körpergewichts.....	48
4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse.....	50
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	52

4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	53
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	56
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	56
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	56
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	56
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	56
4.3.2.1.3.1	Endpunkt – indirekte Vergleiche aus RCT .....	57
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	59
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	60
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	60
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	60
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	61
4.3.2.2.3.1	Endpunkt – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	61
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	62
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	62
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	62
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	63
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	63
4.3.2.3.3.1	Endpunkt – weitere Untersuchungen.....	63
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	64
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	64
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	64
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	64
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	65
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	71
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens.....	71
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	72
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	72
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	72
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	73
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	73
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	75
4.7	Referenzliste.....	75
	<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>77</b>
	<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>81</b>
	<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....</b>	<b>82</b>
	<b>Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien .....</b>	<b>89</b>
	<b>Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....</b>	<b>90</b>

**Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT..... 91**  
**Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ..... 98**

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss .....	19
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	34
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-4: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	38
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	40
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich Alter, Geschlecht und Dauer der Diabeteserkrankung, HbA1c-Wert und Körpergewicht – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	41
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich Nüchternplasmaglukose und Insulinvorbehandlung bei Studienbeginn – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	41
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-11: Matrix der patientenrelevante Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-12: Operationalisierung von Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämie" .....	45
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämie" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämien" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel. ....	46
Tabelle 4-15: Ergebnisse für "Ausmaß der Blutzuckereinstellung" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" .....	48
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts " in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	48
Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	49
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" .....	50
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotentials von Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	50

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	51
Tabelle 4-22: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung). .....	54
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	57
Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	57
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	58
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	59
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	61
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	61
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	62
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-32: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin zusätzlich zu Insulin gegenüber einer Intensivierung der Insulintherapie mit oder ohne Metformin.....	67
Tabelle 4-33: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	71
Tabelle 4-34: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens .....	72
Tabelle 4-35 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel ..	89
Tabelle 4-36 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-37 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hong et al. ....	92
Tabelle 4-38 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hong et al. ....	99

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	37
--	----

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Hämoglobin A1c
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MTC	Mixed Treatment Comparison
QD	Quaque Die (täglich)
RCT	Randomized Controlled Trial
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
T2D	Typ 2 Diabetes mellitus
WHO	World Health Organization



#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

#### **4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4**

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

##### **Fragestellung**

Untersucht werden Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus, wenn eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Bei dieser Patientengruppe handelt es sich um Patienten, welche bereits eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) erhalten und keine ausreichende Blutzuckersenkung erreichen. Deshalb wird unter der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Intensivierung der Insulintherapie verstanden. Diese kann, wie im Folgenden aufgeführt, in der Praxis unterschiedlich umgesetzt werden:

- 1) Ein Wechsel von einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) zu einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT). Dieser Eskalationsschritt wird in der DDG-Leitlinie als bevorzugte Option empfohlen.
- 2) Ein Wechsel von einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) zu einer konventionellen Therapie (CT), falls die intensivierte konventionelle Insulintherapie aus individuellen, sozialen oder organisatorischen Gründen nicht indiziert ist.
- 3) Eine Insulindosissteigerung unter Beibehaltung des bisherigen Insulinregimes.

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, sonstige unerwünschte Ereignisse, sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Gemäß §5 Abs. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (*Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität*) sind diese Zielgrößen patientenrelevant.

##### **Datenquellen**

Die Ergebnisse basieren auf der herstellerunabhängigen, praxisnahen, randomisierten, direkten Vergleichsstudie der Evidenzstufe 1b von Hong et al., 2012.

Die Studie vereint Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltagsnähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Diese Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic

Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen **insbesondere des Bestandsmarktes** die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit und Alltagsnähe.

Patienten, die unter einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) eine unzureichende Blutzuckersenkung hatten, erhielten über 24 Wochen entweder zusätzlich Sitagliptin 100mg/Tag oder steigerten ihre Insulindosis um im Mittel 25%. Die Patientenanteile mit (44%) bzw. ohne (56%) Metformin waren ausgeglichen; über Subgruppeneffekte wird nicht berichtet. Die Patienten waren unverblindet und konnten dadurch ihre Insulindosis auch selbst anpassen. Die Therapiesituation ist auf die Versorgung in der deutschen GKV übertragbar.

### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Eingeschlossen wurden Studien, die alle der nachfolgenden Kriterien erfüllten:

- Erwachsene Patienten (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken. Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der jeweiligen Studie war.
- Die zu prüfende Intervention ist die Hinzugabe von Sitagliptin (100mg/Tag)
- Als Vergleichsbehandlung gilt eine Intensivierung der Insulintherapie.
- Angaben zu mindestens einer patientenrelevanten Zielgröße gemäß Fragestellung.
- Studiendauer  $\geq$  24 Wochen.

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

Die Aussagekraft der Studie wurde nach den Kriterien der Dossievorlage bewertet. Das Design und die Methodik wurde entsprechend dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement dargestellt. Es standen die Vollpublikation sowie ein Online-Supplement zur Verfügung. Darüber hinaus gehende Informationen standen nicht zur Verfügung und wurden auch auf Anfrage nicht zur Verfügung gestellt.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 4-A entnommen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-A: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung).

	Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin		Intensivierung der Insulintherapie (Dosissteigerung)		Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin vs. Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung)	
<b>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien</b>	<b>Anteil der Patienten mit Ereignissen (%)</b>		<b>Anteil der Patienten mit Ereignissen (%)</b>		<b>Relatives Risiko<sup>c</sup> [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigender Blutzuckermessung <72 mg/dl (<4,0 mmol/l)	8,2		17,5		0,47 [k. A.; k. A.]	<0,05
Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigender Blutzuckermessung <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)	1,6		4,8		0,33 [k. A.; k. A.]	<0,05
<b>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien</b>	<b>Ereignisse pro Patientenjahr</b>		<b>Ereignisse pro Patientenjahr</b>		<b>Relative Ereignisrate<sup>c</sup> [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigender Blutzuckermessung <72 mg/dl (<4,0 mmol/l)	7,02		14,29		0,49 [k. A.; k. A.]	<0,01
Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigender Blutzuckermessung <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)	0,88		2,81		0,31 [k. A.; k. A.]	<0,01
<b>Veränderung des Körpergewichts<sup>a</sup></b>	<b>Gesamt N</b>	<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>Gesamt N</b>	<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>Mittelwertdifferenz [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Veränderung zum Ausgangswert in Kilogramm	61	-0,7 [-1,4; -0,1]	63	1,1 [0,2; 1,8]	-1,7 [-2,5; -0,5]	<0,05
<b>Sonstige unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>	<b>Gesamt N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen n (%)</b>	<b>Gesamt N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen n (%)</b>	<b>Relatives Risiko [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Unerwünschte Ereignisse gesamt	70	21 (30%)	70	23 (32,9%)	0,91 [0,56; 1,49]	0,72
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	70	3 (4,3%)	70	4 (5,7%)	0,75 [0,17; 3,23]	1,00
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	70	6 (8,6%)	70	6 (8,6%)	1,00 [0,34; 2,95]	1,00
a: Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Messung zu Studienbeginn und während der Studienphase vorlag (88,6% der randomisierten Patienten). Last observation carried forward. Adjustiert für Körpergewicht zu Studienbeginn. b: Bezogen auf alle randomisierten Patienten (Prozentangaben weichen daher von der Vollpublikation ab). Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von < 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi2-Test. c: Berechnung durch MSD. Konsistente Ergebnisse in zwei Effektmaßen (Relatives Risiko, Relative Ereignisrate). k. A.: Konfidenzintervalle bzw. Zähler und Nenner der Effektmaße wurden vom korrespondierenden Autor nicht zur Verfügung gestellt; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung.						

*Gesamtmortalität bzw. schwere kardiovaskuläre Ereignisse*

Werden in der Publikation nicht berichtet.

*Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert <72 mg/dl (<4,0 mmol/l)*

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie ist im Sitagliptin-Arm signifikant geringer als unter einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung ( $p < 0,05$ ). Auch bezogen auf ein Personenjahr sind diese Ereignisse im Sitagliptin-Arm signifikant seltener als unter einer Intensivierung der Insulintherapie ( $p < 0,01$ ). Damit hatten die Patienten im Sitagliptin-Arm verglichen mit Patienten im Insulindosissteigerungsarm eine signifikant bessere Verträglichkeit in Bezug auf Unterzuckerungen bei signifikant besserer Blutzuckerkontrolle (HbA<sub>1c</sub> -0,42%, 95%-KI [-0,91%; -0,11%],  $p < 0,05$ ).

*Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigendem Blutzuckerwert <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)*

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie ist im Sitagliptin-Arm signifikant geringer als unter einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung ( $p < 0,05$ ). Auch bezogen auf ein Personenjahr sind diese Ereignisse im Sitagliptin-Arm signifikant seltener als unter Intensivierung der Insulintherapie ( $p < 0,01$ ). Damit hatten die Patienten im Sitagliptin-Arm verglichen mit Patienten im Insulindosissteigerungsarm eine signifikant bessere Verträglichkeit in Bezug auf Unterzuckerungen bei signifikant besserer Blutzuckerkontrolle (HbA<sub>1c</sub> -0,42%, 95%-KI [-0,91%; -0,11%],  $p < 0,05$ ).

*Veränderung des Körpergewichts*

In der insgesamt prä-adipösen Studienpopulation ( $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ ) zeigt sich eine statistisch signifikante Körpergewichtsabnahme zugunsten des Sitagliptin-Armes im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung (-1,7 kg, 95%-KI [-2,5; -0,5],  $p < 0,05$ ).

*Sonstige unerwünschte Ereignisse*

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ist in beiden Gruppen vergleichbar (30% vs. 32,9%, RR: 0,91, 95%-KI [0,56; 1,49],  $p = 0,72$ ).

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ist in beiden Gruppen vergleichbar (4,3% vs. 5,7%, RR: 0,75, 95%-KI [0,17; 3,23],  $p = 1,00$ ).

Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ist in beiden Gruppen vergleichbar (8,6% vs. 8,6%, RR: 1,00, 95%-KI [0,34; 2,95],  $p = 1,00$ ).

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens endpunktbezogen feststellen (Tabelle 4-B).

Tabelle 4-B Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) im Sinne einer Insulindosissteigerung

	<b>Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin vs. Insulinintensivierung (Insulindosissteigerung)</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)</b>	<b>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b>
	<b>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</b>		
<b>Mortalität</b>			
Gesamtsterblichkeit	k. A.	Kein Zusatznutzen	
<b>Morbidität</b>			
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	k. A.	Kein Zusatznutzen	
<b>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien</b>			
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigender Blutzuckermessung <72 mg/dl (<4,0 mmol/l)	8,2% vs 17,5% der Patienten RR 0,47 [k. A.; k. A.] p < 0,05  7,02 vs. 14,29 Ereignisse pro Personenjahr IRR 0,49 [k. A.; k. A.] p < 0,01	beträchtlich  ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")  (weitgehende Vermeidung insulindosissteigerungsbedingter Hypoglykämien)	Hinweis
Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigender Blutzuckermessung <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)	1,6% vs 4,8% der Patienten RR 0,33 [k. A.; k. A.] p < 0,05  0,88 vs. 2,81 Ereignisse pro Personenjahr IRR 0,31 [k. A.; k. A.] p < 0,01	erheblich  ("weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen")  (weitgehende Vermeidung schwerer insulindosissteigerungsbedingter Hypoglykämien)	Hinweis
<b>Veränderung des Körpergewichts</b>			
Veränderung zum Ausgangswert in Kilogramm	-0,7 vs. 1,1 Mittelwert-Differenz -1,7 [-2,5; -0,5] p < 0,05	gering  ("eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen")	Hinweis
<b>Sonstige unerwünschte Ereignisse</b>			
Unerwünschte Ereignisse gesamt	30,0% vs. 32,9% RR 0,91 [0,56; 1,49] p = 0,716	Kein Zusatznutzen	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4,3% vs. 5,7% RR 0,75 [0,17; 3,23] p = 1,000	Kein Zusatznutzen	
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	8,6% vs. 8,6% RR 1,00 [0,34; 2,95] p = 1,000	Kein Zusatznutzen	
k. A.: Keine Angaben in der Publikation bzw. gegenüber dem pharmazeutischen Unternehmer. IRR: Inzidenzraten Ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.			

