Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V

Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 4 E
Zusätzlich zu Insulin
mit oder ohne Metformin

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 26.03.2013
Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .......................................................................................................................... 4
Abbildungsverzeichnis ....................................................................................................................... 6
Abkürzungsverzeichnis ......................................................................................................................... 7

4 Modul 4 – allgemeine Informationen ......................................................................................... 8
  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

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

4.3.2.1.3.1 Endpunkt – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 Endpunkt – nicht randomisierte vergleichende Studien

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Endpunkt – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

4.5.2 Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

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

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

4.7 Referenzliste

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien

Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien
Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ........................................ 91
Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ............ 98
# Tabellenverzeichnis

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

---

Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)
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

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

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


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 basallunterstützten 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.


Datenquellen

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

Die Studie vereint Ergebnis sicherheit (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 Blutzuckerkreislaufkrankheit 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 Blutzuckerkreislaufkrankheit 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 ≥ 24 Wochen.

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

Die Aussagekraft der Studie wurde nach den Kriterien der Dossiervorlage 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.
Tabelle 4-A: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung).

| Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien | Anteil der Patienten mit Ereignissen (%) | Anteil der Patienten mit Ereignissen (%) | Relatives Risiko $^c$ [95%-KI] | p-Wert
| 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

| Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien | Ereignisse pro Patientenjahr | Ereignisse pro Patientenjahr | Relative Ereignisrate$^c$ [95%-KI] | p-Wert
| 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

| Veränderung des Körpergewichts$^a$ | Gesamt N | Mittelwert (SD) | Gesamt N | Mittelwert (SD) | Mittelwertdifferenz [95%-KI] | p-Wert
| 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

| Sonstige unerwünschte Ereignisse$^b$ | Gesamt N | Patienten mit Ereignissen n (%) | Gesamt N | Patienten mit Ereignissen n (%) | Relatives Risiko [95%-KI] | p-Wert
| 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
| Studiendabbruch wegen unerwünschten 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.
$c$: Berechnung durch MSD. Konsistente Ergebnisse in zwei Effektmassen (Relatives Risiko, Relative Ereignisrate).

Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)
**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 Insulindosissteigerungszusatznutzen eine signifikant bessere Verträglichkeit in Bezug auf Unterzuckerungen bei signifikant besserer Blutzuckerkontrolle (HBA1c -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 Insulindosissteigerungszusatznutzen eine signifikant bessere Verträglichkeit in Bezug auf Unterzuckerungen bei signifikant besserer Blutzuckerkontrolle (HBA1c -0,42%, 95%-KI [-0,91%; -0,11%], p<0,05).

**Veränderung des Körpergewichts**

In der insgesamt prä-adipösen Studienpopulation (BMI>25 kg/m²) zeigt sich eine statistisch signifikante Körpergewichtsabnahme zugunsten des Sitagliptin-Armes in 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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin vs. Insulinintensivierung (Insulindosissteigerung)</th>
<th>Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)</th>
<th>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Effektschätzer [95 %-KI]</td>
<td>p-Wert</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Mortalität**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Gesamtsterblichkeit</th>
<th>k. A.</th>
<th>Kein Zusatznutzen</th>
</tr>
</thead>
</table>

**Morbidität**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse</th>
<th>k. A.</th>
<th>Kein Zusatznutzen</th>
</tr>
</thead>
</table>

**Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigender Blutzuckermessung &lt;72 mg/dl (&lt;4,0 mmol/l)</th>
<th>8,2% vs 17,5% der Patienten</th>
<th>beträchtlich</th>
<th>Hinweis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Effektschätzer</td>
<td>RR 0,47 [k. A.; k. A.]</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wert</td>
<td>p &lt; 0,05</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Wahrscheinlichkeit</td>
<td>7,02 vs. 14,29 Ereignisse pro Personenjahr</td>
<td>[k. A.; k. A.]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>IRR</td>
<td>p &lt; 0,01</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigender Blutzuckermessung &lt;54 mg/dl (&lt;3,0 mmol/l)</th>
<th>1,6% vs 4,8% der Patienten</th>
<th>erheblich</th>
<th>Hinweis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Effektschätzer</td>
<td>RR 0,33 [k. A.; k. A.]</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wert</td>
<td>p &lt; 0,05</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Wahrscheinlichkeit</td>
<td>0,88 vs. 2,81 Ereignisse pro Personenjahr</td>
<td>[k. A.; k. A.]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>IRR</td>
<td>p &lt; 0,01</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Veränderung des Körpergewichts**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Veränderung zum Ausgangswert in Kilogramm</th>
<th>-0,7 vs. 1,1</th>
<th>gering</th>
<th>Hinweis</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Mittelwert-Differenz</td>
<td>-1,7 [-2,5; -0,5]</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wert</td>
<td>p &lt; 0,05</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Sonstige unerwünschte Ereignisse**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Unerwünschte Ereignisse gesamt</th>
<th>30,0% vs. 32,9%</th>
<th>Kein Zusatznutzen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Effektschätzer</td>
<td>RR 0,91 [0,56; 1,49]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wert</td>
<td>p = 0,716</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</th>
<th>4,3% vs. 5,7%</th>
<th>Kein Zusatznutzen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Effektschätzer</td>
<td>RR 0,75 [0,17; 3,23]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wert</td>
<td>p = 1,000</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis</th>
<th>8,6% vs. 8,6%</th>
<th>Kein Zusatznutzen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Effektschätzer</td>
<td>RR 1,00 [0,34; 2,95]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>p-Wert</td>
<td>p = 1,000</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

**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.


Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.


- 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 iatrogener 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.

*Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)*
**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.


- 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 iatrogener 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


- In der prä-adipösen Studienpopulation (BMI>25 kg/m²) 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:


- 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


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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Einschlusskriterien</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EI</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Einschlusskriterien</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>EI</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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
**Begründung der Wahl der Selektionskriterien:**


### 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:


– 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.


Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)

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.


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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

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

Selektion relevanter Studien aus sonstigen Quellen


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 endpunktuabhängige (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


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


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

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 dazugehörenden Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)\(^1\). Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND\(^2\) bzw. STROBE-Statements\(^3\) folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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


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

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

Die Ergebnisse zu den in 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**


**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 Insulinnmenge 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):


- 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.


**Relevanz der Veränderung des Körpergewichts**

### 4.2.5.3 Meta-Analysen


---

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


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


Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren


Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)
– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. -stadium


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


Comparison(MTC)-Meta-Analysen\textsuperscript{8}, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“\textsuperscript{9} oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“\textsuperscript{10}, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen\textsuperscript{12}.

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


- 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.


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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienbezeichnung</th>
<th>Zulassungsstudie (ja/nein)</th>
<th>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</th>
<th>Studiendauer</th>
<th>Therapiearme</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>P051</td>
<td>ja</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>24 Wochen</td>
<td>- Sitagliptin 100 mg QD; Insulin mit/ohne Metformin &gt;1.500 mg/d</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>- Placebo; Insulin mit/ohne Metformin &gt;1.500 mg/d</td>
</tr>
<tr>
<td>P082</td>
<td>nein</td>
<td>laufend</td>
<td>Bis zu 5 Jahre</td>
<td>- Sitagliptin 50 mg QD oder 100 mg QD (in Abhängigkeit der Nierenfunktion)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>- Placebo</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>Therapie zusätzlich zu einer unzureichenden antihyperglykämischen Therapie (inkl. Insulin)</td>
</tr>
<tr>
<td>P106</td>
<td>nein</td>
<td>abgeschlossen</td>
<td>52 Wochen</td>
<td>- Sitagliptin 50 mg QD (nach 16 Wochen Titration auf 100 mg QD möglich); Insulin</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>- Placebo; Insulin</td>
</tr>
<tr>
<td>P254</td>
<td>nein</td>
<td>laufend</td>
<td>24 Wochen</td>
<td>- Sitagliptin 100 mg QD; Insulin mit/ohne Metformin &gt;1.500 mg/d</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>- Placebo; Insulin mit/ohne Metformin &gt;1.500 mg/d</td>
</tr>
<tr>
<td>P260</td>
<td>nein</td>
<td>laufend</td>
<td>24 Wochen</td>
<td>- Sitagliptin 100 mg QD; Insulin mit/ohne Metformin &gt;1.500 mg/d</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>- Placebo; Insulin mit/ohne Metformin &gt;1.500 mg/d</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienbezeichnung</th>
<th>Zulassungsstudie (ja/nein)</th>
<th>Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)</th>
<th>Studiendauer</th>
<th>Therapiearme</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>407-00</td>
<td>nein</td>
<td>laufend</td>
<td>24 Wochen</td>
<td>- Sitagliptin 100 mg QD + Metformin ≥1000 mg BID + Insulin &gt;10 IE QD/BID</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td>- Glimepirid 1-3 mg QD + Metformin ≥1000 mg</td>
</tr>
</tbody>
</table>
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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienbezeichnung</th>
<th>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>P051</td>
<td>E3: Studie wurde gegen Placebo durchgeführt. Trotz unzureichender Blutzuckereinstellung (Einschlusskriterium) durfte die Insulintherapie dabei nicht angepasst werden. Entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</td>
</tr>
<tr>
<td>P082</td>
<td>E7: Studie ist noch nicht abgeschlossen und ausgewertet</td>
</tr>
<tr>
<td>P106</td>
<td>E2: Anwendung von Sitagliptin in nicht zugelassener Dosierung</td>
</tr>
<tr>
<td>P254</td>
<td>E7: Studie ist noch nicht abgeschlossen und ausgewertet</td>
</tr>
<tr>
<td>P260</td>
<td>E7: Studie ist noch nicht abgeschlossen und ausgewertet</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Weitere randomisierte, kontrollierte Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war

E7: 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.

![Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche](image)

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienbezeichnung</th>
<th>Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitatea)</th>
<th>Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/ nein)</th>
<th>Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/ nein/ n. d.)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hong et al.</td>
<td>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)</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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.

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Studienkategorie</th>
<th>verfügbar Datenquellen&lt;sup&gt;a&lt;/sup&gt;</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)</td>
<td>gesponserte Studie&lt;sup&gt;b&lt;/sup&gt; (ja/nein)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Studie Dritter (ja/nein)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Studienbericht (ja/nein [Zitat])</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Registereintrag&lt;sup&gt;c&lt;/sup&gt; (ja/nein [Zitat])</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Publikation (ja/nein [Zitat])</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools
| placebokontrolliert |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) |
| Hong et al.         | nein             | nein                                                                                              | ja                                                                                             |
|                     |                   | ja                                                                                                 | http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01100125                                      |
|                     |                   | nein                                                                                               | ja                                                                                             |
|                     |                   |                                                                                                    | Hong et al., 2012                                                                             |

<sup>a</sup>: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
<sup>b</sup>: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
<sup>c</sup>: 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.
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamen Zusatznutzen

