

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

*Sitagliptin/Metformin (Janumet<sup>®</sup>, Velmetia<sup>®</sup>)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

**Modul 1-4**

Ergänzung  
zu den am 26.03.2013  
eingereichten Dossierunterlagen

Stand: 03.05.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Modul 1-4</b> .....	<b>3</b>
Verweise auf Modul 5 .....	3
Korrigendum Stand der Information zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	14
<b>Modul 2</b> .....	<b>15</b>
Abschnitt 2.2.3. Zulassungsstatus international .....	15
<b>Modul 3</b> .....	<b>20</b>
Abschnitt 3.3.4. Tabellenummerierung .....	20
<b>Modul 4 A</b> .....	<b>21</b>
Abschnitt 4.3.1.3.1. Ergebniszusammenfassung .....	21
Abschnitt 4.3.1.3.1.4. Korrigendum Tabelle 4-26 Veränderung des Körpergewichts .....	21
Anhang 4-E. Liste der laufenden Studien.....	22
<b>Modul 4B</b> .....	<b>24</b>
Abschnitt 4.2.3.2. Korrigendum Stand der bibliografischen Recherche .....	24
Abschnitt 4.3.1. Leertabellenbestätigung .....	24
Abschnitt 4.3.2. Leertabellenbestätigung .....	25
Abschnitt 4.2.5.4. Begründung auf den Verzicht von Sensitivitätsanalysen.....	28
Anhang 4-D. Leertabellenbestätigung.....	28
Modul 4B, Anhang 4-D– Seite 111 .....	28
<b>Modul 4C</b> .....	<b>30</b>
Anhang 4-D. Leertabellenbestätigung.....	30
Anhang 4-E. Liste der laufenden Studien.....	30

**Modul 1-4****Verweise auf Modul 5****G-BA Prüfvermerk**

*Reichen Sie gegebenenfalls die an dieser Stelle (sowie ggf. aufgrund weiterer Verweise auf Modul 5 an anderen Stellen im Dossier) fehlenden Angaben unter Angabe der entsprechenden Stelle(n) nach.*

**Ergänzung MSD**

Modul 1 – Seite 47

Modul 3A – Seite 29

Modul 4A – Seiten 19, 41 und 142

An den o. g. Stellen wird auf eine unpublizierte systematische Übersichtsarbeit in Modul 5 verwiesen, welche die Evidenzlage zur absoluten kardiovaskulären Sicherheit von Sulfonylharnstoffen (alleine oder in Kombination mit Metformin) bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus im Vergleich zu Placebo, Diät oder Bewegung nach den Kriterien der Centre for Reviews and Dissemination's Guidance for Undertaking Reviews in Health Care ([http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic\\_Reviews.pdf](http://www.york.ac.uk/inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf)) sowie des Cochrane Handbuchs ([www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)) untersucht.

**Methoden und Ergebnisse:**

Eingeschlossen wurden randomisierte Studien (publiziert und unpubliziert) mit einer Mindeststudiendauer von einem Jahr ohne Sprach- oder Zeitbeschränkung.

- Medline: 1946 bis März (Woche 4) 2012 (OvidSP)
- Medline In-Process Citations & Daily Update bis 4. April 2012 (OvidSP)
- Embase: 1980 bis 13. Kalenderwoche 2012 (OvidSP)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) Cochrane Library Issue 3: 2012 (Wiley)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Cochrane Library Issue 3: 2012 (Wiley)
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) Cochrane Library Issue 1: 2012 (Wiley)
- Health Technology Assessment Database (HTA) Cochrane Library Issue 1: 2012 (Wiley)
- NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) Cochrane Library Issue 1: 2012 (Wiley)
- NIH ClinicalTrials.gov bis 5. April 2012 (Internet)
- Current Controlled Trials bis 4. April 2012 (Internet)

- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) bis 4. April 2012 (Internet) <http://www.who.int/ictrp/en/>

Das nachfolgende Diagramm weist 6412 Treffer aus. Nach Eliminieren von Dubletten (n=822) und Abstracts (n=5567) erschienen 33 Volltexte potenziell relevant. Aus den im Diagramm genannten Gründen wurden n=29 Volltexte eliminiert.