### **Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert <72 mg/dl (<4,0 mmol/l)**

Ziel einer effektiven Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus ist eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen (Matthaei et al., 2009).

- Symptomatische bestätigte hypoglykämische Ereignisse waren im Sitagliptin-Arm sowohl bezogen auf den Anteil der Patienten mit Ereignis (Relatives Risiko 0,47,  $p < 0,05$ ) als auch bezogen auf ein Personenjahr (Relative Ereignisrate 0,49,  $p < 0,01$ ) signifikant seltener als unter einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung.
- Dabei ist zu berücksichtigen, dass Sitagliptin nur die insulindosissteigerungsbedingten Hypoglykämien vermeiden kann, nicht die insulinsockelbedingten Hypoglykämien. Insofern sind die beobachteten Effektstärken absolut konsistent mit einer bedeutsamen Vermeidung zusätzlicher symptomatische Hypoglykämien hervorgerufen durch die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Die Hinzugabe von Sitagliptin senkt den HbA1c-Wert erheblich stärker als eine Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung), so dass zu erwarten ist, dass Patienten im Zustand der HbA1c-Äquipotenz (durch zusätzliche Intensivierung der Insulintherapie) unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere zusätzliche symptomatische bestätigte Hypoglykämien erleiden. Auch diese vermeidet Sitagliptin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen"* und damit ein beträchtlicher Zusatznutzen.
- Nach Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 soll das gesamte Konfidenzintervall unter 0,80 liegen. Diese Angaben stellte der korrespondierende Autor nicht zur Verfügung.
- Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 30%-ige Verringerung iatrogenen Hypoglykämien als klinisch relevant (*American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005*); erzielt wird eine über 50%-ige Reduktion solcher Ereignisse.

Daraus ergibt sich für „Symptomatische Hypoglykämien ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie.



**Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigendem Blutzuckerwert <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)**

- Schwere hypoglykämische Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern, waren im Sitagliptin-Arm sowohl bezogen auf den Anteil der Patienten mit Ereignis (Relatives Risiko 0,33,  $p < 0,05$ ) als auch bezogen auf ein Personenjahr (Relative Ereignisrate 0,31,  $p < 0,01$ ) signifikant seltener als unter einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung.
- Dabei ist zu berücksichtigen, dass Sitagliptin nur die insulindosissteigerungsbedingten Hypoglykämien vermeiden kann, nicht die insulinsockelbedingten Hypoglykämien. Insofern sind die beobachteten Effektstärken absolut konsistent mit einer weitgehenden Vermeidung zusätzlicher schwerer Hypoglykämien hervorgerufen durch die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Die Hinzugabe von Sitagliptin senkte den HbA1c-Wert erheblich stärker als die Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung), so dass zu erwarten ist, dass Patienten im Zustand der HbA1c-Äquipotenz (durch zusätzliche Intensivierung der Insulintherapie) unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere zusätzliche Hypoglykämien erleiden. Auch diese vermeidet Sitagliptin.
- Es ist valide und angemessen, das Ausmaß der Vermeidung schwerer Hypoglykämien auf die Vermeidung stationärer und tödlicher Hypoglykämien zu übertragen. Direkt nachweisende Studien sind weder nötig noch möglich; für den Nachweis der Überlegenheit in Bezug auf tödliche Hypoglykämien müssten mindestens eine Million Patienten randomisiert werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen"* und damit ein erheblicher Zusatznutzen.
- Nach Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 soll in der Zielgrößenkategorie *"schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen"* das gesamte Konfidenzintervall unter 0,75 liegen. Diese Angaben stellte der korrespondierende Autor nicht zur Verfügung.
- Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 15%-ige Verringerung schwerer iatrogenen Hypoglykämien als klinisch relevant (*American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005*); erzielt wird eine fast 70%-ige Reduktion solcher Ereignisse.

Daraus ergibt sich für „Schwere Hypoglykämien“ ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie.

### Veränderung des Körpergewichts

Die Mehrheit der Patienten mit Typ 2 Diabetes ist übergewichtig bzw. adipös, sodass jede iatrogene Gewichtszunahme zu vermeiden ist: „Die Vermeidung arzneimittelbedingter Gewichtszunahmen muss im Rahmen eines Gesamtkonzeptes der medikamentösen und nicht medikamentösen Diabetesbehandlung beachtet werden.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, 2010).

- In der prä-adipösen Studienpopulation ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ) zeigt sich eine signifikante Körpergewichtsabnahme zugunsten des Sitagliptin-Armes im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung (-1,7 kg, 95%-KI [-2,5; -0,5],  $p < 0,05$ ).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine "relevante Vermeidung von Nebenwirkungen" und damit ein geringer Zusatznutzen.

Daher ergibt sich für die „Veränderung des Körpergewichts“ ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** von Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie.

### **GESAMTFOLGERUNG**

Für Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung) wird festgestellt:

- Eine weitgehende Vermeidung schwerer und nicht-schwerer insulindosissteigerungsbedingter Hypoglykämien. Eine Insulindosissteigerung (im Mittel 25%) im Vergleichsarm führte trotz einer signifikant geringeren HbA1c-Senkung zu einem signifikant erhöhten Hypoglykämierisiko im Vergleich zur Hinzugabe von Sitagliptin. Dies gilt sowohl für symptomatische als auch für schwere Hypoglykämien, welche definitionsgemäß eine Fremdhilfe erforderten. Die Robustheit der Hypoglykämieergebnisse spiegelt sich auch in der Betrachtung der unterschiedlichen Effektmaße (Anzahl Patienten vs. Anzahl Ereignisse) wider.
- Keine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in einer prä-adipösen Population.

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) den Anforderungen an eine wirksame und sichere

Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus nach deutschen und internationalen Behandlungsleitlinien.

Zusammenfassend ergibt sich für Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung) ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus, wenn eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Bei dieser Patientengruppe handelt es sich um Patienten, welche bereits eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) erhalten und keine ausreichende Blutzuckersenkung

erreichen. Deshalb wird unter der durch den G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Intensivierung der Insulintherapie verstanden. Diese kann, wie im Folgenden aufgeführt, in der Praxis unterschiedlich umgesetzt werden:

- 4) Ein Wechsel von einer basalunterstützten oralen Therapie (BOT) zu einer intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT). Dieser Eskalationsschritt wird in der DDG-Leitlinie als bevorzugte Option empfohlen (Matthaei et al., 2009).
- 5) Ein Wechsel von einer basalunterstützten oralen Therapie zu einer konventionellen Therapie (CT), falls die intensivierte konventionelle Insulintherapie aus individuellen, sozialen oder organisatorischen Gründen nicht indiziert ist (Matthaei et al., 2009).
- 6) Eine Insulindosissteigerung unter Beibehaltung des bisherigen Insulinregimes.

Die Bewertung erfolgt hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte *Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, sonstige unerwünschte Ereignisse, sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität.*

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

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Eingeschlossen wurden randomisierte, aktiv-kontrollierte klinische Studien, welche die in Tabelle 4-1 genannten Kriterien erfüllen.

Tabelle 4-1: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Erwachsene Patienten (18 Jahre und älter) mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken. Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung wird ausgegangen, wenn dies ein Einschlusskriterium der

	jeweiligen Studie war
E2	Prüfintervention: Hinzugabe von Sitagliptin, Anwendung entsprechend Zulassung.
E3	Vergleichsintervention: Intensivierung der Insulintherapie, Anwendung entsprechend Zulassung.
E4	Erhebung mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Zielgrößen: Mortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, sonstige unerwünschte Ereignisse, gesundheitsbezogene Lebensqualität.
E5	Randomisierte, kontrollierte Studie.
E6	Studiendauer $\geq 24$ Wochen.
E7	Studie ist abgeschlossen und ausgewertet.
E8	Vollpublikation bzw. Studienbericht verfügbar
E9	Sprache: Deutsch oder Englisch

### Begründung der Wahl der Selektionskriterien:

Die Wahl der Selektionskriterien für die Studienpopulation ergibt sich aus der Zielpopulation, für die Sitagliptin zugelassen ist (Fachinformationen Januvia<sup>®</sup> bzw. Xelevia<sup>®</sup>). Die Kontrollgruppe entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die vom G-BA festgelegt wurde. Die Endpunkte stellen patientenrelevante Endpunkte dar (siehe Kapitel 4.2.5.2). Es werden primär randomisierte, aktiv-kontrollierte, klinische Studien mit einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen berücksichtigt (European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2012).

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken. Die für die jeweilige Datenbank adaptierte Suchstrategie wurden in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp 'Randomisierte, kontrollierte klinische Studie' wurde für EMBASE und MEDLINE ein Filter modifiziert nach Wong (DIMDI, FAQ-Center Datenbankrecherche) verwendet. Die Suchstrategie in den Cochrane-Datenbanken wurde hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Die Recherchen wurden am 25.02.2013 durchgeführt. Als Stichtag für die Suche wurde der 01.02.2013 festgelegt. Alle Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [clinicalstudyresults.org](http://clinicalstudyresults.org) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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

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

Die Suche erfolgte im Studienregister [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal ICTRP. Eine Suche im Studienregister [clinicalstudyresults.org](http://clinicalstudyresults.org) war nicht möglich, da das Portal nicht mehr verfügbar ist. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die Suche erfasste sowohl abgeschlossene und abgebrochene als auch laufende Studien. Die Suche in [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) wurde auf Studien der Phase II, III und IV beschränkt. Die Suche in ICTRP erfolgte für die „Condition“ Diabetes. Darüber hinaus erfolgten keine generellen Einschränkungen. Die Recherchen wurden am

01.02.2013 durchgeführt. Die jeweiligen Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind im Anhang 4-B dokumentiert.

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

#### Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

#### Selektion relevanter Studien aus sonstigen Quellen

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

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)



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

#### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

In einem ersten Schritt wurden alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen basierend auf dem Bewertungsbogen in Anhang 4-G extrahiert. Anschließend bewertete ein Reviewer separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse. Es wurden alle Vorgaben zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten (Anhang 4-G) berücksichtigt. Die Bewertung wurde durch eine zweite Person überprüft.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die in dieser Untersuchung eingeschlossene Studie wurden mit Hilfe des CONSORT Statements (2b bis 14) überprüft und im Anhang 4-F dargestellt. Als Informationsquelle diente die Primärpublikation. Andere Informationsquellen wurden MSD seitens der Autoren nicht zur Verfügung gestellt.

### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und*

---

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

*machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

Die Ergebnisse zu den in der Studie berichteten patientenrelevanten Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben. Dazu wurden zunächst die in der Studie berichteten jeweiligen Endpunkte den im Abschnitt 4.2.2 definierten patientenrelevanten Endpunkten zugeordnet. Endpunkte aus der Studie, die keiner vordefinierten Zielgröße gemäß Abschnitt 4.2.2 zugeordnet werden konnten, wurden als nicht patientenrelevant angesehen und bleiben in der vorliegenden Bewertung unberücksichtigt.

### **Patientenrelevanz der Endpunkte**

Gemäß §5 Abs. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (*Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität*) werden *Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse, symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts, sowie sonstige unerwünschte Ereignisse* als patientenrelevante Zielgrößen betrachtet.

### **Relevanz symptomatischer Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien:**

Ziel einer effektiven Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus ist eine zielwertorientierte, langfristige Senkung des Blutzuckers unter Vermeidung von Hypoglykämien (Matthaei et al., 2009).

Schwere Hypoglykämien können gefährliche Verläufe annehmen:

- Eine Insulintherapie erfordert Disziplin bei der Einhaltung von Mahlzeiten und bei den Tagesabläufen. In alltäglichen Situationen kann eine normalerweise benötigte Insulinmenge unerwartet Hypoglykämien auslösen.
- Es existieren unvorhersehbare Interaktionen mit anderen gängigen Medikamenten (Beta-blocker, ACE-Hemmer, Salicylate (z.B. Aspirin) etc.).
- Gerade bei älteren Menschen kann eine Intensivierung der Insulintherapie das Auftreten von Hypoglykämien fördern.
- Todesfälle durch schwere Hypoglykämien sind belegt; von einer erheblichen Dunkelziffer ist auszugehen.