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Studiendesign</th>
<th>Population</th>
<th>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</th>
<th>Studiendauer</th>
<th>Ort und Zeitraum der Durchführung</th>
<th>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hong et al.</td>
<td>- RCT</td>
<td>Männliche und weibliche Patienten (≥30 und ≤70 Jahre) mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker (HbA1c) und Insulin Vorbehandlung</td>
<td>2 Behandlungsarme: Insulin mit Steigerung der initialen Insulindosis (n=70) Insulin + Sitagliptin 100mg (n=70)</td>
<td>Initialer Screening Visit zur Woche -4 Randomisierte Behandlung: 24 Wochen</td>
<td>Seoul National University Bundang Hospital, Korea</td>
<td>Primärer Endpunkt: Veränderung des HbA1c-Wertes unter Sitagliptin + Insulin im Vergleich zu einer Intensivierung (Dosissteigerung) der Insulintherapie bei Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert (Baseline). Sekundäre Endpunkte: 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 Sicherheit und Verträglichkeit: Anzahl unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse Gesamtinzidenz hypoglykämischer Ereignisse und schwerwiegender hypoglykämischer Ereignisse Veränderung des Blutdrucks, der Leber- und Nierenfunktion</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Quelle: Hong et al.
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie / Gruppe</th>
<th>Alter</th>
<th>Geschlecht</th>
<th>Dauer Diabeteserkrankung</th>
<th>HbA1c (Tag 1)</th>
<th>Körpergewicht</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>N</td>
<td>w (% )</td>
<td>Jahre</td>
<td>%</td>
<td>kg</td>
</tr>
<tr>
<td>Hong et al.</td>
<td>61</td>
<td>58,8 (14,3)</td>
<td>53,7 / 46,3</td>
<td>15,9 (10,5)</td>
<td>68,6 (11,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Sitagliptin + Insulin</td>
<td>63</td>
<td>59,6 (13,0)</td>
<td>50,9 / 49,1</td>
<td>15,8 (9,9)</td>
<td>66,2 (10,6)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Quelle: Hong et al.

1 Mittelwert (Standardabweichung)

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie / Gruppe</th>
<th>Nüchternplasmaglukose</th>
<th>Insulinbehandlung bei Studienbeginn</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>N (mg/dl)</td>
<td>Injektionen / Tag</td>
</tr>
<tr>
<td>Hong et al.</td>
<td>61</td>
<td>162,3 (60,6)</td>
</tr>
<tr>
<td>Sitagliptin + Insulin</td>
<td>63</td>
<td>151,2 (51,0)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Quelle: Hong et al.

1 Mittelwert (Standardabweichung)
Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.


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.


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 Insulinarm wurden angeleitet, ihre tägliche Insulindosis individuell um ≥10% und nach 12 Wochen erneut um weitere ≥10% zu erhöhen, wenn ihr HbA1c-Wert nicht ≤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 Subgruppenunterschiede 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 Insulinanaloga (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 Insulinanaloga, kurzwirksame Insulinanaloga 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 Insulinanaloga 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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Adequate Erzeugung der Randomisierungssequenz</th>
<th>Verdeckung der Gruppenzuteilung</th>
<th>Verblindung</th>
<th>Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung</th>
<th>Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hong et al., 2012</td>
<td>Nicht publiziert.</td>
<td>Durch eine unabhängige Institution anfragbar.</td>
<td>nein</td>
<td>nein</td>
<td>nein</td>
<td>Gering für eine praxisnahe, offene Studie*</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*


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 patientenrelevanten Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Gesamtmortalität</th>
<th>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse</th>
<th>Symptomatische Hypoglykämien</th>
<th>Veränderung des Körpergewichts</th>
<th>Unerwünschte Ereignisse</th>
<th>Veränderung der Lebensqualität</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hong et al.</td>
<td>nein</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
</tr>
</tbody>
</table>

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT


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.
4.3.1.3.1.1 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"

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
</table>
| Hong et al., 2012       | • Symptomatisches hypoglykämisches Ereignis, definiert als Symptome in Übereinstimmung mit einer Hypoglykämie und einem bestätigenden Blutzuckerwert ( <4 mmol/l; <72 mg/dl)  
                          • Schwerwiegendes symptomatisches hypoglykämisches Ereignis, definiert als Hypoglykämien, bei denen eine Fremdhilfe erforderlich war und einem bestätigenden Blutzuckerwert <3 mmol/l; <54 mg/dl) |

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
<th>Verblindung</th>
<th>Endpunktzugehör</th>
<th>Adequate Umsetzung des ITT-Prinzips</th>
<th>Hinweise auf Ergebnisgesteuerte Berichterstattung</th>
<th>Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte</th>
<th>Verzerrungspotenzial Endpunkt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hong et al., 2012</td>
<td>Gering für eine praxisnahe, offene Studie*</td>
<td>nein</td>
<td>unklar</td>
<td>nein</td>
<td>nein</td>
<td></td>
<td>Gering für eine praxisnahe, offene Studie*</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*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 Trial“
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.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien</th>
<th>Anteil der Patienten mit Ereignissen (%)</th>
<th>Anteil der Patienten mit Ereignissen (%)</th>
<th>Relatives Risiko a [95%-KI]</th>
<th>p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigender Blutzuckermessung &lt;72 mg/dl (&lt;4,0)</td>
<td>8,2</td>
<td>17,5</td>
<td>0,47 [k. A.; k. A.]</td>
<td>&lt;0,05</td>
</tr>
<tr>
<td>Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigender Blutzuckermessung &lt;54 mg/dl (&lt;3,0)</td>
<td>1,6</td>
<td>4,8</td>
<td>0,33 [k. A.; k. A.]</td>
<td>&lt;0,05</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien</th>
<th>Ereignisse pro Patientenjahr</th>
<th>Ereignisse pro Patientenjahr</th>
<th>Relative Ereignisrate a [95%-KI]</th>
<th>p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigender Blutzuckermessung &lt;72 mg/dl (&lt;4,0)</td>
<td>7,02</td>
<td>14,29</td>
<td>0,49 [k. A.; k. A.]</td>
<td>&lt;0,01</td>
</tr>
<tr>
<td>Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigender Blutzuckermessung &lt;54 mg/dl (&lt;3,0)</td>
<td>0,88</td>
<td>2,81</td>
<td>0,31 [k. A.; k. A.]</td>
<td>&lt;0,01</td>
</tr>
</tbody>
</table>

a: Berechnung durch MSD. Konsistente Ergebnisse in zwei Effektmassen (Relatives Risiko, Relative Ereignisrate).