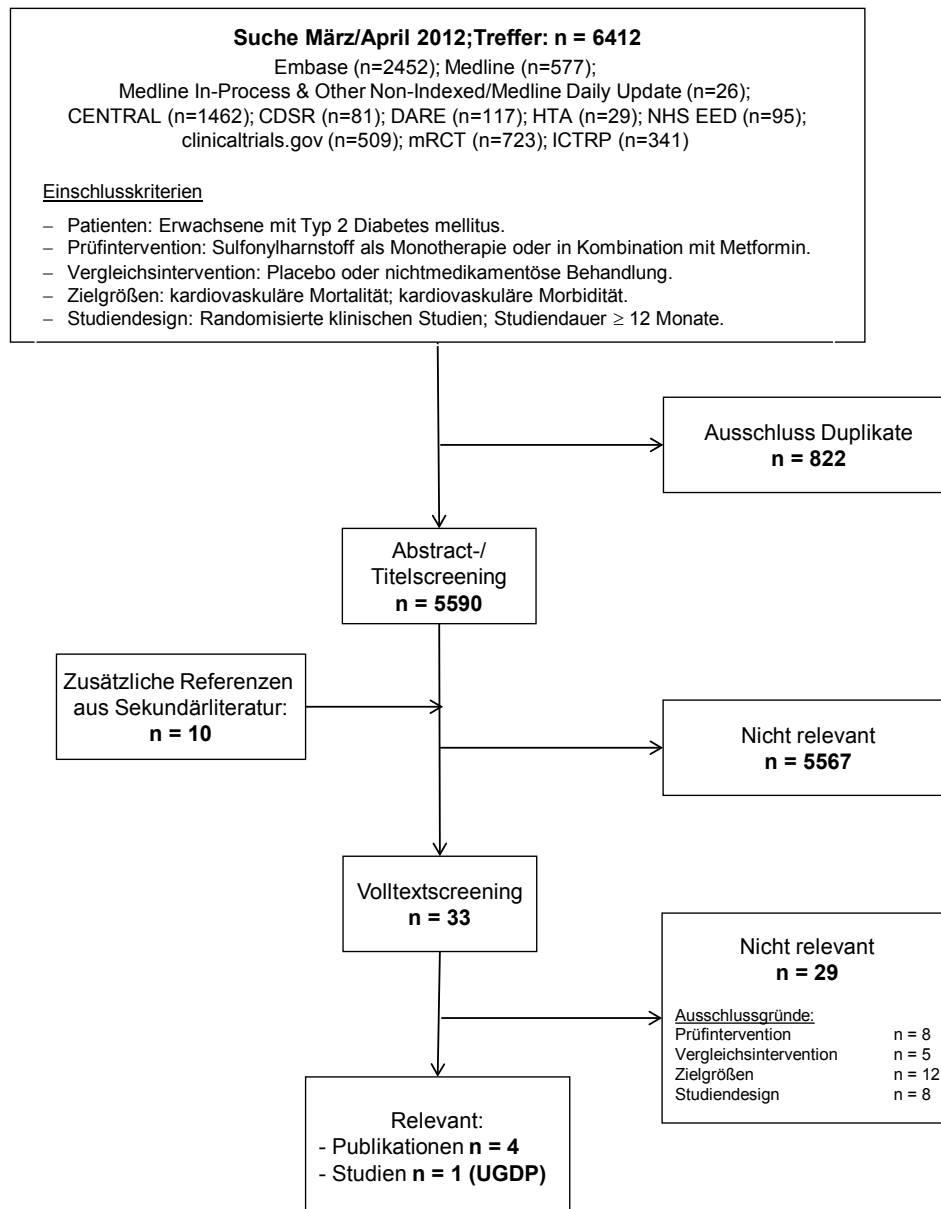


Abbildung: Randomisierte Studien zur absoluten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität von Sulfonylharnstoff bzw. Metformin plus Sulfonylharnstoff - Flussdiagramm der systematischen Recherche in Literaturdatenbanken und Studienregister

Alle vier verbleibenden Publikationen beziehen sich auf die University Group Diabetes Program (UGDP) Studie (Meinert et al., 1970), In dieser Studie reichten nur 409 Patienten aus, um eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo nachzuweisen (10 vs. 0 Ereignisse, Peto-OR=7.8, 95%-KI 2.2-27.2, p=0.001, number-needed-to-harm (NNH)=21 über 5-8 Jahre). Dieses Schadenssignal wurde weder für Tolbutamid noch für andere Sulfonylharnstoffe je konfirmatorisch widerlegt.