Konsequenzen von Hypoglykämien (Holstein, 2012):

- Das Hypoglykämierisiko korreliert besonders eng mit Blutzuckereinstellung (gemessen am HbA1c-Wert): Niedrige HbA1c-Werte sind ein sensitiver Prädiktor für rekurrente, häufig vom Patienten, von Angehörigen oder Pflegepersonal nicht bemerkte Unterzuckerungen.
- Hypoglykämien bei älteren Patienten stellen eine besondere Herausforderung dar. Diese Patienten sind besonders gefährdet, weil sie die Symptome einer Hypoglykämie häufig falsch deuten, sich hilflos fühlen, stürzen bzw. einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden können. Typische Warnzeichen der Unterzuckerung wie Zittern oder Schwindel werden oft nicht mit dem Diabetes in Verbindung gebracht, sondern auf das Alter oder andere Erkrankungen geschoben. Es genügt daher nicht, nur den Patienten zu schulen. Geschult werden müssen auch Familienmitglieder oder das Personal von Alten- und Pflegeheimen.
- Dass Hypoglykämien Herzrhythmusstörungen induzieren, wird durch Einzelfallbeobachtungen und prospektive Untersuchungen gestützt. In einer aktuellen Untersuchung wurden simultan Blutglukose und EKG über 24 Stunden bei 24 Patienten mit Typ-1-Diabetes analysiert (Gill et al., 2009). In dieser Studie konnte ein simultanes Auftreten von Herzrhythmusstörungen während 62% der hypoglykämischen Phasen dokumentiert werden.
- Bei anhaltender Hypoglykämie kommt es zu einer irreversiblen Schädigung und Zellnekrose mit dauerhaften klinischen Defiziten. Der Mechanismus der Schädigung ist dem der zerebralen Ischämie verwandt.
- Besonders die neurokognitiven Defizite werden vom Patienten als bedrohlich erlebt. Ob und wann rezidivierende Hypoglykämien zu bleibenden kognitiven Einschränkungen führen, ist nicht abschließend geklärt, jedoch mehren sich die Hinweise für bleibende Defizite nach wiederholten moderaten Hypoglykämien.
- Auch stören Hypoglykämien nachhaltig die körpereigenen Gegenregulationsmechanismen und vor allem auch die Wahrnehmung früher Hypoglykämiesymptome, so dass das individuelle Risiko einer Hypoglykämie zunimmt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass einige Therapien mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien assoziiert sind und das Auftreten von Hypoglykämien nicht vorhergesagt werden kann. Die Patienten sind zu jedem Zeitpunkt durch diese potentiell lebensbedrohlichen Ereignisse bedroht.

### **Relevanz der Veränderung des Körpergewichts**

Eine iatrogene Gewichtszunahme ist für viele Patienten mit Typ 2 Diabetes relevant, da die Mehrheit dieser Patienten übergewichtig bzw. adipös ist (Matthaei et al., 2009). Es wird daher der Endpunkt „Veränderung des Körpergewichts“ als relevante Nebenwirkung für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus dargestellt. Dies entspricht auch der Einschätzung des Gemeinsamen Bundesausschuss: *„Die Vermeidung arzneimittelbedingter Gewichtszunahmen muss im Rahmen eines Gesamtkonzeptes der medikamentösen und nicht medikamentösen Diabetesbehandlung beachtet werden.“* (Gemeinsamer Bundesausschuss, Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, 2010).

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes  $I^2$  und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 0).

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

Entfällt, da nur eine Studie zur Bewertung vorlag.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

#### **4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressions- oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollten, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.*

In Bezug auf das Krankheitsstadium werden in diesem Modul nur Patienten bewertet, deren Typ 2 Diabetes mellitus soweit fortgeschritten ist, dass sie unter einer stabilen Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) unzureichend eingestellt sind und entsprechend dem Therapieeskalationsschema der evidenzbasierten Leitlinie der DDG eine Intensivierung der Insulintherapie benötigen (Matthaei et al., 2009). Alters- und geschlechtsstratifizierte Angaben zu den einzelnen Endpunkten sind von Hong et al., 2012, nicht publiziert. Weitere Informationsquellen stehen MSD nicht zur Verfügung.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

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

---

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

---

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

<sup>12</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.



Ein indirekter Vergleich wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht durchgeführt, da eine direkte Vergleichsstudie vorlag.

### **4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen**

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

#### **4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

###### **4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.*

*Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

*Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
P051	ja	abgeschlossen	24 Wochen	- Sitagliptin 100 mg QD; Insulin mit/ohne Metformin >1.500 mg/d - Placebo; Insulin mit/ohne Metformin >1.500 mg/d
P082	nein	laufend	Bis zu 5 Jahre	- Sitagliptin 50 mg QD oder 100 mg QD (in Abhängigkeit der Nierenfunktion) - Placebo Therapie zusätzlich zu einer unzureichenden antihyperglykämischen Therapie (inkl. Insulin)
P106	nein	abgeschlossen	52 Wochen	- Sitagliptin 50 mg QD (nach 16 Wochen Titration auf 100 mg QD möglich); Insulin - Placebo; Insulin
P254	nein	laufend	24 Wochen	- Sitagliptin 100 mg QD; Insulin mit/ohne Metformin >1.500 mg/d - Placebo; Insulin mit/ohne Metformin >1.500 mg/d
P260	nein	laufend	24 Wochen	- Sitagliptin 100 mg QD; Insulin mit/ohne Metformin >1.500 mg/d - Placebo; Insulin mit/ohne Metformin >1.500 mg/d
<b>Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war</b>				
407-00	nein	laufend	24 Wochen	- Sitagliptin 100 mg QD + Metformin $\geq$ 1000 mg BID + Insulin >10 IE QD/BID - Glimepirid 1-3 mg QD + Metformin $\geq$ 1000 mg

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
				BID + Insulin >10 IE QD/BID

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 01.02.2013.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
P051	<b>E3:</b> Studie wurde gegen Placebo durchgeführt. Trotz unzureichender Blutzuckereinstellung (Einschlusskriterium) durfte die Insulintherapie dabei nicht angepasst werden. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
P082	<b>E7:</b> Studie ist noch nicht abgeschlossen und ausgewertet
P106	<b>E2:</b> Anwendung von Sitagliptin in nicht zugelassener Dosierung
P254	<b>E7:</b> Studie ist noch nicht abgeschlossen und ausgewertet
P260	<b>E7:</b> Studie ist noch nicht abgeschlossen und ausgewertet
<b>Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war</b>	
407-00	<b>E3:</b> Vergleichsarm mit Insulin+Metformin+Glimepiride. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. <b>E7:</b> Studie ist noch nicht abgeschlossen und ausgewertet

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

Bei der Recherche am 25.02.2013 mit Stichtag 01.02.2013 wurden insgesamt 820 potentielle Treffer identifiziert. Nach Ausschluss von 228 Duplikaten verblieben 592 Treffer. Von diesen wurden 538 als nicht themenrelevant klassifiziert. Von den verbleibenden 54 Publikationen erfüllten 53 nicht die Einschlusskriterien. Diese sind im Anhang 4-C unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt. Es blieb somit eine Publikation, die sich auf eine relevante Studie bezieht.

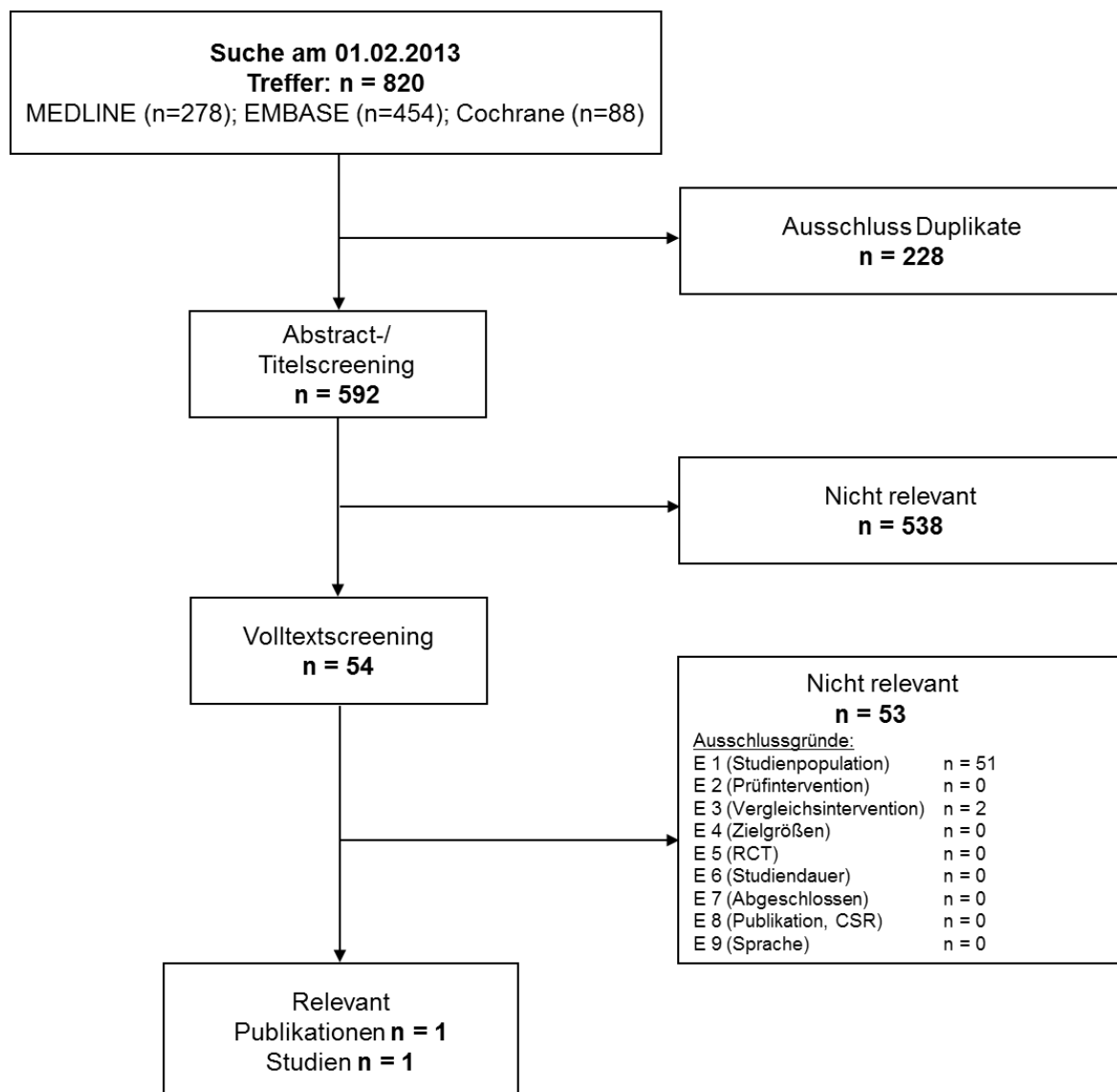


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

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

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
Hong et al.	clinicaltrials.gov <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01100125">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01100125</a> (Full text view, Tabular view)	nein	ja

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

#### 4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Hong et al.	nein	nein	ja	nein	ja <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01100125">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01100125</a>	ja Hong et al., 2012
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.						
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

#### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-F zu hinterlegen.



Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Hong et al.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RCT</li> <li>- parallel</li> <li>- aktiv kontrolliert</li> <li>- monozentrisch</li> <li>- offen</li> </ul>	<p>Männliche und weibliche Patienten (≥30 und ≤70 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker (HbA1c) und Insulin Vorbehandlung</p>	<p>2 Behandlungsarme: Insulin mit Steigerung der initialen Insulindosis (n=70)</p> <p>Insulin + Sitagliptin 100mg (n=70)</p>	<p>Initialer Screening Visit zur Woche -4</p> <p>Randomisierte Behandlung: 24 Wochen</p>	<p>Seoul National University Bundang Hospital, Korea</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Veränderung des HbA1c-Wertes unter Sitagliptin + Insulin im Vergleich zu einer Intensivierung (Dosissteigerung) der Insulintherapie bei Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert (Baseline).</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Anzahl Patienten mit einem HbA1c-Wert ≤ 7,0% ohne begleitende hypoglykämische Ereignisse; Die Veränderung des Körpergewichts und des Bauchumfangs Die Veränderung der Insulindosis Die Veränderung des C-Peptid-Spiegels</p> <p><u>Sicherheit und Verträglichkeit:</u> Anzahl unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse Gesamtrate hypoglykämischer Ereignisse und schwerwiegender hypoglykämischer Ereignisse Veränderung des Blutdrucks, der Leber- und Nierenfunktion</p>
Quelle: Hong et al.						