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 Insulindosissteigerungsaarm 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

<table>
<thead>
<tr>
<th>HbA1c</th>
<th>Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin</th>
<th>Insulinintensivierung (Dosissteigerung)</th>
<th>Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin vs. Insulinintensivierung (Insulindosissteigerung)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>N Werte Studienbeginn MW (SD) Werte Studienende MW (SD)</td>
<td>N Werte Studienbeginn MW (SD) Werte Studienende MW (SD)</td>
<td>Mittelwert-differenz [95 %-KI]</td>
</tr>
<tr>
<td>Hong et al. 24 Wochen</td>
<td>61 9,2 (1,0) 8,5 (1,1)</td>
<td>63 9,2 (1,1) 9,0 (1,3)</td>
<td>-0,42 [-0,91; -0,11]</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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.


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"

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hong et al., 2012</td>
<td>Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert</td>
</tr>
</tbody>
</table>

_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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienebene</th>
<th>Verblindung Endpunkterheber</th>
<th>Adequate Umsetzung des ITT-Prinzips</th>
<th>Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung</th>
<th>Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte</th>
<th>Verzerrungspotenzial Endpunkt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hong et al., 2012</td>
<td>Gering für eine praxisnahe, offene Studie*</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
<td>nein</td>
<td>Gering für eine praxisnahe, offene Studie*</td>
</tr>
</tbody>
</table>

* *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.


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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Veränderung des Körpergewichts (in Kilogramm)</th>
<th>Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin</th>
<th>Insulinintensivierung (Dosissteigerung)</th>
<th>Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin (Insulindosissteigerung)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Studie</td>
<td>N</td>
<td>Werte Studienbeginn MW (SD)</td>
<td>Werte Studienende MW (SD)</td>
</tr>
<tr>
<td>Hong et al.</td>
<td>61</td>
<td>68,6 (11,6)</td>
<td>68,1 (11,4)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 kg/m²) zeigt sich eine statistisch signifikante Körpergewichtsabnahme zugunsten des Sitagliptin-Arms im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung (-1,7 kg, 95%-KI [-2,5; -0,5], p<0,05).


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"

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hong et al., 2012</td>
<td>- Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- Schwere unerwünschte Ereignisse</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>- Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienbene</th>
<th>Verblindung Endpunkterheber</th>
<th>Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips</th>
<th>Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung</th>
<th>Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte</th>
<th>Verzerrungspotenzial Endpunkt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hong et al., 2012</td>
<td>Gering für eine praxisnahe, offene Studie*</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
<td>nein</td>
<td>Gering für eine praxisnahe, offene Studie*</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*


**Sitagliptin (Januvia®, Xeljiva®)**
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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Sonstige unerwünschte Ereignisse</th>
<th>Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin</th>
<th>Insulinintensivierung (Dosissteigerung)</th>
<th>Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin vs. Insulinintensivierung (Insulindosissteigerung)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>n (%)</td>
<td>n (%)</td>
<td>n (%)</td>
<td>Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**Unerwünschte Ereignisse gesamt**

| Hong et al. | 24 Wochen | 70 | 21 (30,0%) | 70 | 23 (32,9%) | 0,91 [0,56; 1,49] | 0,72 |

**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**

| Hong et al. | 24 Wochen | 70 | 3 (4,3%) | 70 | 4 (5,7%) | 0,75 [0,17; 3,23] | 1,00 |

**Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis**

| Hong et al. | 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**

---

*Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)*

Seite 51 von 115
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.


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 therapeutisch 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).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien</th>
<th>Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin</th>
<th>Intensivierung der Insulintherapie (Dosissteigerung)</th>
<th>Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin vs. Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigender Blutzuckermessung &lt;72 mg/dl (&lt;4,0 mmol/l)</td>
<td>8,2</td>
<td>17,5</td>
<td>0,47 [k. A.; k. A.] &lt;0,05</td>
</tr>
<tr>
<td>Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigender Blutzuckermessung &lt;54 mg/dl (&lt;3,0 mmol/l)</td>
<td>1,6</td>
<td>4,8</td>
<td>0,33 [k. A.; k. A.] &lt;0,05</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien</th>
<th>Ereignisse pro Patientenjahr</th>
<th>Ereignisse pro Patientenjahr</th>
<th>Relative Ereignisrate(^c) [95 %-KI]</th>
<th>p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigender Blutzuckermessung &lt;72 mg/dl (&lt;4,0 mmol/l)</td>
<td>7,02</td>
<td>14,29</td>
<td>0,49 [k. A.; k. A.] &lt;0,01</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigender Blutzuckermessung &lt;54 mg/dl (&lt;3,0 mmol/l)</td>
<td>0,88</td>
<td>2,81</td>
<td>0,31 [k. A.; k. A.] &lt;0,01</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Veränderung des Körpergewichts(^a)</th>
<th>Gesamt N</th>
<th>Mittelwert (SD)</th>
<th>Gesamt N</th>
<th>Mittelwert (SD)</th>
<th>Mittelwertdifferenz [95 %-KI]</th>
<th>p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Veränderung zum Ausgangswert in Kilogramm</td>
<td>61</td>
<td>-0,7 [-1,4; -0,1]</td>
<td>63</td>
<td>1,1 [0,2; 1,8]</td>
<td>-1,7 [-2,5; -0,5] &lt;0,05</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Sonstige unerwünschte Ereignisse(^b)</th>
<th>Gesamt N</th>
<th>Patienten mit Ereignissen (%)</th>
<th>Gesamt N</th>
<th>Patienten mit Ereignissen (%)</th>
<th>Relative Risiko(^c) [95 %-KI]</th>
<th>p-Wert</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Unerwünschte Ereignisse gesamt</td>
<td>70</td>
<td>21 (30%)</td>
<td>70</td>
<td>23 (32,9%)</td>
<td>0,91 [0,56; 1,49]</td>
<td>0,72</td>
</tr>
<tr>
<td>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</td>
<td>70</td>
<td>3 (4,3%)</td>
<td>70</td>
<td>4 (5,7%)</td>
<td>0,75 [0,17; 3,23]</td>
<td>1,00</td>
</tr>
<tr>
<td>Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis</td>
<td>70</td>
<td>6 (8,6%)</td>
<td>70</td>
<td>6 (8,6%)</td>
<td>1,00 [0,34; 2,95]</td>
<td>1,00</td>
</tr>
</tbody>
</table>

\(^a\): 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 Effektmäße wurden vom korrespondierenden Autor nicht zur Verfügung gestellt; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung.