### **Ergänzung MSD**

Modul 3A – Seite 56 und 57

Modul 3B – Seite 34 und 35

Modul 3C – Seite 34

An den o. g. Stellen wird auf die Dokumentation der Kostenermittlung für Blutzuckermessgeräte, Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Insulinpens und Pen-Nadeln in Modul 5 verwiesen.

### **Methoden und Ergebnisse:**

Für die Ermittlung der Kosten wurden alle im Februar 2013 in der Lauer Taxe gelisteten Blutzuckermessgeräte selektiert und in Modul 5 hinterlegt. Für Blutzuckermessgeräte sieht diese Liste exemplarisch wie folgt aus:







Table with columns: Product Name, Manufacturer, Country, Status, Reference Number, etc. Contains a comprehensive list of pharmaceutical products and their associated data.

Für die Berechnung des Durchschnittspreises wurden sodann alle relevanten Treffer ebenfalls in Modul 5 hinterlegt. Für Blutzuckermessgeräte sieht diese zweite Liste exemplarisch wie folgt aus:





Table with columns for application number, date, name, category, status, and various numerical values. The table lists numerous applications, including those for 'WELLON CALLA', 'FORA DIBDA', 'GLUCOFAST', and 'ACCUCHEK'. It includes details like 'GHOse-Testzwe...', '1. VMDAC', '1. ST', and various 'F' and 'P' codes.

Durchschnittlicher Preis pro Einheit 4,73 €

In Modul 5 wurden die Recherche für Blutzuckermessgeräte, Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Insulinpens und Pen-Nadeln abschließend mit Hilfe von Flussdiagrammen transparent dargestellt.

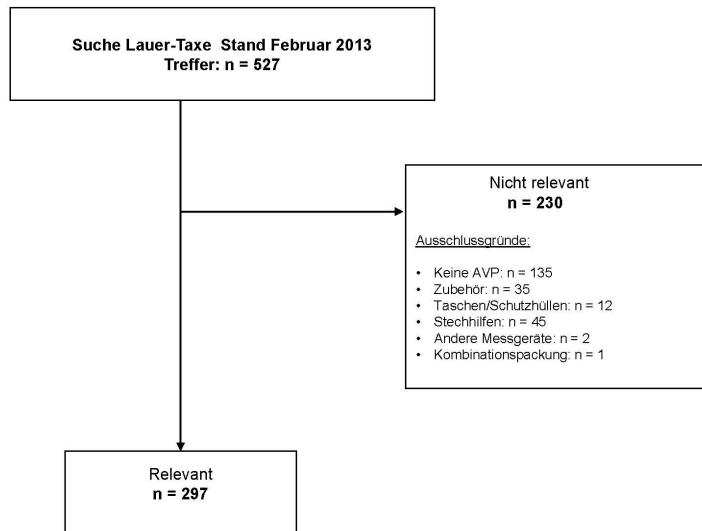


Abbildung: Dokumentation des Selektionsprozesses von in der Lauer Taxe gelisteten Blutzuckermessgeräten für die Berechnung des Durchschnittspreises

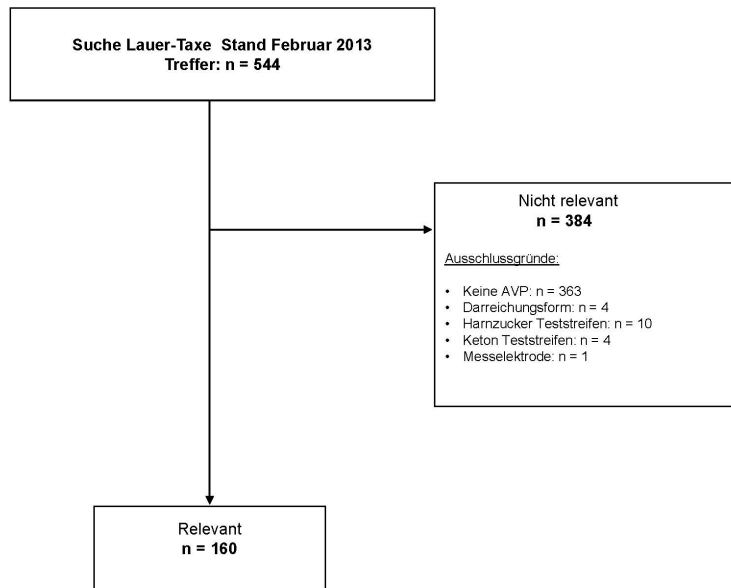


Abbildung: Dokumentation des Selektionsprozesses von in der Lauer Taxe gelisteten Blutzuckerteststreifen für die Berechnung des Durchschnittspreises