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

Studie	Interventionsarm	Vergleichsarm	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Hong et al.	Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin (100 mg QD)	Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosis-Steigerung)	Patienten im Insulin-Behandlungsarm wurden angewiesen, die Insulindosis zu steigern, mit dem Ziel, einen HbA1c-Wert $\leq$ 7% zu erreichen.
Quelle: Hong et al.			

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich Alter, Geschlecht und Dauer der Diabeteserkrankung, HbA1c-Wert und Körpergewicht – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie / Gruppe	N	Alter	Geschlecht	Dauer Diabetes- erkrankung	HbA1c (Tag 1)	Körpergewicht	
		Jahre	m/w (%)	Jahre	%	kg	BMI
Hong et al.							
Sitagliptin + Insulin	61	58,8 (14,3) <sup>1</sup>	53,7 / 46,3	15,9 (10,5) <sup>1</sup>	9,2 (1,0) <sup>1</sup>	68,6 (11,6) <sup>1</sup>	25,9 (3,4) <sup>1</sup>
Insulin	63	59,6 (13,0) <sup>1</sup>	50,9 / 49,1	15,8 (9,9) <sup>1</sup>	9,2 (1,1) <sup>1</sup>	66,2 (10,6) <sup>1</sup>	25,2 (3,0) <sup>1</sup>
Quelle: Hong et al.							
<sup>1</sup> Mittelwert (Standardabweichung)							

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulation hinsichtlich Nüchternplasmaglukose und Insulinvorbehandlung bei Studienbeginn – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie / Gruppe	N	Nüchternplasma- glukose	Insulinbehandlung bei Studienbeginn	
		(mg/dl)	Injektionen / Tag	Units / Tag
Hong et al.				
Sitagliptin + Insulin	61	162,3 (60,6) <sup>1</sup>	1,61 (0,71) <sup>1</sup>	39,6 (19,1) <sup>1</sup>
Insulin	63	151,2 (51,0) <sup>1</sup>	1,53 (0,68) <sup>1</sup>	35,4 (16,3) <sup>1</sup>
Quelle: Hong et al.				
<sup>1</sup> Mittelwert (Standardabweichung)				

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

Die Studie von Hong et al., 2012, vereint Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltagsnähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Diese Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen insbesondere des Bestandsmarktes die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit und Alltagsnähe.

Ziel war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer zusätzlichen Gabe von Sitagliptin über 24 Wochen bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, deren Blutzuckereinstellung unter einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) unzureichend war. Die Patienten waren unverblindet und konnten dadurch ihre Insulindosis auch selbst anpassen.

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 30-70 Jahren mit HbA1c-Ausgangswert 7,5–11,0% und Body Mass Index (BMI) 18–35 kg/m<sup>2</sup>. Die Patienten mussten seit mindestens drei Monaten eine Therapie mit Insulin erhalten und seit mindestens vier Wochen in einer Dosis von mindestens 10 I.E./Tag.

Geeignete Patienten wurden in Woche 0 in den Sitagliptin-Arm (n=70) bzw. intensivierten Insulinarm mit Insulindosissteigerung (n=70) im Verhältnis 1:1 randomisiert. Patienten des intensivierten Insulinarms wurden angeleitet, ihre tägliche Insulindosis individuell um  $\geq 10\%$  und nach 12 Wochen erneut um weitere  $\geq 10\%$  zu erhöhen, wenn ihr HbA1c-Wert nicht  $\leq 7.0\%$  war. Zusätzlich durften die Patienten ihre Insulindosis um 2 I.E. pro Woche erhöhen, basierend auf den Blutzuckerwerten der Selbstkontrolle. Dem Prüfarzt war es erlaubt, die Insulindosierung im Falle von schweren oder wiederholten Hypoglykämien zu reduzieren.

Die Patientenanteile mit (44%) bzw. ohne (56%) Metformin waren ausgeglichen; über Subgruppeneffekte wird nicht berichtet. Die Metformin-Dosierung durfte während der 24-wöchigen Studienphase nicht verändert werden. Der Einsatz von Insulin glargin (47,5% vs. 49,2 %), von Insulin glargin in Kombination mit schnell wirksamen Insulinaloga (aspart oder lispro) (23,0 % vs. 17,5%), wie auch von NPH-Insulin in Kombination mit Normalinsulin (29,5% vs. 33,3 %) war zwischen den Armen in etwa gleichverteilt. Bei sachgerechter Injektionshäufigkeit sind langwirksame Insulinaloga, kurzwirksame Insulinaloga sowie NPH-Insulin hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vergleichbar (IQWiG: Nutzenbewertungen A05-03 bzw. A05-04) und somit für die vorliegende Fragestellung gleichwertig. Mit der Einbeziehung von Humaninsulin und Insulinaloga in eine gemeinsame Festbetragsgruppe beschloss dies auch der G-BA (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL), 2013).

Relevante Sicherheitsendpunkte waren unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse,

symptomatische Hypoglykämien (bestätigt durch einen Blutzuckerwert  $<72$  mg/dl /  $<4,0$  mmol/l), sowie schwere Hypoglykämien (Fremdhilfe erforderlich; Blutglukosespiegel  $<54$  mg/dl /  $<3,0$  mmol/l).

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
Hong et al., 2012	Nicht publiziert. Durch eine unabhängige Institution anfragbar.	nein	nein	nein	nein	nein	Gering für eine praxisnahe, offene Studie*

\* Real World Trial“, „Practical Trial“ oder „Pragmatic Trial“

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie vereint Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltagsnähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Diese Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen **insbesondere des Bestandsmarktes** die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit und Alltagsnähe.

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der patientenrelevante Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamtmortalität	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien	Veränderung des Körpergewichts	Unerwünschte Ereignisse	Veränderung der Lebensqualität
Hong et al.	nein	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

#### 4.3.1.3.1 Symptomatische Hypoglykämien, einschließlich schwerer Hypoglykämien

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

Tabelle 4-12: Operationalisierung von Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämie"

Studie	Operationalisierung
Hong et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptomatisches hypoglykämisches Ereignis, definiert als Symptome in Übereinstimmung mit einer Hypoglykämie und einem bestätigenden Blutzuckerwert (&lt;4 mmol/l; &lt;72 mg/dl)</li> <li>Schwerwiegendes symptomatisches hypoglykämisches Ereignis, definiert als Hypoglykämien, bei denen eine Fremdhilfe erforderlich war und einem bestätigenden Blutzuckerwert &lt;3 mmol/l; &lt;54 mg/dl)</li> </ul>

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

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

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämie" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Hong et al., 2012	Gering für eine praxisnahe, offene Studie*	nein	unklar	nein	nein	Gering für eine praxisnahe, offene Studie*

\* Real World Trial“, „Practical Trial“ oder „Pragmatic Trial“

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie vereint Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltagsnähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Diese Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic

Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen **insbesondere des Bestandsmarktes** die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit und Alltagsnähe.

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

Tabelle 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt "Symptomatische Hypoglykämien" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

	Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin	Insulinintensivierung (Dosissteigerung)	Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin vs. Insulinintensivierung (Insulindosissteigerung)	
<b>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien</b>	<b>Anteil der Patienten mit Ereignissen (%)</b>	<b>Anteil der Patienten mit Ereignissen (%)</b>	<b>Relatives Risiko<sup>a</sup> [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigender Blutzuckermessung <72 mg/dl (<4,0)	8,2	17,5	0,47 [k. A.; k. A.]	<0,05
Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigender Blutzuckermessung <54 mg/dl (<3,0)	1,6	4,8	0,33 [k. A.; k. A.]	<0,05
<b>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien</b>	<b>Ereignisse pro Patientenjahr</b>	<b>Ereignisse pro Patientenjahr</b>	<b>Relative Ereignisrate<sup>a</sup> [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigender Blutzuckermessung <72 mg/dl (<4,0)	7,02	14,29	0,49 [k. A.; k. A.]	<0,01
Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigender Blutzuckermessung <54 mg/dl (<3,0)	0,88	2,81	0,31 [k. A.; k. A.]	<0,01

a: Berechnung durch MSD. Konsistente Ergebnisse in zwei Effektmaßen (Relatives Risiko, Relative Ereignisrate).  
k. A.: Konfidenzintervalle bzw. Zähler und Nenner der Effektmaße wurden vom korrespondierenden Autor nicht zur Verfügung gestellt; KI: Konfidenzintervall.

Symptomatische Hypoglykämien werden als Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis sowie als Ereignisse pro Patientenjahr berichtet.

*Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert <72 mg/dl (<4,0 mmol/l)*

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie ist im Sitagliptin-Arm signifikant geringer als unter einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung ( $p < 0,05$ , Tabelle 4-14). Auch bezogen auf ein Personenjahr sind diese Ereignisse im Sitagliptin-Arm signifikant seltener als unter einer Intensivierung der Insulintherapie ( $p < 0,01$ , Tabelle 4-14). Damit hatten die Patienten im Sitagliptin-Arm verglichen mit Patienten im Insulindosissteigerungsarm eine signifikant bessere Verträglichkeit bei signifikant besserer Blutzuckerkontrolle (HbA1c -0,42%, 95%-KI [-0,91%; -0,11%],  $p < 0,05$ , Tabelle 4-15).

*Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigendem Blutzuckerwert <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)*

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie ist im Sitagliptin-Arm signifikant geringer als unter einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung ( $p < 0,05$ , Tabelle 4-14). Auch bezogen auf ein Personenjahr sind diese Ereignisse im Sitagliptin-Arm signifikant seltener als unter einer Intensivierung der Insulintherapie ( $p < 0,01$ , Tabelle 4-14). Damit hatten die Patienten im Sitagliptin-Arm verglichen mit Patienten im Insulindosissteigerungsarm eine signifikant bessere Verträglichkeit bei signifikant besserer Blutzuckerkontrolle (HbA1c  $-0,42\%$ , 95%-KI  $[-0,91\%; -0,11\%]$ ,  $p < 0,05$ ), Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15: Ergebnisse für "Ausmaß der Blutzuckereinstellung" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

HbA1c	Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin			Insulinintensivierung (Dosissteigerung)			Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin vs. Insulinintensivierung (Insulindosissteigerung) Mittelwert-differenz [95 %-KI]
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	
Hong et al. 24 Wochen	61	9,2 (1,0)	8,5 (1,1)	63	9,2 (1,1)	9,0 (1,3)	-0,42 [-0,91; -0,11]
Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Messung zu Studienbeginn und während der Studienphase vorlag (88,6% der randomisierten Patienten). Last observation carried forward. Adjustiert für HbA1c zu Studienbeginn. MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall.							

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Entfällt, da nur eine Studie vorlag.



#### 4.3.1.3.1.2 Veränderung des Körpergewichts

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts"

Studie	Operationalisierung
Hong et al., 2012	Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts " in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Hong et al., 2012	Gering für eine praxisnahe, offene Studie*	nein	ja	nein	nein	Gering für eine praxisnahe, offene Studie*
* Real World Trial“, „Practical Trial“ oder „Pragmatic Trial“						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie vereint Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltagsnähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Diese Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen **insbesondere des Bestandsmarktes** die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit und Alltagsnähe

Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Messung zu Studienbeginn und während der Studienphase vorlag, wurden in die Analysen des Körpergewichtes eingeschlossen (88,6% der randomisierten Patienten).

Fehlende Werte wurden fortgeschrieben (last observation carried forward). Für das Körpergewicht zu Studienbeginn wurde adjustiert.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt: Veränderung des Körpergewichts für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-18: Ergebnisse für den Endpunkt "Veränderung des Körpergewichts" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Körpergewichts (in Kilogramm)	Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin			Insulinintensivierung (Dosissteigerung)			Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin vs. Insulinintensivierung (Insulindosissteigerung)
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	
<b>Hong et al.</b> 24 Wochen	61	68,6 (11,6)	68,1 (11,4)	63	66,2 (10,6)	67,4 (9,7)	-1,7 [-2,5; -0,5]
Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Messung zu Studienbeginn und während der Studienphase vorlag (88,6% der randomisierten Patienten). Last observation carried forward. Adjustiert für Körpergewicht zu Studienbeginn. MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall.							