---

**Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)**
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 Insulindosissteigerung-Arm eine signifikant bessere Verträglichkeit in Bezug auf Unterkummerungen bei signifikant besserer Blutzuckerkontrolle (HBA1c -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 Insulindosissteigerung-Arm eine signifikant bessere Verträglichkeit in Bezug auf Unterkummerungen bei signifikant besserer Blutzuckerkontrolle (HBA1c -0,42%, 95%-KI [-0,91%; -0,11%], p<0,05).

Veränderung des Körpergewichts

In der insgesamt prä-adipösen Studienpopulation (BMI>25 kg/m²) 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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>&lt;Mortalität&gt;</th>
<th>&lt;Gesundheitsbezogene Lebensqualität&gt;</th>
<th>&lt;Endpunkt&gt;</th>
<th>&lt;Endpunkt&gt;</th>
<th>&lt;Endpunkt&gt;</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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.

<table>
<thead>
<tr>
<th>Anzahl Studien</th>
<th>Referenzen</th>
<th>Intervention</th>
<th>&lt;Vergleichs-therapie 1&gt;</th>
<th>&lt;Vergleichs-therapie 2&gt;</th>
<th>&lt;Vergleichs-therapie 3&gt;</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>&lt;Studie 2&gt;</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>&lt;Studie 3&gt;</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
</tr>
<tr>
<td>1</td>
<td>&lt;Studie 4&gt;</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
<td>●</td>
</tr>
<tr>
<td>etc.</td>
<td>etc.</td>
<td>etc.</td>
<td>etc.</td>
<td>etc.</td>
<td>etc.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 <Endpunkt xxx>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verzerrungspotenzial auf Studienbasis</th>
<th>Verblindung Endpunkterheber</th>
<th>Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips</th>
<th>Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung</th>
<th>Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte</th>
<th>Verzerrungspotenzial Endpunkt</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>&lt;hoch / niedrig&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein&gt;</td>
<td>&lt;hoch / niedrig&gt;</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

tfällt

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 <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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.

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 Unternehmens
- 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.

Sitagliptin (Januvia®, Xellevia®)
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Zeitliche Parallelität der Gruppen</th>
<th>Vergleichbarkeit von Gruppen bezüglich adäquater Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren</th>
<th>Verblindung</th>
<th>Patient</th>
<th>Behandler</th>
<th>Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung</th>
<th>Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein / unklar&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein&gt;</td>
<td>&lt;ja / nein&gt;</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 <Endpunkt xxx>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Verblindung</th>
<th>Endpunkterheber</th>
<th>Adequate Umsetzung des ITT-Prinzips</th>
<th>Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung</th>
<th>Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td>ja / nein / unklar</td>
<td>ja / nein / unklar</td>
<td>ja / nein / unklar</td>
<td>ja / nein / unklar</td>
<td>ja / nein</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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.

4.3.2.3.2 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>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Operationalisierung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>&lt;Studie 1&gt;</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

entfällt

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

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

entfällt

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

entfällt

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise
Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.
Datenquellen

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


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 Dossiervorlage 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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Mortalität</th>
<th>Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Gesamterstehlichkeit</td>
<td>k. A.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Morbidität</th>
<th>Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Schwere kardiovaskuläre Ereignisse</td>
<td>k. A.</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien</th>
<th>Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert</td>
<td>beträchtlich</td>
</tr>
<tr>
<td>8,2% vs 17,5% der Patienten</td>
<td>RR 0,47 [k. A.; k. A.]</td>
</tr>
<tr>
<td>RR 0,47 [k. A.; k. A.]</td>
<td>p &lt; 0,05</td>
</tr>
<tr>
<td>7,02 vs. 14,29 Ereignisse pro Personenjahr</td>
<td>IRR 0,49 [k. A.; k. A.]</td>
</tr>
<tr>
<td>IRR 0,49 [k. A.; k. A.]</td>
<td>p &lt; 0,01</td>
</tr>
</tbody>
</table>

| Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert | erheblich | Hinweis |
| 1,6% vs 4,8% der Patienten | RR 0,33 [k. A.; k. A.] | ("weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen") |
| RR 0,33 [k. A.; k. A.] | p < 0,05 | ("weitgehende Vermeidung schwerer insulindosissteigerungsbedingter Hypoglykämien") |
| 0,88 vs. 2,81 Ereignisse pro Personenjahr | IRR 0,31 [k. A.; k. A.] |
| IRR 0,31 [k. A.; k. A.] | p < 0,01 |

<table>
<thead>
<tr>
<th>Veränderung des Körpergewichts</th>
<th>Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Veränderung zum Ausgangswert in Kilogramm</td>
<td>gering</td>
</tr>
<tr>
<td>-0,7 vs. 1,1 Mittelwert-Differenz</td>
<td>[−2,5; −0,5]</td>
</tr>
<tr>
<td>−0,7 vs. 1,1 Mittelwert-Differenz</td>
<td>p &lt; 0,05</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Sonstige unerwünschte Ereignisse</th>
<th>Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Unerwünschte Ereignisse gesamt</td>
<td>Kein Zusatznutzen</td>
</tr>
<tr>
<td>30,0% vs. 32,9%</td>
<td>RR 0,91 [0,56; 1,49]</td>
</tr>
<tr>
<td>RR 0,91 [0,56; 1,49]</td>
<td>p = 0,716</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</th>
<th>Kein Zusatznutzen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>4,3% vs. 5,7%</td>
<td>RR 0,75 [0,17; 3,23]</td>
</tr>
<tr>
<td>RR 0,75 [0,17; 3,23]</td>
<td>p = 1,000</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis</th>
<th>Kein Zusatznutzen</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>8,6% vs. 8,6%</td>
<td>RR 1,00 [0,34; 2,95]</td>
</tr>
<tr>
<td>RR 1,00 [0,34; 2,95]</td>
<td>p = 1,000</td>
</tr>
</tbody>
</table>


Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)
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 hypoglykämischem Ereignissen (Matthaei et al., 2009).

