

IQWiG-Berichte – Nr. 445

**Sitagliptin/Metformin
(Diabetes mellitus Typ 2) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: A16-45
Version: 1.0
Stand: 30.09.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sitagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

04.07.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-45

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Barthel, Medcover GmbH, MVZ für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Bochum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Lisa Junge
- Gregor Moritz
- Lars Beckmann
- Moritz Felsch
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Anja Schwalm
- Dorothea Sow
- Min Zhou

Schlagwörter: Sitagliptin, Metformin, Diabetes mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

Keywords: Sitagliptin, Metformin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Impressum.....	i
Inhaltsverzeichnis.....	iii
Tabellenverzeichnis.....	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellungen	11
2.3 Fragestellung A: Sitagliptin/Metformin.....	14
2.3.1 Informationsbeschaffung (Fragestellung A).....	14
2.3.2 Fragestellung A1: Sitagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	14
2.3.2.1 Studienpool (Fragestellung A1).....	15
2.3.2.1.1 Studiencharakteristika (Fragestellung A1).....	16
2.3.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A1)	16
2.3.2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A1)	17
2.3.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	17
2.3.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	17
2.3.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien	18
2.3.3 Fragestellung A2: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin	20
2.3.3.1 Studienpool (Fragestellung A2).....	20
2.3.3.1.1 Eingeschlossene Studien	20
2.3.3.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung A2).....	20
2.3.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A2)	20
2.3.3.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	22
2.3.3.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A2)	23
2.3.3.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	24
2.3.3.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	24
2.3.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien	25
2.4 Fragestellung B: Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff.....	27

2.4.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B)	27
2.4.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)	27
2.4.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B)	27
2.5	Fragestellung C: Sitagliptin/Metformin plus Insulin	28
2.5.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)	28
2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)	30
2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)	31
2.6	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	32
2.7	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	33
2.7.1	Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	33
2.7.2	Kommentar zur Fragestellung A: Sitagliptin/Metformin	34
2.7.2.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)	34
2.7.2.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	34
2.7.2.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	34
2.7.2.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	36
2.7.2.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	38
2.7.2.2.3.1	Informationsbeschaffung	38
2.7.2.2.3.2	Studienpool	39
2.7.2.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
2.7.2.2.4.1	Studiendesign und Population	40
2.7.2.2.4.2	Verzerrungspotenzial	40
2.7.2.2.4.3	Ergebnisse	41
2.7.2.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	42
2.7.2.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	42
2.7.2.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	43
2.7.2.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	44
2.7.2.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	44
2.7.2.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	44
2.7.2.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	45
2.7.2.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	45

2.7.2.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	45
2.7.2.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	45
2.7.2.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	45
2.7.3	Kommentar zur Fragestellung B: Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff.....	46
2.7.4	Kommentar zur Fragestellung C: Sitagliptin/Metformin plus Insulin	48
2.7.4.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1)	48
2.7.4.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 C).....	48
2.7.4.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	48
2.7.4.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	49
2.7.4.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	50
2.7.4.2.3.1	Informationsbeschaffung	50
2.7.4.2.3.2	Studienpool.....	51
2.7.4.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
2.7.4.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	51
2.7.4.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	51
2.7.4.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen.....	52
2.7.4.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	53
2.7.4.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	53
2.7.4.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	53
2.7.4.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	53
2.7.4.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	53
2.7.4.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	53
2.7.4.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	54
2.7.4.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	54

3	Kosten der Therapie	55
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A bis C Abschnitt 3.2)	55
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	55
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	55
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	55
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	56
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	56
3.2.1	Behandlungsdauer	56
3.2.2	Verbrauch	56
3.2.3	Kosten	57
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	57
3.2.5	Jahrestherapiekosten	57
3.2.6	Versorgungsanteile	57
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	57
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	58
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	58
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	60
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
5	Literatur	72
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)		76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin.....	5
Tabelle 3: Sitagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin.....	11
Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid + Metformin.....	15
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung Sitagliptin/Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin	17
Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin.....	20
Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid + Metformin	22
Tabelle 9: Subgruppen: Endpunkt Gesamtmortalität nach Geschlecht – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid + Metformin.....	23
Tabelle 10: Positive und negative Effekte aus der Bewertung der Kombination Sitagliptin/Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin.....	24
Tabelle 11: Sitagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	32
Tabelle 12: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin.....	33
Tabelle 13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	55
Tabelle 14: Sitagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	59
Tabelle 15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	60
Tabelle 16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	61

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DDD	Defined Daily Doses
eGFR	estimated GFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Hämoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung gemäß MedDRA)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse gemäß MedDRA)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.07.2016 übermittelt.

Der pU hat für die zu bewertende Wirkstoffkombination erstmalig zum 27.03.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 01.10.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2015 aus. Dieses Befristungsende wurde mit Beschluss vom 19.02.2015 bis zum 01.07.2016 verlängert. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Sitagliptin/Metformin erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für die zu bewertende Wirkstoffkombination erstmalig zum 27.03.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 01.10.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2015 aus. Dieses Befristungsende wurde mit Beschluss vom 19.02.2015 bis zum 01.07.2016 verlängert.

Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.07.2016 übermittelt.

Fragestellung

Die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Sitagliptin und Metformin (im Weiteren als Sitagliptin/Metformin bezeichnet) wurde gemäß Fachinformation für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung in den folgenden Indikationen durchgeführt.

- **Sitagliptin/Metformin:** bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.
- **Sitagliptin/Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff:** bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.
- **Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Insulin:** bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Die Bewertung wird – der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA folgend – für 3 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin

Fragestellung ^a	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Sitagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^b plus Metformin
B	Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
C	Sitagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)
a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Bewertung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden RCT mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studie TECOS

Der pU legt in seinem Dossier auch die Ergebnisse der Studie TECOS vor.

Bei der Studie TECOS handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender vaskulärer Vorerkrankung. Dabei wurde eine Behandlung mit Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen „Standardtherapie“ untersucht. Der pU beschreibt bei den Fragestellungen A bis C (Sitagliptin/Metformin, ggf. in Kombination mit anderen antidiabetischen Therapien) jeweils die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie TECOS. Fragestellungsbezogene Auswertungen legt der pU nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie TECOS auch fraglich, ob fragestellungsbezogene Auswertungen der Studie TECOS sinnvoll interpretierbar wären.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten entsprechen zudem nicht alle der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung der Fixkombination Sitagliptin/Metformin. So erhielten nur knapp 82 % der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn eine Therapie mit Metformin. Der Anteil der Patienten, deren Metformindosis der vorgesehenen Dosis von mindestens 1700 mg/Tag entspricht, ist nicht bekannt. Der pU legt hierzu auch keine Auswertungen einer Teilpopulation vor.

Aufgrund der Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität) wird die Studie TECOS einschließlich ihrer Limitationen in der Nutzenbewertung A16-44 zu Sitagliptin (Monosubstanz) detailliert bewertet und beschrieben, die zeitgleich mit der vorliegenden Nutzenbewertung der Fixkombination veröffentlicht wird.

Ergebnisse

Fragestellung A: Sitagliptin/Metformin

In der vorliegenden Bewertung wird der Zusatznutzen – in 2 separaten Fragestellungen – gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) (Fragestellung A1) und zusätzlich gegenüber Glipizid plus Metformin bestimmt (Fragestellung A2).

Fragestellung A1: Sitagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin

Studienpool und Studiencharakteristika

Für den Vergleich von Sitagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA lagen 2 Studien vor, in denen jeweils Sitagliptin/Metformin mit Glimepirid plus Metformin verglichen wurde (Studie P803 und Studie HARMONY 3). Die Studie P803 hatte der pU bereits zur Erstbewertung vorgelegt, die Studie HARMONY 3, die nicht vom pU selbst durchgeführt wurde, wurde nach Abschluss der Erstbewertung veröffentlicht.

Die Studie HARMONY 3 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Albiglutid in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Sitagliptin, Glimepirid und Placebo (jeweils in Kombination mit Metformin) untersucht wurde. Die Studie HARMONY 3 ist für die vorliegende Nutzenbewertung potenziell relevant. Allerdings legt der pU keine Auswertungen zur zulassungskonformen Metformindosis ≥ 1700 mg/Tag vor. Da der pU nicht der Sponsor der Studie HARMONY 3 ist, ist nicht davon auszugehen, dass dieses Vorgehen ergebnisgesteuert ist. Valide Daten zur Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation auf die Population der Patienten, welche Metformin in der zulassungskonformen Tagesdosis ≥ 1700 mg erhalten haben, hat der pU nicht vorgelegt.

Damit ist die Datengrundlage im jetzt vorliegenden Dossier gegenüber dem ersten Verfahren der Nutzenbewertung unverändert: Zur bekannten Studie P803 wurden keine neuen Auswertungen vorgelegt, zur potenziell relevanten Studie HARMONY 3 fehlen Auswertungen für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin. Da die Studie HARMONY 3 aufgrund ihrer Laufzeit für die Fragestellung A1 vorrangig relevant ist, wird ihr potenzieller Einfluss auf Basis der Ergebnisse zur Sitagliptin-Monosubstanz adressiert.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zur Studie P803 sind in der Erstbewertung von Sitagliptin/Metformin (Auftrag A13-03) sowie im zugehörigen Addendum (Auftrag A13-29) ausführlich dargestellt. Aus diesen ergeben sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sitagliptin/Metformin für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien sowie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE). Bei den weiteren patientenrelevanten Endpunkten zeigte sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden von Sitagliptin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Das Ergebnis der Gesamtpopulation der Studie HARMONY 3 ist hierzu weitgehend kongruent. Eine Ausnahme stellt der Endpunkt Abbruch wegen UE dar, bei dem sich in der Studie HARMONY 3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte. Da in der Gesamtpopulation der Studie HARMONY 3 insgesamt nur wenige und numerisch weniger Abbrüche wegen UE unter Sitagliptin/Metformin als unter Glimepirid plus Metformin aufgetreten sind, wird auch für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin davon ausgegangen, dass zum Endpunkt Abbruch wegen UE kein Nachteil von Sitagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau verbleibt ein positiver Effekt. Dieser zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich).