In der insgesamt prä-adipösen Studienpopulation ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ) zeigt sich eine statistisch signifikante Körpergewichtsabnahme zugunsten des Sitagliptin-Armes im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung (-1,7 kg, 95%-KI [-2,5; -0,5],  $p < 0,05$ ).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Entfällt, da nur eine Studie vorlag.

### 4.3.1.3.1.3 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Endpunkt "unerwünschte Ereignisse"

Studie	Operationalisierung
Hong et al., 2012	- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse - Schwere unerwünschte Ereignisse - Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotentials von Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Hong et al., 2012	Gering für eine praxisnahe, offene Studie*	nein	ja	nein	nein	Gering für eine praxisnahe, offene Studie*
* Real World Trial“, „Practical Trial“ oder „Pragmatic Trial“						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie vereint Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltagsnähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Diese Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen insbesondere des Bestandsmarktes die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit und Alltagsnähe

Die Berechnungen erfolgten durch MSD als intention-to-treat-Analyse bezogen auf alle randomisierten Patienten.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für den Endpunkt "unerwünschte Ereignisse" mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Sonstige unerwünschte Ereignisse	Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin		Insulinintensivierung (Dosissteigerung)		Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin vs. Insulinintensivierung (Insulindosissteigerung)	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt						
<b>Hong et al.</b> 24 Wochen	70	21 (30,0%)	70	23 (32,9%)	0,91 [0,56; 1,49]	0,72
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
<b>Hong et al.</b> 24 Wochen	70	3 (4,3%)	70	4 (5,7%)	0,75 [0,17; 3,23]	1,00
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis						
<b>Hong et al.</b> 24 Wochen	70	6 (8,6%)	70	6 (8,6%)	1,00 [0,34; 2,95]	1,00
Bezogen auf alle randomisierten Patienten (Prozentangaben weichen daher von der Vollpublikation ab). Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von < 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi2-Test. KI : Konfidenzintervall						

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ist in beiden Gruppen vergleichbar (30% vs. 32,9%, RR: 0,91, 95%-KI [0,56; 1,49], p=0,72).

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ist in beiden Gruppen vergleichbar (4,3% vs. 5,7%, RR: 0,75, 95%-KI [0,17; 3,23], p=1,00).

Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ist in beiden Gruppen vergleichbar (8,6% vs. 8,6%, RR: 1,00, 95%-KI [0,34; 2,95], p=1,00).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die*

*Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Entfällt, da nur eine Studie vorlag.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

In Bezug auf das Krankheitsstadium werden in diesem Modul nur Patienten bewertet, deren Typ 2 Diabetes mellitus soweit fortgeschritten ist, dass sie unter einer stabilen Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) unzureichend eingestellt sind und entsprechend dem Therapieeskalationsschema der evidenzbasierten Leitlinie der DDG eine Intensivierung der Insulintherapie benötigen (Matthaei et al., 2009). Alters- und geschlechtsstratifizierte Angaben zu den einzelnen Endpunkten sind von Hong et al., 2012, nicht publiziert. Weitere Informationsquellen stehen MSD nicht zur Verfügung.

#### 4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.*

Die Ergebnisse basieren auf der herstellerunabhängigen, praxisnahen, randomisierten, direkten Vergleichsstudie der Evidenzstufe 1b von Hong et al., 2012.

Die Studie vereint Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltagsnähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Diese Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen **insbesondere des Bestandsmarktes** die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit und Alltagsnähe.

Patienten, die unter einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) eine unzureichende Blutzuckersenkung hatten, erhielten über 24 Wochen entweder zusätzlich Sitagliptin 100mg/Tag oder steigerten ihre Insulindosis um im Mittel 25%. Der Anteil der Patienten unter einer Insulintherapie mit (44%) bzw. ohne (56%) Metformin war ausgeglichen. Die Patienten waren unverblindet und konnten dadurch ihre Insulindosis auch selbst anpassen. Die Therapiesituation ist auf die Versorgung in der deutschen GKV übertragbar.

#### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten können Tabelle 4-22 entnommen werden.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-22: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung).

	Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin		Intensivierung der Insulintherapie (Dosissteigerung)		Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin vs. Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung)	
	Anteil der Patienten mit Ereignissen (%)		Anteil der Patienten mit Ereignissen (%)		Relatives Risiko <sup>c</sup> [95%-KI]	p-Wert
<b>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien</b>						
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigender Blutzuckermessung <72 mg/dl (<4,0 mmol/l)	8,2		17,5		0,47 [k. A.; k. A.]	<0,05
Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigender Blutzuckermessung <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)	1,6		4,8		0,33 [k. A.; k. A.]	<0,05
<b>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien</b>	<b>Ereignisse pro Patientenjahr</b>		<b>Ereignisse pro Patientenjahr</b>		<b>Relative Ereignisrate<sup>c</sup> [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigender Blutzuckermessung <72 mg/dl (<4,0 mmol/l)	7,02		14,29		0,49 [k. A.; k. A.]	<0,01
Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigender Blutzuckermessung <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)	0,88		2,81		0,31 [k. A.; k. A.]	<0,01
<b>Veränderung des Körpergewichts<sup>a</sup></b>	<b>Gesamt N</b>	<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>Gesamt N</b>	<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>Mittelwertdifferenz [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Veränderung zum Ausgangswert in Kilogramm	61	-0,7 [-1,4; -0,1]	63	1,1 [0,2; 1,8]	-1,7 [-2,5; -0,5]	<0,05
<b>Sonstige unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>	<b>Gesamt N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen n (%)</b>	<b>Gesamt N</b>	<b>Patienten mit Ereignissen n (%)</b>	<b>Relatives Risiko [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
Unerwünschte Ereignisse gesamt	70	21 (30%)	70	23 (32,9%)	0,91 [0,56; 1,49]	0,72
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	70	3 (4,3%)	70	4 (5,7%)	0,75 [0,17; 3,23]	1,00
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	70	6 (8,6%)	70	6 (8,6%)	1,00 [0,34; 2,95]	1,00
<p>a: Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Messung zu Studienbeginn und während der Studienphase vorlag (88,6% der randomisierten Patienten). Last observation carried forward. Adjustiert für Körpergewicht zu Studienbeginn.</p> <p>b: Bezogen auf alle randomisierten Patienten (Prozentangaben weichen daher von der Vollpublikation ab). Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von &lt; 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi2-Test.</p> <p>c: Berechnung durch MSD. Konsistente Ergebnisse in zwei Effektmaßen (Relatives Risiko, Relative Ereignisrate).</p> <p>k. A.: Konfidenzintervalle bzw. Zähler und Nenner der Effektmaße wurden vom korrespondierenden Autor nicht zur Verfügung gestellt; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung.</p>						

*Gesamtmortalität bzw. Schwere kardiovaskuläre Ereignisse*

Werden in der Publikation nicht berichtet.

*Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert <72 mg/dl (<4,0 mmol/l)*

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie ist im Sitagliptin-Arm signifikant geringer als unter einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung ( $p < 0,05$ ). Auch bezogen auf ein Personenjahr sind diese Ereignisse im Sitagliptin-Arm signifikant seltener als unter einer Intensivierung der Insulintherapie ( $p < 0,01$ ). Damit hatten die Patienten im Sitagliptin-Arm verglichen mit Patienten im Insulindosissteigerungsarm eine signifikant bessere Verträglichkeit in Bezug auf Unterzuckerungen bei signifikant besserer Blutzuckerkontrolle (HbA<sub>1c</sub> -0,42%, 95%-KI [-0,91%; -0,11%],  $p < 0,05$ ).

*Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigendem Blutzuckerwert <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)*

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie ist im Sitagliptin-Arm signifikant geringer als unter einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung ( $p < 0,05$ ). Auch bezogen auf ein Personenjahr sind diese Ereignisse im Sitagliptin-Arm signifikant seltener als unter Intensivierung der Insulintherapie ( $p < 0,01$ ). Damit hatten die Patienten im Sitagliptin-Arm verglichen mit Patienten im Insulindosissteigerungsarm eine signifikant bessere Verträglichkeit in Bezug auf Unterzuckerungen bei signifikant besserer Blutzuckerkontrolle (HbA<sub>1c</sub> -0,42%, 95%-KI [-0,91%; -0,11%],  $p < 0,05$ ).

*Veränderung des Körpergewichts*

In der insgesamt prä-adipösen Studienpopulation ( $\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$ ) zeigt sich eine statistisch signifikante Körpergewichtsabnahme zugunsten des Sitagliptin-Armes im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung (-1,7 kg, 95%-KI [-2,5; -0,5],  $p < 0,05$ ).

*Sonstige unerwünschte Ereignisse*

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ist in beiden Gruppen vergleichbar (30% vs. 32,9%, RR: 0,91, 95%-KI [0,56; 1,49],  $p = 0,72$ ).

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ist in beiden Gruppen vergleichbar (4,3% vs. 5,7%, RR: 0,75, 95%-KI [0,17; 3,23],  $p = 1,00$ ).

Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ist in beiden Gruppen vergleichbar (8,6% vs. 8,6%, RR: 1,00, 95%-KI [0,34; 2,95],  $p = 1,00$ ).



## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie*

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

entfällt

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

entfällt

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

#### 4.3.2.1.3.1 Endpunkt – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

entfällt

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

entfällt

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

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

entfällt

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

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

entfällt

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

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

entfällt

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung. Benennen Sie*

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

entfällt

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2. und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 Endpunkt – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

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

entfällt

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

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

entfällt

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

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

entfällt

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

entfällt

#### **4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

##### **4.3.2.3.3.1 Endpunkt – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
<Studie 1>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*



entfällt

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung.*

entfällt

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

entfällt

#### **4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen**

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

*Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.*

entfällt

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

## Datenquellen

Die Ergebnisse basieren auf der herstellerunabhängigen, praxisnahen, randomisierten, direkten Vergleichsstudie der Evidenzstufe 1b von Hong et al., 2012.

Die Studie vereint Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltagsnähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Diese Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen **insbesondere des Bestandsmarktes** die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit und Alltagsnähe.

Patienten, die unter einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) eine unzureichende Blutzuckersenkung hatten, erhielten über 24 Wochen entweder zusätzlich Sitagliptin 100mg/Tag oder steigerten ihre Insulindosis um im Mittel 25%. Die Patientenanteile mit (44%) bzw. ohne (56%) Metformin waren ausgeglichen; über Subgruppeneffekte wird nicht berichtet. Die Patienten waren unverblindet und konnten dadurch ihre Insulindosis auch selbst anpassen. Die Therapiesituation ist auf die Versorgung in der deutschen GKV übertragbar.

Die Aussagekraft der Studie wurde nach den Kriterien der Dossievorlage bewertet. Es standen die Vollpublikation sowie ein Online-Supplement zur Verfügung. Darüber hinaus gehende Informationen standen nicht zur Verfügung und wurden auch auf Anfrage nicht zur Verfügung gestellt.

### 4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

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

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*

- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens endpunktbezogen feststellen.