- Symptomatische bestätigten hypoglykämischen 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 symptomatischer Hypoglykämien hervorgerufen durch die zweckmäßige Vergleichstherapie.


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 iatrogener 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.


- 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 iatrogener 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.

Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)
Veränderung des Körpergewichts


- In der prä-adipösen Studienpopulation (BMI > 25 kg/m²) zeigt sich eine signifikante Körpergewichtsabnahme zugunsten des Sitagliptin-Arms 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.


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:


- 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


<table>
<thead>
<tr>
<th>Bezeichnung der Patientengruppen</th>
<th>Ausmaß des Zusatznutzens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Sitagliptin zusätzlich zu Insulin (mit oder ohne Metformin)</td>
<td>beträchtlich</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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


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


entfällt


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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Bezeichnung der Patientengruppen</th>
<th>Ausmaß des Zusatznutzens</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

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 Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006\(^{16}\)) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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


---

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.


4.7 Referenzliste

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


Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)


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:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Datenbankname</th>
<th>EMBASE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Suchoberfläche</td>
<td>Ovid</td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>08.12.2010</td>
</tr>
<tr>
<td>Zeitsegment</td>
<td>1980 to 2010 week 50</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchfilter</td>
<td>Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle17] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

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

**Datenbankname**: Cochrane

**Suchoberfläche**: Cochrane Library

**Datum der Suche**: 01.02.2013

**Zeitsegment**: keine Einschränkungen

**Suchfilter**: keine Filter verwendet

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Suchbegriff</th>
<th>Ergebnisse</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1</td>
<td>DIABETES MELLITUS:ti,ab,kw</td>
<td>15662</td>
</tr>
<tr>
<td>2</td>
<td>MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees</td>
<td>7390</td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>diabet* or niddm or t2dm:ti,ab,kw</td>
<td>24804</td>
</tr>
<tr>
<td>4</td>
<td>#1 or #2 or #3</td>
<td>24804</td>
</tr>
<tr>
<td>5</td>
<td>Sitagliptin:ti,ab,kw</td>
<td>95</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>#4 and #5</td>
<td>88</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 E
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

**Datenbankname**  
EMBASE (EM74)

**Suchoberfläche**  
DIMDI

**Datum der Suche**  
25.02.2013

**Zeitsegment**  
1974 to 2013 February 01

**Suchfilter**  
Filter für randomisierte kontrollierte Studien modifiziert nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

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

Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)
**Datenbankname**  MEDLINE (ME66)  

**Suchoberfläche**  DIMDI  

**Datum der Suche**  25.02.2013  

**Zeitsegment**  1966 to 2013 February 01  

**Suchfilter**  Filter für randomisierte kontrollierte Studien modifiziert nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienregister</th>
<th>clinicaltrials.gov</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Internetadresse</td>
<td><a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a></td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>08.12.2010</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchstrategie</td>
<td>(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND (&quot;Phase II&quot; OR &quot;Phase III&quot; OR &quot;Phase IV&quot;) [PHASE]</td>
</tr>
<tr>
<td>Treffer</td>
<td>23</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Die nachfolgend dargelegten Suchstrategien wurden für den Abschnitt 4.3.1.1.3 durchgeführt:

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienregister</th>
<th>clinicaltrials.gov</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Internetadresse</td>
<td><a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a></td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>01.02.2013</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchstrategie</td>
<td>(Sitagliptin OR Januvia OR MK0431) [ALL-FIELDS] AND (&quot;Phase 2&quot; OR &quot;Phase 3&quot; OR &quot;Phase 4&quot;) [PHASE]</td>
</tr>
<tr>
<td>Treffer</td>
<td>190</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studienregister</th>
<th>International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der WHO</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Internetadresse</td>
<td><a href="http://www.apps.who.int/trialsearch/">http://www.apps.who.int/trialsearch/</a></td>
</tr>
<tr>
<td>Datum der Suche</td>
<td>01.02.2013</td>
</tr>
<tr>
<td>Suchstrategie</td>
<td>Sitagliptin OR Januvia OR MK0431 [Intervention] AND “Diabetes” [Condition] AND “All” [Recruitment Status]</td>
</tr>
<tr>
<td>Treffer</td>
<td>369</td>
</tr>
</tbody>
</table>
### 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.*

<table>
<thead>
<tr>
<th>Publikation</th>
<th>Ausschlussgrund</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Aschner, P., J. Chan, et al. (2012). &quot;Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial.&quot; Lancet.</td>
<td>nicht E1</td>
</tr>
<tr>
<td>Aschner, P., M. S. Kipnes, et al. (2006). &quot;Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control</td>
<td>nicht E1</td>
</tr>
</tbody>
</table>


<table>
<thead>
<tr>
<th>Author(s)</th>
<th>Title and Details</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Dossi</td>
<td>Dossi zur Nutzenbewertung – Modul 4 E</td>
</tr>
</tbody>
</table>

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

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Author(s)</th>
<th>Title and Details</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ho Yoon, K., H. Steinberg, et al.</td>
<td>(2012). &quot;Efficacy and Safety of Initial Combination Therapy with Sitagliptin and Pioglitazone in Patients with Type 2 Diabetes: a 54-Week Study.&quot; Diabetes, obesity &amp; metabolism.</td>
</tr>
<tr>
<td>Krobot, K. J., S. Allen Ferrante, et al.</td>
<td>(2012). &quot;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.&quot; Current medical research and opinion.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
administration of sitagliptin and metformin in healthy adult subjects: a randomized, open-label, crossover study." Clinical drug investigation 30(12): 855-866.