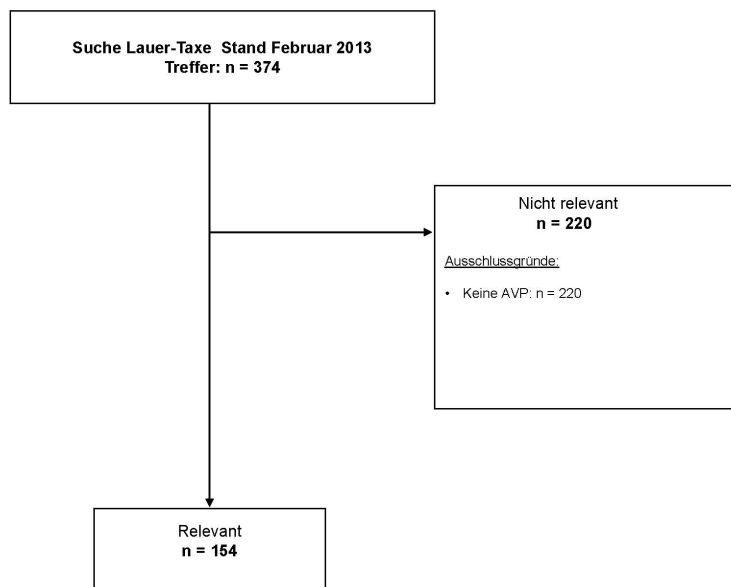


Abbildung: Dokumentation des Selektionsprozesses von in der Lauer Taxe gelisteten Lanzetten für die Berechnung des Durchschnittspreises

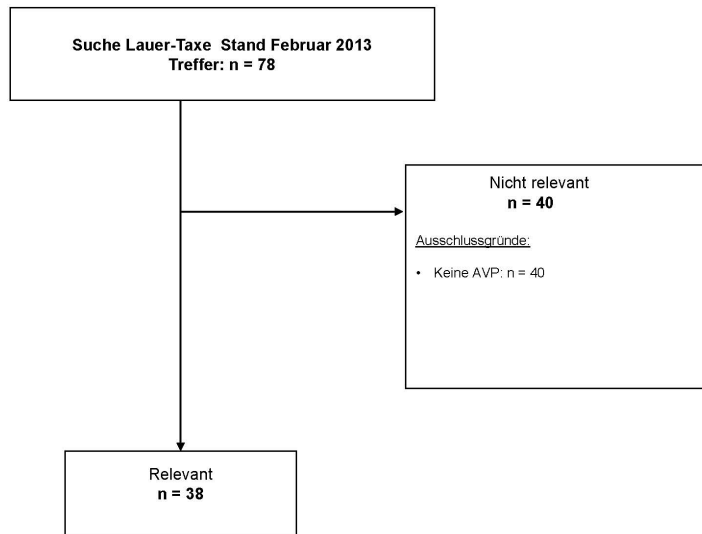


Abbildung: Dokumentation des Selektionsprozesses von in der Lauer Taxe gelisteten Insulinen für die Berechnung des Durchschnittspreises

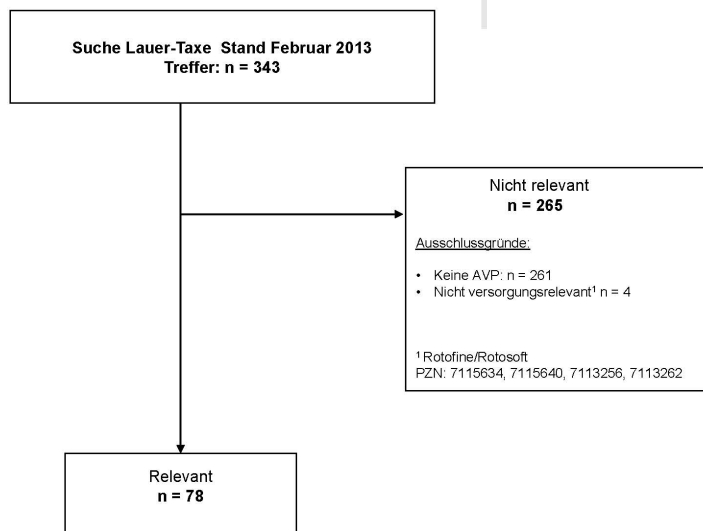


Abbildung: Dokumentation des Selektionsprozesses von in der Lauer Taxe gelisteten Pen-Nadeln und Kanülen für die Berechnung des Durchschnittspreises