Tabelle 4-32: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin zusätzlich zu Insulin gegenüber einer Intensivierung der Insulintherapie mit oder ohne Metformin

	<b>Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin vs. Insulinintensivierung (Insulindosissteigerung)</b>	<b>Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)</b>	<b>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b>
	<b>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</b>		
<b>Mortalität</b>			
Gesamtsterblichkeit	k. A.	Kein Zusatznutzen	
<b>Morbidität</b>			
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	k. A.	Kein Zusatznutzen	
<b>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien</b>			
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigender Blutzuckermessung <72 mg/dl (<4,0 mmol/l)	8,2% vs 17,5% der Patienten RR 0,47 [k. A.; k. A.] p < 0,05  7,02 vs. 14,29 Ereignisse pro Personenjahr IRR 0,49 [k. A.; k. A.] p < 0,01	beträchtlich  ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")  (weitgehende Vermeidung insulindosissteigerungsbedingter Hypoglykämien)	Hinweis
Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigender Blutzuckermessung <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)	1,6% vs 4,8% der Patienten RR 0,33 [k. A.; k. A.] p < 0,05  0,88 vs. 2,81 Ereignisse pro Personenjahr IRR 0,31 [k. A.; k. A.] p < 0,01	erheblich  ("weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen")  (weitgehende Vermeidung schwerer insulindosissteigerungsbedingter Hypoglykämien)	Hinweis
<b>Veränderung des Körpergewichts</b>			
Veränderung zum Ausgangswert in Kilogramm	-0,7 vs. 1,1 Mittelwert-Differenz -1,7 [-2,5; -0,5] p < 0,05	gering  ("eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen")	Hinweis
<b>Sonstige unerwünschte Ereignisse</b>			
Unerwünschte Ereignisse gesamt	30,0% vs. 32,9% RR 0,91 [0,56; 1,49] p = 0,716	Kein Zusatznutzen	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4,3% vs. 5,7% RR 0,75 [0,17; 3,23] p = 1,000	Kein Zusatznutzen	
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	8,6% vs. 8,6% RR 1,00 [0,34; 2,95] p = 1,000	Kein Zusatznutzen	
k. A.: Keine Angaben in der Publikation bzw. gegenüber dem pharmazeutischen Unternehmer. IRR: Inzidenzraten Ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.			

### **Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert <72 mg/dl (<4,0 mmol/l)**

Ziel einer effektiven Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus ist eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen (Matthaei et al., 2009).

- Symptomatische bestätigte hypoglykämische Ereignisse waren im Sitagliptin-Arm sowohl bezogen auf den Anteil der Patienten mit Ereignis (Relatives Risiko 0,47,  $p < 0,05$ ) als auch bezogen auf ein Personenjahr (Relative Ereignisrate 0,49,  $p < 0,01$ ) signifikant seltener als unter einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung.
- Dabei ist zu berücksichtigen, dass Sitagliptin nur die insulindosissteigerungsbedingten Hypoglykämien vermeiden kann, nicht die insulinsockelbedingten Hypoglykämien. Insofern sind die beobachteten Effektstärken absolut konsistent mit einer bedeutsamen Vermeidung zusätzlicher symptomatische Hypoglykämien hervorgerufen durch die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Die Hinzugabe von Sitagliptin senkt den HbA1c-Wert erheblich stärker als eine Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung), so dass zu erwarten ist, dass Patienten im Zustand der HbA1c-Äquipotenz (durch zusätzliche Intensivierung der Insulintherapie) unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere zusätzliche symptomatische bestätigte Hypoglykämien erleiden. Auch diese vermeidet Sitagliptin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine " *bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen*" und damit ein beträchtlicher Zusatznutzen.
- Nach Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 soll das gesamte Konfidenzintervall unter 0,80 liegen. Diese Angaben stellte der korrespondierende Autor nicht zur Verfügung.
- Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 30%-ige Verringerung iatrogenen Hypoglykämien als klinisch relevant (*American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005*); erzielt wird eine über 50%-ige Reduktion solcher Ereignisse.

Daraus ergibt sich für „Symptomatische Hypoglykämien“ ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie.

**Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigendem Blutzuckerwert <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)**

- Schwere hypoglykämische Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern, waren im Sitagliptin-Arm sowohl bezogen auf den Anteil der Patienten mit Ereignis (Relatives Risiko 0,33,  $p < 0,05$ ) als auch bezogen auf ein Personenjahr (Relative Ereignisrate 0,31,  $p < 0,01$ ) signifikant seltener als unter einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung.
- Dabei ist zu berücksichtigen, dass Sitagliptin nur die insulindosissteigerungsbedingten Hypoglykämien vermeiden kann, nicht die insulinsockelbedingten Hypoglykämien. Insofern sind die beobachteten Effektstärken absolut konsistent mit einer weitgehenden Vermeidung zusätzlicher schwerer Hypoglykämien hervorgerufen durch die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Die Hinzugabe von Sitagliptin senkte den HbA1c-Wert erheblich stärker als die Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung), so dass zu erwarten ist, dass Patienten im Zustand der HbA1c-Äquipotenz (durch zusätzliche Intensivierung der Insulintherapie) unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere zusätzliche Hypoglykämien erleiden. Auch diese vermeidet Sitagliptin.
- Es ist valide und angemessen, das Ausmaß der Vermeidung schwerer Hypoglykämien auf die Vermeidung stationärer und tödlicher Hypoglykämien zu übertragen. Direkt nachweisende Studien sind weder nötig noch möglich; für den Nachweis der Überlegenheit in Bezug auf tödliche Hypoglykämien müssten mindestens eine Million Patienten randomisiert werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen"* und damit ein erheblicher Zusatznutzen.
- Nach Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 soll in der Zielgrößenkategorie *"schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen"* das gesamte Konfidenzintervall unter 0,75 liegen. Diese Angaben stellte der korrespondierende Autor nicht zur Verfügung.
- Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 15%-ige Verringerung schwerer iatrogenen Hypoglykämien als klinisch relevant (*American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005*); erzielt wird eine fast 70%-ige Reduktion solcher Ereignisse.

Daraus ergibt sich für „Schwere Hypoglykämien“ ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie.

### Veränderung des Körpergewichts

Die Mehrheit der Patienten mit Typ 2 Diabetes ist übergewichtig bzw. adipös, sodass jede iatrogene Gewichtszunahme zu vermeiden ist: „Die Vermeidung arzneimittelbedingter Gewichtszunahmen muss im Rahmen eines Gesamtkonzeptes der medikamentösen und nicht medikamentösen Diabetesbehandlung beachtet werden.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, 2010).

- In der prä-adipösen Studienpopulation ( $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ) zeigt sich eine signifikante Körpergewichtsabnahme zugunsten des Sitagliptin-Armes im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung (-1,7 kg, 95%-KI [-2,5; -0,5],  $p < 0,05$ ).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine "relevante Vermeidung von Nebenwirkungen" und damit ein geringer Zusatznutzen.

Daher ergibt sich für die „Veränderung des Körpergewichts“ ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** von Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie.

### **GESAMTFOLGERUNG**

Für Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung) wird festgestellt:

- Eine weitgehende Vermeidung schwerer und nicht-schwerer insulindosissteigerungsbedingter Hypoglykämien. Eine Insulindosissteigerung (im Mittel 25%) im Vergleichsarm führte trotz einer signifikant geringeren HbA1c-Senkung zu einem signifikant erhöhten Hypoglykämierisiko im Vergleich zur Hinzugabe von Sitagliptin. Dies gilt sowohl für symptomatische als auch für schwere Hypoglykämien, welche definitionsgemäß eine Fremdhilfe erforderten. Die Robustheit der Hypoglykämieergebnisse spiegelt sich auch in der Betrachtung der unterschiedlichen Effektmaße (Anzahl Patienten vs. Anzahl Ereignisse) wider.
- Keine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in einer prä-adipösen Population.

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) den Anforderungen an eine wirksame und sichere Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus nach deutschen und internationalen Behandlungsleitlinien.

Zusammenfassend ergibt sich für Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung) ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-33: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Sitagliptin zusätzlich zu Insulin (mit oder ohne Metformin)	beträchtlich

#### 4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet



beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

*Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.*

entfällt

*Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-34: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens

entfällt

#### **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

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

entfällt

##### **4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach*

*denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

entfällt

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

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

entfällt

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind.

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.: *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

---

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

entfällt

#### 4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

HONG, E. S., KHANG, A. R., YOON, J. W., KANG, S. M., CHOI, S. H., PARK, K. S., JANG, H. C., SHIN, H., WALFORD, G. A. & LIM, S. 2012. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes Obes Metab*, 14, 795-802.

#### 4.7 Referenzliste

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

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION WORKGROUP ON HYPOGLYCEMIA 2005. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*, 28, 1245-1249.
2. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Xelevia. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
3. DIMDI. 2012. Wie recherchiere ich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in EMBASE mit dem Wong-Filter? [Online]. Available: [http://www.dimdi.de/static/de/db/faq/recherche/faq\\_0015.html](http://www.dimdi.de/static/de/db/faq/recherche/faq_0015.html) [Accessed 01.10. 2012].
4. EUROPEAN MEDICINES AGENCY 2012. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus.
5. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2010. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17\\_AM-RL3\\_Glitazone\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf).
6. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012 (22. Oktober 2012).
7. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2013. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung und Anlage X – Aktualisierung von Vergleichsgrößen

- Humaninsulin und Analoga, Gruppe 1, 2 und 3 in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Nummer 33 und 33a vom 21. Februar 2013. [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1661/2013-02-21\\_AM-RL-IX-X\\_Humaninsulin-Analoga.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1661/2013-02-21_AM-RL-IX-X_Humaninsulin-Analoga.pdf).
8. GILL, G. V., WOODWARD, A., CASSON, I. F. & WESTON, P. J. 2009. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia*, 52, 42-5.
  9. HOLSTEIN, A. 2012. Hypoglykämie: Wie kann dieser Notfall verhindert werden? *MMW - Fortschritte der Medizin* 8, 62-69.
  10. HONG, E. S., KHANG, A. R., YOON, J. W., KANG, S. M., CHOI, S. H., PARK, K. S., JANG, H. C., SHIN, H., WALFORD, G. A. & LIM, S. 2012. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes Obes Metab*, 14, 795-802.
  11. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN 2005. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht Nr. 3. [https://www.iqwig.de/download/A05-04\\_Abschlussbericht\\_Kurzwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Typ\\_2\\_Diabetes\\_mellitus.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
  12. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN 2009. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. A 05-03. Abschlussbericht Nr. 42. [https://www.iqwig.de/download/A05-03\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2\\_V1.1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
  13. MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCHKE, A., GALLWITZ, B., HÄRING, H. U., JOOST, H. G., KELLERER, M., KLOOS, C., KUNT, T., NAUCK, M., SCHERNTHANER, G., SIEGEL, E. & THIENEL, F. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ2. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 4, 32-64.
  14. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Januvia.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

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

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

<b>Datenbankname</b>	Cochrane
<b>Suchoberfläche</b>	Cochrane Library
<b>Datum der Suche</b>	01.02.2013
<b>Zeitsegment</b>	keine Einschränkungen
<b>Suchfilter</b>	keine Filter verwendet

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE (EM74)
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche</b>	25.02.2013
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2013 February 01
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien modifiziert nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnisse
1	EM74	21638473
2	CT=NON INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS	109268
3	(TYPE 2 DIABETES;DIABETES MELLITUS;NIDDM)/TI	72376
4	CT=SITAGLIPTIN/(DRUG THERAPY)	1774
5	FT=SITAGLIPTIN/TI	428
6	CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL#	330340
7	FT=(RANDOMIZED;CLINICAL TRIAL#;PLACEBO#;DOUBLE-BLIND)/(TI;AB)	609151
8	(2 OR 3)	142543
9	(4 OR 5)	1909
10	(6 OR 7)	713704
11	8 AND 9	1618
12	10 AND 11	461
13	f s=12 and rd<=20130201	454



<b>Datenbankname</b>	MEDLINE (ME66)
<b>Suchoberfläche</b>	DIMDI
<b>Datum der Suche</b>	25.02.2013
<b>Zeitsegment</b>	1966 to 2013 February 01
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien modifiziert nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnisse
1	ME66	20165973
2	CT=DIABETES MELLITUS, TYPE 2/(DRUG THERAPY)	17743
3	FT=(TYPE 2 DIABETES; DIABETES MELLITUS; NIDDM)	273359
4	CT=DIPEPTIDYL-PEPTIDASE IV INHIBITORS/(THERAPEUTIC USE)	530
5	TE=SITAGLIPTIN	451
6	FT=SITAGLIPTIN	736
7	DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL	339222
8	FT=RANDOMI#ED	525674
9	FT=PLACEBO?	159722
10	(2 OR 3)	273359
11	(4 OR 5 OR 6)	1074
12	(7 OR 8 OR 9)	579615
13	10 AND 11	900
14	12 AND 13	297
15	f s=14 and rd<=20130201	278

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

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

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Die nachfolgend dargelegten Suchstrategien wurden für den Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	01.02.2013
<b>Suchstrategie</b>	( Sitagliptin OR Januvia OR MK0431 ) [ALL-FIELDS] AND ( "Phase 2" OR "Phase 3" OR "Phase 4" ) [PHASE]
<b>Treffer</b>	190
<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO
<b>Internetadresse</b>	http://www.apps.who.int/trialsearch/
<b>Datum der Suche</b>	01.02.2013
<b>Suchstrategie</b>	Sitagliptin OR Januvia OR MK0431 [Intervention] AND "Diabetes" [Condition] AND "All" [Recruitment Status]
<b>Treffer</b>	369

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund

Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.