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-
<table>
<thead>
<tr>
<th>Reference</th>
<th>Eignung</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Rosenstock, J., N. Aggarwal, et al. (2012). &quot;Dose-Ranging Effects of Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, as Add-On to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes.&quot; Diabetes care.</td>
<td>nicht E1</td>
</tr>
<tr>
<td>Author(s)</td>
<td>Title and Details</td>
</tr>
<tr>
<td>-----------</td>
<td>------------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Control in Chinese Patients with Type 2 Diabetes." Journal of diabetes.

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)</th>
<th>gesponserte Studie(^b) (ja/nein)</th>
<th>Studie Dritter (ja/nein)</th>
<th>Studienbericht (ja/nein [Zitat])</th>
<th>Registereintrag(^c) (ja/nein [Zitat])</th>
<th>Publikation (ja/nein [Zitat])</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

placebokontrolliert

aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Studie</th>
<th>Studienkategorie</th>
<th>Verfügbare Datenquellen*</th>
<th>Publikation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)</td>
<td>gesponserte Studie(^b) (ja/nein)</td>
<td>Studie Dritter (ja/nein)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Placebokontrolliert</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>P260</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
</tr>
<tr>
<td>P254</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>nein</td>
</tr>
<tr>
<td>Novo Nordisk</td>
<td>nein</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
</tr>
<tr>
<td>Emory University</td>
<td>nein</td>
<td>ja</td>
<td>ja</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

* a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.
* b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.
* c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
Anhang 4-F: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-37 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;

<table>
<thead>
<tr>
<th>Item²</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>-</td>
<td>Studienziel</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>2 b</td>
<td>Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen</td>
<td>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</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Primäres Studienziel war:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• die Veränderung des HbA1c zwischen Studienbeginn und Studienende nach 24 Wochen</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Sekundäre Studienziele waren:</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• die Anzahl der Patienten mit einem HbA1c ≤7% ohne hypoglykämische Ereignisse</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• die Veränderung des Körpergewichts und des Bauchumfangs</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• die Veränderung der Insulindosis nach 24 Wochen gegenüber Studienbeginn</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• die Veränderung der C-Peptid Konzentration im Plasma</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Sicherheit und Verträglichkeit</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• Anzahl unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAE)</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• Anzahl hypoglykämischer Ereignisse (bestätigter Blutzuckerwert &lt;4 mmol/l; &lt;72 mg/dl) und schwerwiegender hypoglykämische Ereignisse (bestätigter Blutzuckerwert &lt;3 mmol/l; &lt;54 mg/dl) und Fremdhilfe</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>• Änderungen des Blutdruck, Leber- oder Nierenfunktion</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Eine Studienhypothese war in der Publikation nicht formuliert</td>
</tr>
<tr>
<td>-</td>
<td>Methoden</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Studiendesign</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>3</td>
<td>Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis</td>
<td>Randomisierte offene, Studie mit einer aktiv-kontrollierten Behandlungsphase und Parallelgruppen дизайн</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>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)</td>
</tr>
<tr>
<td>3b</td>
<td>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</td>
<td>Die Publikation enthält keine Aussagen zu relevanten Änderungen der Studienmethodik nach Studienbeginn</td>
</tr>
<tr>
<td>Item</td>
<td>Charakteristikum</td>
<td>Studieninformation</td>
</tr>
<tr>
<td>------</td>
<td>------------------</td>
<td>--------------------</td>
</tr>
</tbody>
</table>
| 4    | Probanden / Patienten | Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die den nachfolgend aufgeführten Kriterien entsprachen, wurden für die Studienteilnahme rekrutiert bzw. von der Teilnahme ausgeschlossen:  
**Einschlusskriterien**  
- unzureichend eingestelltem Blutzucker  
- Alter 30 – 70 Jahre  
- HbA1c 7,5% - 11%  
- Nüchternblutzucker im Plasma (FPG): <15 mmol/l (<270 mg/dl)  
- Body Mass Index (BMI): 18 – 35 kg/m²  
- Insulinbehandlung (Dosierung mindestens 10 U/Tag) über einen Zeitraums von mindestens 3 Monaten vor Studieneinschluss  
- Insulinbehandlung von mindestens 4 Wochen vor Studieneinschluss  
- Frauen im gebärfähigen Alter mit medizinisch ausreichender Empfängnisverhütung  
** Ausschlusskriterien**  
- Typ 1 Diabetes mellitus  
- Schwangerschafts-Diabetes oder Diabeteserkrankung sekundärer Ursache  
- Begleitmedikation mit Auswirkung auf den Blutzuckerspiegel, außer antihyperglykämische Medikation (z.B. Glucokortikoide)  
- Schwere Störung der Nierenfunktion (Kreatinin Clearance < 50 ml/min)  
- Erhöhte Laborwerte (>100) für ALT oder AST. |
| 4a   | Ein-/ Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung  
Die Studie wurde in einem Studienzentren in Korea durchgeführt  
Angaben zum Studienzeitraum sind nicht bekannt |
| 4b   | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Design der Studie  
Das Design der Studie war monozentrisch, offen und randomisiert mit einer Insulin-Kontrollgruppe und einem aktiv kontrollierten Behandlungsarm  
**Run-in Phase und Studiendauer**  
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  
**Dosierung und Anwendung von Sitagliptin und Insulin**  
Patienten im Behandlungsarm mit ansteigender Insulin-Dosis wurden angewiesen, die Insuling dosage im Verlauf der Studie in Schritten von ≥ 10% (zu einem beliebigen Zeitpunkt und erneut zum Studienvisit nach 12 Wochen) zu erhöhen, falls der HbA1c nicht innerhalb des Zielwertes (≤
<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>7,0% war.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Patienten in beiden Behandlungszuständen konnten zusätzlich die Insulindosis in Schritten von 2 U pro Woche anpassen, in Abhängigkeit vom gemessenen Blutzucker.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Die Insulin-Dosis wurde im Sitagliptin Behandlungszustand nicht verändert.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Die Dosis oraler antihyperglykämischer Medikamente wurde im Verlauf der Studie nicht verändert.</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td></td>
<td>Bei Auftreten von sich wiederholenden hypoglykämischen Ereignissen konnten die Insulin-Dosis von den Prüfarzten reduziert werden.</td>
</tr>
<tr>
<td>6</td>
<td>Zielkriterien</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
| 6a   | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | Primäres Wirksamkeits-Zielkriterium  
- die Veränderung des HbA1c Wertes bei Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn |
|      |                  | Sekundäre Wirksamkeits-Zielkriterien  
- der Anteil Patienten mit einem HbA1c ≤ 7,0% ohne begleitende hypoglykämische Ereignisse,  
- der Anteil Patienten mit angepasster Insulindosis,  
- die Veränderung des C-Peptid Spiegels  
- die Veränderung des Körpergewichts und des Bauchumfangs |
|      |                  | Sicherheit und Verträglichkeit  
- Anzahl unerwünschter Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse,  
- Anzahl hypoglykämische Ereignisse und schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse,  
- Veränderung des Blutdrucks, der Leber- und Nierenfunktion. |
<p>| 6b   | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Die Publikation enthält keine Aussagen zu relevanten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn |
| 7    | Fallzahl         |                      |
| 7a   | 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 α=5% und β=80% |
|      |                  | Die Publikation enthält keine weiteren Angaben zur Bestimmung der Fallzahl |
| 7b   | 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 |</p>
<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>8</td>
<td>Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge</td>
<td>Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Publikation enthält keine Angaben zu Methode der Generierung der zufälligen Zuteilung</td>
</tr>
<tr>
<td>8a</td>
<td>Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung</td>
<td>Keine</td>
</tr>
<tr>
<td>8b</td>
<td>Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)</td>
<td>Keine</td>
</tr>
<tr>
<td>9</td>
<td>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</td>
<td>Die Publikation enthält keine Angaben zur Randomisierung, der Geheimhaltung der Behandlungsfolge sowie der Zuteilung der Studienmedikation</td>
</tr>
<tr>
<td>10</td>
<td>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?</td>
<td>Die Publikation enthält keine Angaben zur Randomisierung, der Durchführung der Zuteilung und Aufnahme der Patienten in die Studie</td>
</tr>
<tr>
<td>11</td>
<td>Verblindung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>11a</td>
<td>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?</td>
<td>Da es sich um eine offene Studie handelt, gibt es keine Angaben zur Umsetzung einer Verblindung.</td>
</tr>
<tr>
<td>11b</td>
<td>Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen</td>
<td>Die Publikation enthält keine Angaben zur Ähnlichkeit von Interventionen</td>
</tr>
<tr>
<td>12</td>
<td>Statistische Methoden</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>12a</td>
<td>Statistische Methoden zur Bewertung der primären</td>
<td>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als eine HbA1c Reduktion zwischen Studienbeginn und zum Studienende nach 24 Wochen. Der Anteil</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)*
<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td></td>
<td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td>
<td>Keine hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**- Resultate**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>13</td>
<td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td>
</tr>
</tbody>
</table>