## **Korrigendum Stand der Information zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

### **G-BA Prüfvermerk**

*4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers:*

*Der Stand der Information der Tabelle 4-2 (Modul 4 A, C) bzw. 4-3 (Modul 4 B) liegt mehr als 3 Monate zurück (01.11.2012).*

*4.3.2.1.1 A) Studien des pharmazeutischen Unternehmers:*

*Stand der Information der Tabelle 4-16 (01.11.2012) liegt mehr als 3 Monate zurück.*

### **Korrigendum MSD**

Modul 4A – Seite 61

Modul 4B – Seiten 27 und 46

Modul 4C – Seite 36

**Stand der Information in der Tabelle 4-2 (Modul 4 A, C) sowie in den Tabellen 4-3 und 4-16 (jeweils Modul 4 B) ist der 01. 02. 2013.**



**Modul 2**

**Abschnitt 2.2.3. Zulassungsstatus international**

**Ergänzung MSD**

Modul 2 – Seite 45

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Angola	<p>For patients with type 2 diabetes mellitus:</p> <p>Janumet is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone or those already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>Janumet is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea.</p> <p>Janumet is indicated as triple combination therapy with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR<math>\gamma</math>) agonist (i.e., a thiazolidinedione) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a PPAR<math>\gamma</math> agonist.</p> <p>Janumet is also indicated as add-on to insulin (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when stable dose of insulin and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.</p>	Not known	<p>A</p> <p>B</p> <p>C</p>
Australia	<p>JANUMET is indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control when diet and exercise do not provide adequate glycaemic control, when dual sitagliptin and metformin therapy is appropriate (i.e. high initial HbA1c levels and poor prospects of response to monotherapy).</p> <p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sitagliptin or metformin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p>	20-Apr-09	<p>A</p> <p>N/A</p>

China	<p>JANUMET is indicated as initial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus to improve glycemic control when diet and exercise do not provide adequate glycemic control.</p> <p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p>	23-Jul-12	A
Colombia	Complement of the diet and the exercise to improve the glycemic control in patients with diabetes mellitus type 2, which are not controlled adequately and continue in treatment with metformin or sitagliptin alone or in patients who already are being treated by a combination of sitagliptin and metformin.	22-Nov-07 03-Apr-09	A
Iceland	<p>For patients with type 2 diabetes mellitus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Janumet is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone or those already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</li> <li>- Janumet is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea.</li> <li>- Janumet is indicated as triple combination therapy with a peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR<math>\gamma</math>) agonist (i.e., a thiazolidinedione) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a PPAR<math>\gamma</math> agonist.</li> <li>- Janumet is also indicated as add-on to insulin (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when stable dose of insulin</li> </ul>	16-Jul-08	A  B  C

	and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.		
Macau	<p>JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus when treatment with both sitagliptin and metformin is appropriate.</p> <p><b>Important Limitations of Use</b> JANUMET should not be used in patients with type 1 diabetes or for the treatment of diabetic ketoacidosis, as it would not be effective in these settings.</p>	31-Aug-07	A,B
Montenegro	<p>For patients with type 2 diabetes mellitus:</p> <p>Janumet is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin alone or those already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.</p> <p>Janumet is indicated in combination with a sulphonylurea (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a sulphonylurea.</p> <p>Janumet is indicated as triple combination therapy with a PPAR<math>\gamma</math> agonist (i.e., a thiazolidinedione) as an adjunct to diet and exercise in patients inadequately controlled on their maximal tolerated dose of metformin and a PPAR<math>\gamma</math> agonist.</p> <p>Janumet is also indicated as add-on to insulin (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise to improve glycaemic control in patients when stable dosage of insulin and metformin alone do not provide adequate glycaemic control.</p>	15-Oct-12	A  B  C
Swaziland	JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve	Not known	A

	<p>glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus already being treated with sitagliptin and metformin given separately.</p> <p>JANUMET is also indicated in combination with a sulphonylurea (i.e., triple combination therapy) as an adjunct to diet and exercise in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with any two of the three agents: metformin, sitagliptin, or a sulphonylurea.</p>		B
Vietnam	JANUMET is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin or sitagliptin alone or in patients already being treated with the combination of sitagliptin and metformin.	22-Jun-12	A

a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.