Publikation	Ausschlussgrund
Al Sifri, S., A. Basiounny, et al. (2011). "The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial." International journal of clinical practice 65(11): 1132-1140.	nicht E1
Arechavaleta, R., T. Seck, et al. (2011). "Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial." Diabetes, obesity & metabolism 13(2): 160-168.	nicht E1
Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, et al. Efficacy and Safety of Sitagliptin Versus Glipizide in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate-to-Severe Chronic Renal Insufficiency. Diabetes care. 2012.	nicht E1
Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, Sloan L, Xu L, Golm GT, et al. Efficacy and Safety of Sitagliptin in Patients With Type 2 Diabetes and ESRD Receiving Dialysis: A 54-Week Randomized Trial. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2013.	nicht E1
Arnolds, S., S. Dellweg, et al. (2010). "Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformin: a proof-of-concept study." Diabetes care 33(7): 1509-1515.	nicht E3
Aschner, P., J. Chan, et al. (2012). "Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial." Lancet.	nicht E1
Aschner, P., H. L. Katzeff, et al. (2010). "Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes." Diabetes, obesity & metabolism 12(3): 252-261.	nicht E1
Aschner, P., M. S. Kipnes, et al. (2006). "Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control	nicht E1

in patients with type 2 diabetes." Diabetes care 29(12): 2632-2637.	
Barzilai, N., H. Guo, et al. (2011). "Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial." Current medical research and opinion 27(5): 1049-1058.	nicht E1
Bergenstal, R. M., C. Wysham, et al. (2010). "Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial." Lancet 376(9739): 431-439.	nicht E1
Bock, G., C. Dalla Man, et al. (2010) "The effect of DPP-4 inhibition with sitagliptin on incretin secretion and on fasting and postprandial glucose turnover in subjects with impaired fasting glucose." Clinical endocrinology, 189-196.	nicht E1
Chan, J. C., R. Scott, et al. (2008). "Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency." Diabetes, obesity & metabolism 10(7): 545-555.	nicht E1
Charbonnel, B., A. Karasik, et al. (2006). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone." Diabetes care 29(12): 2638-2643.	nicht E1
Chien, M. N., C. C. Lee, et al. (2011). "Effect of sitagliptin as add-on therapy in elderly type 2 diabetes patients with inadequate glycemic control in Taiwan." International Journal of Gerontology 5(2): 103-106.	nicht E1
Davies, M., R. Pratley, et al. (2011). "Liraglutide improves treatment satisfaction in people with Type 2 diabetes compared with sitagliptin, each as an add on to metformin." Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association 28(3): 333-337.	nicht E1
Derosa, G., P. Maffioli, et al. (2010). "Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients." Metabolism: clinical and experimental 59(6): 887-895.	nicht E1
Goldstein, B. J., M. N. Feinglos, et al. (2007). "Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2	nicht E1

diabetes." Diabetes care 30(8): 1979-1987.	
Hanefeld, M., G. A. Herman, et al. (2007). "Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes." Current medical research and opinion 23(6): 1329-1339.	nicht E1
Herman, G. A., A. Bergman, et al. (2006). "Tolerability and pharmacokinetics of metformin and the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin when co-administered in patients with type 2 diabetes." Current medical research and opinion 22(10): 1939-1947.	nicht E1
Hermansen, K., M. Kipnes, et al. (2007). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin." Diabetes, obesity & metabolism 9(5): 733-745.	nicht E1
Ho Yoon, K., H. Steinberg, et al. (2012). "Efficacy and Safety of Initial Combination Therapy with Sitagliptin and Pioglitazone in Patients with Type 2 Diabetes: a 54-Week Study." Diabetes, obesity & metabolism.	nicht E1
Hollander, P., K. Raslova, et al. (2011). "Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial." Diabetes, obesity & metabolism 13(3): 268-275.	nicht E1
Iwamoto, Y., T. Taniguchi, et al. (2010). "Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus." Endocrine journal 57(5): 383-394.	nicht E1
Kashiwagi, A., T. Kadowaki, et al. (2011). "Sitagliptin added to treatment with ongoing pioglitazone for up to 52 weeks improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes." Journal of Diabetes Investigation 2(5): 381-390.	nicht E1
Krobot, K. J., S. Allen Ferrante, et al. (2012). "Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: A pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value." Current medical research and opinion.	nicht E1
Migoya, E. M., J. L. Miller, et al. (2010). "Bioequivalence of sitagliptin/metformin fixed-dose combination tablets and concomitant	nicht E1

administration of sitagliptin and metformin in healthy adult subjects: a randomized, open-label, crossover study." Clinical drug investigation 30(12): 855-866.	
Mohan, V., W. Yang, et al. (2009). "Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea." Diabetes research and clinical practice 83(1): 106-116.	nicht E1
Nauck, M. A., G. Meininger, et al. (2007). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonyleurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial." Diabetes, obesity & metabolism 9(2): 194-205.	nicht E1
Nonaka, K., T. Kakikawa, et al. (2008). "Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes." Diabetes research and clinical practice 79(2): 291-298.	nicht E1
Olansky, L., C. Reasner, et al. (2011). "A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents." Diabetes, obesity & metabolism 13(9): 841-849.	nicht E1
Perez-Monteverde, A., T. Seck, et al. (2011). "Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naive patients with type 2 diabetes." International journal of clinical practice 65(9): 930-938.	nicht E1
Pratley, R., M. Nauck, et al. (2011). "One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial." International journal of clinical practice 65(4): 397-407.	nicht E1
Pratley, R. E., M. Nauck, et al. (2010) "Erratum: Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial (Lancet (2010) 375 (1447-56))." Lancet, 234.	nicht E1
Pratley, R. E., M. Nauck, et al. (2010). "Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-	nicht E1

group, open-label trial." Lancet 375(9724): 1447-1456.	
Raz, I., Y. Chen, et al. (2008). "Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes." Current medical research and opinion 24(2): 537-550.	nicht E1
Raz, I., M. Hanefeld, et al. (2006). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus." Diabetologia 49(11): 2564-2571.	nicht E1
Reasner, C., L. Olansky, et al. (2011). "The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus." Diabetes, obesity & metabolism 13(7): 644-652.	nicht E1
Rigby, S. P., Y. Handelsman, et al. (2010). "Effects of colesevelam, rosiglitazone, or sitagliptin on glycemic control and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin monotherapy." Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists 16(1): 53-63.	nicht E1
Rosenstock, J., N. Aggarwal, et al. (2012). "Dose-Ranging Effects of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, as Add-On to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes." Diabetes care.	nicht E1
Rosenstock, J., R. Brazg, et al. (2006). "Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study." Clinical therapeutics 28(10): 1556-1568.	nicht E1
Russell-Jones, D., R. M. Cuddihy, et al. (2012). "Efficacy and safety of exenatide once weekly versus metformin, pioglitazone, and sitagliptin used as monotherapy in drug-naive patients with type 2 diabetes (DURATION-4): a 26-week double-blind study." Diabetes care 35(2): 252-258.	nicht E1
Scheen, A. J., G. Charpentier, et al. (2010). "Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus." Diabetes/metabolism research and reviews 26(7): 540-549.	nicht E1
Scott, R., T. Loeys, et al. (2008). "Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2	nicht E1

diabetes." <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> 10(10): 959-969.	
Scott, R., M. Wu, et al. (2007). "Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes." <i>International journal of clinical practice</i> 61(1): 171-180.	nicht E1
Seck, T., M. Nauck, et al. (2010). "Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study." <i>International journal of clinical practice</i> 64(5): 562-576.	nicht E1
Stafford, S., D. Elahi, et al. (2011). Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin in older adults with type 2 diabetes mellitus. <i>United States</i> . 59: 1148-1149.	nicht E1
Vilsboll, T., J. Rosenstock, et al. (2010). "Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes." <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> 12(2): 167-177.	nicht E3
Violante, R., J. H. Oliveira, et al. (2012). "A randomized non-inferiority study comparing the addition of exenatide twice daily to sitagliptin or switching from sitagliptin to exenatide twice daily in patients with Type 2 diabetes experiencing inadequate glycaemic control on metformin and sitagliptin." <i>Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association</i> .	nicht E1
Wainstein, J., L. Katz, et al. (2012). "Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemic control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes." <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> 14(5): 409-418.	nicht E1
Williams-Herman, D., J. Johnson, et al. (2010). "Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes." <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> 12(5): 442-451.	nicht E1
Williams-Herman, D., J. Johnson, et al. (2009). "Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study." <i>Current medical research and opinion</i> 25(3): 569-583.	nicht E1
Yang, W., Y. Guan, et al. (2012). "The Addition of Sitagliptin to Ongoing Metformin Therapy Significantly Improves Glycemic	nicht E1



Control in Chinese Patients with Type 2 Diabetes." Journal of diabetes.	
Yoon, K. H., G. R. Shockey, et al. (2011). "Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and pioglitazone on glycemic control and measures of beta-cell function in patients with type 2 diabetes." International journal of clinical practice 65(2): 154-164.	nicht E1

**Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien**

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

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

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

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.  
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.  
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

**Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien**

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

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

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

**Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-37 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-37 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-37 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hong et al.