**13a Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden**

**Insulin + Sitagliptin**

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

**Insulin**

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

<table>
<thead>
<tr>
<th>Item</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
</table>
| 13b   | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | **Insulin + Sitagliptin**

9 randomisierte Patienten wurde in der FAS Analyse des primären Endpunkts HbA1c nicht berücksichtigt, davon:

3 lost to follow-up
2 schwere hypoglykämische Ereignisse
5 wegen sonstigen unerwünschten Ereignissen
### Insulin
7 randomisierte Patienten wurden in der FAS Analyse des primären Endpunkts HbA1c nicht berücksichtigt, davon:
- 1 lost to follow-up
- 4 schwere hypoglykämische Ereignisse
- 2 wegen einem hohen Nüchternglukosewert

<table>
<thead>
<tr>
<th>Item*</th>
<th>Charakteristikum</th>
<th>Studieninformation</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>14</td>
<td>Aufnahme / Rekrutierung</td>
<td>Dauer der randomisierten Studienphase: 24 Wochen</td>
</tr>
<tr>
<td>14a</td>
<td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>14b</td>
<td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td>
<td>Die Publikation enthält keine Angaben zur Beendigung der Studie</td>
</tr>
</tbody>
</table>

*a: nach CONSORT 2010.

**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**

<table>
<thead>
<tr>
<th>Genaue Benennung der Quelle</th>
<th>Kürzel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hong ES, Khang AR, Yoon JW et al. 2012; wird in Modul 5 übermittelt</td>
<td>Hong et al.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
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. |

2. **für nicht randomisierte Studien:**

   **Zeitliche Parallelität der Gruppen**
☐ ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

____________

2. für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☒ nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

____________

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:


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 verblenden, 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:


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.


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 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):


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.

Für eine praxisnahe, offene Studie niedrig:

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

B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse pro Endpunkt


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.

☑ clan: 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

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...

☐ 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):


☑ niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktbereichenden 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


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

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 Nichtunterlegenheitstudien 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. Nichtberücksichtigsanteil 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 evaluiierenden 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 Körpergewiches 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.
Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 E  
Stand: 26.03.2013

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

☐ 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):


☒ 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


2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Dossier zur Nutzenbewertung – Modul 4 E
Stand: 26.03.2013
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

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


3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

☐ ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
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):


☐ 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.