**Modul 3****Abschnitt 3.3.4. Tabellenummerierung****G-BA Prüfvermerk**

*Modul 3 A, B, C - Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen*

*Aufgrund Änderung der Tabelle 3-7 der Dossier-Vorlage (s. Tabellen 3-15 (Modul 3A) bzw. 3-10 (3B, 3C)), fehlen teilweise die in der Tabelle zu machenden Angaben, sowie die unter dieser Tabelle auszuführende Begründung und sind jeweils nachzureichen.*

**Ergänzung MSD**

Die Tabelle 3-7 aus der Dossier-Vorlage ist in dem vorliegenden Dossier Tabelle 3-17 in Modul 3A bzw. Tabelle 3-14 in den Modulen 3B und 3C. Die in der Tabelle zu machenden Angaben sowie die unter dieser Tabelle auszuführende Begründung finden sich in Modul 3A nach Tabelle 3-18 und in den Modulen 3B und 3C nach Tabelle 3-15.



**Modul 4 A****Abschnitt 4.3.1.3.1. Ergebniszusammenfassung****G-BA Prüfvermerk**

Die zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse der Einzelstudien fehlt jeweils (an der vorgesehenen Stelle) und ist nachzureichen

**Ergänzung MSD**

Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1. – Seiten 75 bis 103

Die Ergebniszusammenfassungen der Einzelstudien finden sich

- zu Tabelle 4-15 nach Abbildung 4-3
- zu Tabelle 4-19 nach Abbildung 4-5
- zu Tabelle 4-23 vor Tabelle 4-23
- zu Tabelle 4-26 nach Abbildung 4-11
- zu Tabelle 4-29 auf Seite 99 und 100

**Abschnitt 4.3.1.3.1.4. Korrigendum Tabelle 4-26 Veränderung des Körpergewichts****Korrigendum MSD**

Die korrekte Tabelle 4-26 lautet:

Tabelle 4-26: Ergebnisse für "Veränderung des Körpergewichts" aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Veränderung des Körpergewichts (in Kilogramm)	Metformin + Sitagliptin			Metformin + Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>			Metformin + Sitagliptin vs. Metformin + Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	
	N <sup>b</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	N <sup>b</sup>	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	Mittelwert-differenz [95 %-KI]	p-Wert
<b>P024</b> 104 Wochen	253	88,3 (16,6)	86,7 (17,0)	261	90,2 (16,6)	91,0 (17,4)	-2,3 [-3,0;-1,6]	< 0,001
<b>P803</b> 30 Wochen	465	80,6 (15,2)	79,8 (15,5)	461	82,2 (16,8)	83,3 (17,1)	-2,0 [-2,3;-1,6]	< 0,001

a: P024: Glipizid; P803: Glimepirid  
b: P024 und P803: All Patients as Treated; Anzahl Patienten für die Werte zum Studienbeginn und zum Studienende vorlagen.  
c: adjustierte Werte (Least-Square mean) aus ANCOVA Model.  
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; KI: Konfidenzintervall; ANCOVA: Kovarianzanalyse

**Anhang 4-E. Liste der laufenden Studien****G-BA Prüfvermerk**

Es sind alle identifizierten Studien zu listen.

**Ergänzung MSD**

Modul 4A, Anhang 4-E – Seite 174:

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

Tabelle 4-55 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
P082	nein	ja	nein	nein	ja <a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a> NCT00790205	nein
<b>Aktivkontrolliert</b>						
<b>P136</b>	<b>nein</b>	<b>ja</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>ja</b> <a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a> <b>NCT01545388</b>	<b>nein</b>
<b>P403</b>	<b>nein</b>	<b>ja</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>ja</b> <a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a> <b>NCT01296412</b>	<b>nein</b>
<b>91-00</b>	<b>nein</b>	<b>ja</b>	<b>ja</b>	<b>nein</b>	<b>ja</b> <a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a> <b>NCT01336322</b>	<b>nein</b>
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoffe</b>						
<b>P202</b>	<b>nein</b>	<b>ja</b>	<b>nein</b>	<b>nein</b>	<b>ja</b> <a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a> <b>NCT00993187</b>	<b>nein</b>
NCT 00838903	nein	nein	ja	nein	ja <a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a> NCT 00838903	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						



**Modul 4B****Abschnitt 4.2.3.2. Korrigendum Stand der bibliografischen Recherche****Korrigendum MSD**

Modul 4B, Abschnitt 4.2.3.2 – Seite 15:

Die Recherchen nach Sulfonylharnstoff-Studien für den indirekten Vergleich wurden am 26.09.2012 durchgeführt. Es wurden keine Nachrecherchen durchgeführt.