**Hong ES, Khang AR, Yoon JW et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2012;**

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Studienziel</b>	
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sitagliptin bei Patienten mit unzureichend eingestelltem Typ 2 Diabetes mellitus und mit Insulin-Vorbehandlung</p> <p>Primäres Studienziel war:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und Studienende nach 24 Wochen</li> </ul> <p>Sekundäre Studienziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Anzahl der Patienten mit einem HbA1c <math>\leq 7\%</math> ohne hypoglykämische Ereignisse</li> <li>die Veränderung des Körpergewichts und des Bauchumfangs</li> <li>die Veränderung der Insulindosis nach 24 Wochen gegenüber Studienbeginn</li> <li>die Veränderung der C-Peptid Konzentration im Plasma</li> </ul> <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE)</li> <li>Anzahl hypoglykämischer Ereignisse (bestätigter Blutzuckerwert <math>&lt; 4</math> mmol/l; <math>&lt; 72</math> mg/dl) und schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse (bestätigter Blutzuckerwert <math>&lt; 3</math> mmol/l; <math>&lt; 54</math> mg/dl) und Fremdhilfe</li> <li>Änderungen des Blutdruck, Leber- oder Nierenfunktion</li> </ul> <p>Eine Studienhypothese war in der Publikation nicht formuliert</p>
-	<b>Methoden</b>	
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte offene, Studie mit einer aktiv-kontrollierten Behandlungsphase und Parallelgruppendesign</p> <p>Typ 2 Diabetes mellitus Patienten mit unzureichend eingestelltem Blutzucker und Insulin Vorbehandlung wurden randomisiert zwei parallelen Behandlungsgruppen im Verhältnis 1:1 zugeteilt: entweder Sitagliptin 100mg oder Insulinintensivierung (ansteigende Dosierung)</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Die Publikation enthält keine Aussagen zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert bzw. von der Teilnahme ausgeschlossen:</p> <p><b><u>Einschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unzureichend eingestelltem Blutzucker</li> <li>• Alter 30 – 70 Jahre</li> <li>• HbA1c 7,5% - 11%</li> <li>• Nüchternblutzucker im Plasma (FPG): &lt;15 mmol/l (&lt;270 mg/dl)</li> <li>• Body Mass Index (BMI): 18 – 35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• Insulinbehandlung (Dosierung mindestens 10 U/Tag) über einen Zeitraums von mindestens 3 Monaten vor Studieneinschluss</li> <li>• Insulinbehandlung von mindestens 4 Wochen vor Studieneinschluss</li> <li>• Frauen im gebärfähigen Alter mit medizinisch ausreichender Empfängnisverhütung</li> </ul> <p><b><u>Ausschlusskriterien</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Typ 1 Diabetes mellitus</li> <li>• Schwangerschafts-Diabetes oder Diabeteserkrankung sekundärer Ursache</li> <li>• Begleitmedikation mit Auswirkung auf den Blutzuckerspiegel, außer antihyperglykämische Medikation (z.B. Glucokortikoide)</li> <li>• Schwere Störung der Nierenfunktion (Kreatinin Clearance &lt; 50 ml/min)</li> <li>• Erhöhte Laborwerte (&gt;100) für ALT oder AST.</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde in einem Studienzentren in Korea durchgeführt Angaben zum Studienzeitraum sind nicht bekannt
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b>Design der Studie</b> Das Design der Studie war monozentrisch, offen und randomisiert mit einer Insulin-Kontrollgruppe und einem aktiv kontrollierten Behandlungsarm</p> <p><b>Run-in Phase und Studiendauer</b> Ein- und Ausschlusskriterien wurden zum Termin des Screening Visit (Woche 4) bestimmt Patienten wurden in einen der beiden Behandlungsarme zur Woche 0 randomisiert Die Wirksamkeit und Sicherheit der Studienmedikation wurde nach 12 Wochen und nach 24 Wochen bestimmt</p> <p><b>Dosierung und Anwendung von Sitagliptin und Insulin</b> Patienten im Behandlungsarm mit ansteigender Insulin-Dosis wurden angewiesen, die Insulindosis im Verlauf der Studie in Schritten von <math>\geq 10\%</math> (zu einem beliebigen Zeitpunkt und erneut zum Studienvisit nach 12 Wochen) zu erhöhen, falls der HbA1c nicht innerhalb des Zielwertes (<math>\leq</math></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		7,0%) war. Patienten in beiden Behandlungsarmen konnten zusätzlich die Insulindosis in Schritten von 2U pro Woche anpassen, in Abhängigkeit vom gemessenen Blutzucker. Die Insulin-Dosis wurde im Sitagliptin Behandlungsarm nicht verändert. Die Dosis oraler antihyperglykämischer Medikamente wurde im Verlauf der Studie nicht verändert. Bei Auftreten von sich wiederholenden hypoglykämischen Ereignissen konnten die Insulin-Dosis von den Prüfern reduziert werden
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Wirksamkeits-Zielkriterium</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>die Veränderung des HbA1c Wertes bei Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn</li> </ul> <p>Sekundäre Wirksamkeits-Zielkriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>der Anteil Patienten mit einem HbA1c <math>\leq</math> 7,0% ohne begleitende hypoglykämische Ereignisse,</li> <li>der Anteil Patienten mit angepasster Insulindosis,</li> <li>die Veränderung des C-Peptid Spiegels</li> <li>die Veränderung des Körpergewichts und des Bauchumfangs</li> </ul> <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Anzahl unerwünschter Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse,</li> <li>Anzahl hypoglykämische Ereignisse und schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse,</li> <li>Veränderung des Blutdrucks, der Leber- und Nierenfunktion.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Publikation enthält keine Aussagen zu relevanten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Anzahl randomisierte Patienten: 140  Eine Gruppengröße von n=70 wurde errechnet um bei einer Studiendauer von 24 Wochen, einer Studienabbruchrate von 10% und einem Konfidenzintervall von 95%, einen HbA1c Unterschied von 0,6% als signifikant zu detektieren bei einem Standardfehler von $\alpha=5\%$ und $\beta=80\%$ Die Publikation enthält keine weiteren Angaben zur Bestimmung der Fallzahl
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Publikation enthält keine Angaben zu geplanten oder durchgeführten Zwischenanalysen Die Studie wurde nicht vorzeitig abgebrochen

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Publikation enthält keine Angaben zu Methode der Generierung der zufälligen Zuteilung
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Publikation enthält keine Angaben zur Randomisierung, der Geheimhaltung der Behandlungsfolge sowie der Zuteilung der Studienmedikation
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Publikation enthält keine Angaben zur Randomisierung, der Durchführung der Zuteilung und Aufnahme der Patienten in die Studie
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Da es sich um eine offene Studie handelt, gibt es keine Angaben zur Umsetzung einer Verblindung.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Publikation enthält keine Angaben zur Ähnlichkeit von Interventionen
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären	Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als eine HbA1c Reduktion zwischen Studienbeginn und zum Studienende nach 24 Wochen. Der Anteil

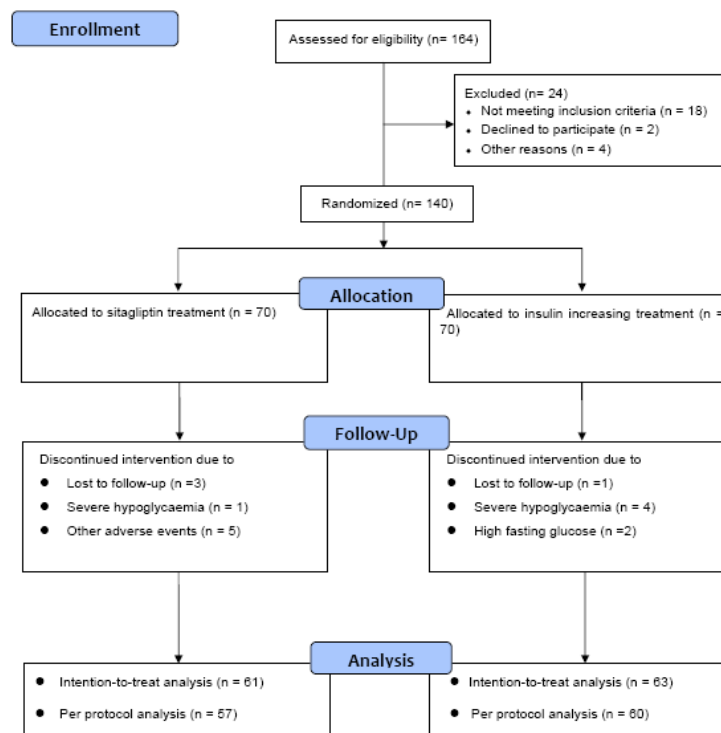


Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	und sekundären Zielkriterien	<p>Patienten mit einem HbA1c <math>\leq 7,0\%</math> ohne begleitende hypoglykämische Ereignisse, der Anteil Patienten mit angepasster Insulindosis und die Veränderung des C-Peptid Spiegels waren als sekundäre Endpunkte definiert.</p> <p>Die Analyse der Wirksamkeit erfolgte für alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Messung zu Studienbeginn und während der Studienphase vorlag.</p> <p>Veränderungen der Zielkriterien zwischen Studienbeginn und Studienende wurden mittels eines paarweisen t-Tests untersucht. Eine Analyse der Co-Varianz (ANCOVA) wurde durchgeführt mit der Behandlung als Klassifikationsvariable und der Messwert zum Studienbeginn als Co-Variable für alle untersuchten Parameter. Fehlende Messwerte wurden ersetzt mit Hilfe des LOCF Verfahrens. Für Patienten mit einem HbA1c <math>\leq 7\%</math> nach 24 Wochen wurde ein logistisches Regressionsmodell angewandt um eine Adjustierung der HbA1c-Werte zu Studienbeginn vorzunehmen. Statistische Überlegenheit von Endpunkten zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde mit einem zweiseitiger Test durchgeführt mit einem <math>\alpha = 0,05</math>.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte
-	<b>Resultate</b>	
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><b>Insulin + Sitagliptin</b></p> <p>70 Patienten wurden in den Behandlungsarm randomisiert 61 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und mindestens ein HbA1c-Messwert war während der Behandlungsphase verfügbar 61 Patienten wurden in der FAS Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p> <p><b>Insulin</b></p> <p>70 Patienten wurden in den Behandlungsarm randomisiert 63 Patienten erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation und mindestens ein HbA1c-Messwert war während der Behandlungsphase verfügbar 63 Patienten wurden in der FAS Analyse des primären Zielkriteriums (HbA1c) berücksichtigt</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Insulin + Sitagliptin</b></p> <p>9 randomisierte Patienten wurde in der FAS Analyse des primären Endpunkts HbA1c nicht berücksichtigt, davon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 lost to follow-up</li> <li>2 schwere hypoglykämische Ereignisse</li> <li>5 wegen sonstigen unerwünschten Ereignissen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Insulin</b></p> <p>7 randomisierte Patienten wurden in der FAS Analyse des primären Endpunkts HbA1c nicht berücksichtigt, davon:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 lost to follow-up</li> <li>4 schwere hypoglykämische Ereignisse</li> <li>2 wegen einem hohen Nüchtern glukosewert</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Dauer der randomisierten Studienphase: 24 Wochen
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Publikation enthält keine Angaben zur Beendigung der Studie
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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

Supplemental Figure 1. A flow chart of enrollment of the study subjects.



**Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-38 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie Hong et al.

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

#### Studie:

**Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study**  
**Hong ES, Khang AR, Yoon JW et al. 2012 Diabetes, Obesity and Metabolism 2012;**

#### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Hong ES, Khang AR, Yoon JW et al. 2012; wird in Modul 5 übermittelt	Hong et al.

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

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

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

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

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Aus der Publikation ergeben sich keine Anhaltspunkte, die der Einordnung als randomisierte Studie widersprechen.

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

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

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

---

Nicht publiziert. Durch eine unabhängige Institution wie das IQWiG anfragbar.

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.
- unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.
- nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---

---

2.

**für randomisierte Studien:**

**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
  - Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierte Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
  - Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet
- unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.
- nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

---

Nicht anwendbar (keine verdeckte Gruppenzuteilung bei offenen, praxisnahen Studien).

---

**für nicht randomisierte Studien:**

**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.

- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

**unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### Patient

**ja:** Die Patienten waren verblindet.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie vereint Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltagsnähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Diese Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen insbesondere des Bestandsmarktes die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit und Alltagsnähe

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie vereint Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltagsnähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Diese Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen **insbesondere des Bestandsmarktes** die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit und Alltagsnähe

---

#### 4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*



- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.  
Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

*Anzumerken ist, dass Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.*

*Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

## 5. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Für eine praxisnahe, offene Studie niedrig:

Die Studie vereint Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltagsnähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Diese Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen **insbesondere des Bestandsmarktes** die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit und Alltagsnähe

Die geeignete Erzeugung der Zuteilungssequenz ist durch eine unabhängige Institution wie das IQWiG anfragbar.

---

## **B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

### **Endpunkt: Symptomatische Hypoglykämie**

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Studie vereint Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltagsnähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Diese Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen **insbesondere des Bestandsmarktes** die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit und Alltagsnähe

---

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte*

*Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

Fehlende Angaben in der Publikation. Durch eine unabhängige Institution wie das IQWiG abfragbar.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

- ja**
- nein**

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

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

## Endpunkt: Veränderung des Körpergewichtes

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung

---

Die Studie vereint Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltagsnähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Diese Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen **insbesondere des Bestandsmarktes** die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit und Alltagsnähe

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-*

*Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Messung zu Studienbeginn und während der Studienphase vorlag, wurden in die Analysen des Körpergewichtes eingeschlossen (88,6% der randomisierten Patienten). Fehlende Werte wurden fortgeschrieben (Last observation carried forward). Für das Körpergewicht zu Studienbeginn wurde adjustiert.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---



---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

---



---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie vereint Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltagsnähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Diese Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen **insbesondere des Bestandsmarktes** die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit und



Alltagsnähe.

Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Messung zu Studienbeginn und während der Studienphase vorlag, wurden in die Analysen des Körpergewichtes eingeschlossen (88,6% der randomisierten Patienten). Fehlende Werte wurden fortgeschrieben (Last observation carried forward). Für das Körpergewicht zu Studienbeginn wurde adjustiert.

---

## Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

**ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

#### Angaben zum Kriterium; **obligate** Begründung für die Einstufung

Die Studie vereint Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltagsnähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Diese Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen **insbesondere des Bestandsmarktes** die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit und Alltagsnähe.

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei*

einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

Patienten mit "Unerwünschten Ereignissen gesamt", "Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen" bzw. „Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis" wurden durch MSD nach ITT bezogen auf alle randomisierten Patienten ausgewertet.

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---



---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

---



---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie vereint Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltagsnähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Diese Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen **insbesondere des Bestandsmarktes** die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit und

Alltagsnähe.

Patienten mit "Unerwünschten Ereignissen gesamt", "Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen" bzw. „Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis" wurden durch MSD nach intention-to-treat bezogen auf alle randomisierten Patienten ausgewertet.

---