**Abschnitt 4.3.1. Leertabellenbestätigung****Ergänzung MSD**

Modul 4B, Abschnitt 4.3.1 - Seite 31: Tabelle 4-5

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
entfällt			
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.			

Nicht zutreffend, da keine Studie identifiziert.

**Ergänzung MSD**

Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.1.4 – Seite 32: Tabelle 4-6

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend, da keine Studie identifiziert.

**Abschnitt 4.3.2. Leertabellenbestätigung****Ergänzung MSD**

Modul 4B, Abschnitt 4.3.2.1.1 – Seite 53: Tabelle 4-19

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

Tabelle 4-19: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien „Humaninsulin +/- Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin“ für den indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
entfällt			

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

Nicht zutreffend, da keine Studie identifiziert.

### Ergänzung MSD

Modul 4B, Abschnitt 4.3.2.1.1 – Seite 53: Tabelle 4-20

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

Tabelle 4-20: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien „Humaninsulin +/- Metformin vs. Insulin + Sitagliptin + Metformin“ für den indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
entfällt			

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

Nicht zutreffend, da keine Studie identifiziert.



Modul 4B, Abschnitt 4.3.2.1.1– Seite 54: Tabelle 4-21

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

Tabelle 4-21: Studienpool für den indirekten Vergleich

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Sitagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin</b>						
P035	ja	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	ja <b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00106704?term=NCT00106704&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00106704?term=NCT00106704&amp;rank=1</a>	ja Hermansen et al. (2007)
P229	nein	ja	nein	ja (Modul 5, Studienberichte)	ja <b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01076075?term=NCT01076075&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01076075?term=NCT01076075&amp;rank=1</a>	nein
<b>Sitagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin vs. Insulin + Sitagliptin + Metformin</b>						
Hollander	nein	nein	ja	nein	ja <b>clinicaltrials.gov</b> <a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00789191?term=NCT00789191&amp;rank=1">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00789191?term=NCT00789191&amp;rank=1</a>	ja Hollander et al., 2011
<b>Humaninsulin +/- Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin</b>						
Nicht zutreffend, da keine Studie identifiziert.						
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						

#### **Abschnitt 4.2.5.4. Begründung auf den Verzicht von Sensitivitätsanalysen**

##### **G-BA Prüfvermerk**

*Begründen Sie den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen.*

##### **Ergänzung MSD**

Modul 4B, Abschnitt 4.2.5.4– Seite 20: Sensitivitätsanalysen

**Es ergaben sich keine Fragestellungen für Sensitivitätsanalysen**

#### **Anhang 4-D. Leertabellenbestätigung**

##### **Ergänzung MSD**

Modul 4B, Anhang 4-D– Seite 111

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

Tabelle 4-33 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

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

**Nicht zutreffend, da keine Studie identifiziert.**

**Modul 4C****Anhang 4-D. Leertabellenbestätigung****Ergänzung MSD**

Modul 4C, Anhang 4-D– Seite 90

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

Tabelle 0-35 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

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

Nicht zutreffend, da keine Studie identifiziert.

**Anhang 4-E. Liste der laufenden Studien****G-BA Prüfvermerk***Es sind alle identifizierten Studien zu listen.***Ergänzung MSD**

Modul 4C, Anhang 4-E – Seite 115:

Wir ergänzen in gelb gekennzeichnete Informationen:

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
P082	nein	ja	nein	nein	ja <a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a> NCT00790205	nein
P254	nein	ja	nein	nein	ja clinicaltrials.gov NCT01590797	nein
P260	nein	ja	nein	nein	ja clinicaltrials.gov NCT01462266	nein
Novo Nordisk	nein	nein	ja	nein	ja <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> NCT01519674	nein
Emory University	nein	ja	ja	nein	ja <a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a> NCT01378117	nein
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
407-00	nein	ja	ja	nein	ja <a href="http://clinicaltrials.gov">http://clinicaltrials.gov</a> NCT01341717	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						