Bezüglich der Mortalität sowie mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin. Allerdings war die Studie HARMONY 3, wie auch die Studie P803, nicht darauf ausgelegt, diese Endpunkte zu untersuchen. Somit liegen auch in dieser erneuten Bewertung hierfür keine ausreichenden Daten vor. Daraus ergibt sich, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin nicht quantifizierbar, aber höchstens beträchtlich ist.

Fragestellung A2: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Studienpool und Studiencharakteristika

Für diese Fragestellung lag wie in der Erstbewertung 1 Studie vor, in der Sitagliptin/Metformin mit Glipizid plus Metformin verglichen wurde (Studie P024).

Für die Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika sowie des Verzerrungspotenzial der bereits bekannten Studie P024 siehe Dossierbewertung A13-02.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen sind in der Erstbewertung von Sitagliptin ausführlich dargestellt. Dabei ergab sich wie in der Erstbewertung für die 3 Endpunkte Gesamtmortalität, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) sowie schwere Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zum Endpunkt Gesamtmortalität hat der pU für die vorliegende Nutzenbewertung eine neue Auswertung vorgelegt, da bereits während des Verfahrens zur ersten Dossierbewertung kritisiert wurde, dass einer der Todesfälle aus einer unsystematischen Nachbeobachtung stammte. Für die vorliegende Bewertung werden daher diese korrigierten Ergebnisse (8 statt 9 berichtete Todesfälle [1 unter Sitagliptin und 7 unter Glipizid]) aus der regulären Nachbeobachtungszeit der Studie P024 herangezogen.

Trotz der veränderten Datenlage ergibt sich wie in der ersten Nutzenbewertung zu Sitagliptin/Metformin für den Endpunkt Gesamtmortalität im Vergleich zu Glipizid plus Metformin ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin/Metformin. Alle Ereignisse traten bei Männern auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität weiterhin ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin, der auf die Subgruppe der Männer beschränkt ist. Diese Einschätzung basiert auf insgesamt wenigen in der Studie beobachteten Ereignissen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zusammenfassend verbleiben auf Endpunktebene in der Gesamtschau nur positive Effekte. Diese bestehen in einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei der Gesamtmortalität (nur für Männer) sowie einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes jeweils für die symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) und die schweren Hypoglykämien.

Bezüglich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Kombination Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin. Allerdings war die Studie P024 nicht darauf ausgelegt, diese Endpunkte zu untersuchen. Somit lagen zu diesen Endpunkten weiterhin keine ausreichenden Daten vor. Dies führt zu einer zusätzlichen Unsicherheit, insbesondere für die Frauen. Bei den Männern besteht weiterhin ein Vorteil von Sitagliptin/Metformin bei der Gesamtmortalität.

Insgesamt ergibt sich somit für Männer ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin. Für Frauen ergibt sich aus der zusätzlichen Unsicherheit, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin nicht quantifizierbar ist, es ist auf Basis der vorliegenden Daten allerdings höchstens beträchtlich.

Aufgrund der zielwertgerichteten Therapie auf einen einheitlichen Zielwert im normnahen Bereich beschränken sich die Aussagen in beiden Fällen (Männer und Frauen) auf Patienten, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird.

Zusammenfassend gibt es für Männer einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Frauen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin. Dieser Zusatznutzen ist jeweils auf Patienten beschränkt, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird. Für Patienten, bei denen ein solches Therapieziel nicht angestrebt wird, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin.

Fragestellung B: Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff

Der pU identifiziert wie in der Erstbewertung keine Studie zur Kombination Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist der Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff nicht belegt.

Fragestellung C: Sitagliptin/Metformin plus Insulin

Der pU schließt die direkt vergleichende Studie P260 in die Bewertung ein. Die Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, weil die Patienten im Vergleichsarm keine sinnvolle Eskalation ihrer Insulintherapie erhalten haben. Trotz bekanntermaßen zuvor unzureichender Insulintherapie wurde bei einem Teil der Patienten die bestehende Basalinsulintherapie fortgeführt, bei einem anderen Teil fand durch Zwangsumstellung auf ein Basalinsulin eine Deeskalation der Therapie statt.

Für die Fragestellung C liegen somit keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin.

Tabelle 3: Sitagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Sitagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich)
A2	Sitagliptin/Metformin	Glipizid plus Metformin ^a	<i>Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung:</i> Männer: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen Frauen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich) <i>anderes Therapieziel:</i> Zusatznutzen nicht belegt
B	Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
C	Sitagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Gemäß Auftrag des G-BA wurden zusätzlich direkt vergleichende Studien von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin (Fragestellung A2) bewertet.			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellungen

Die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Sitagliptin und Metformin (im Weiteren als „Sitagliptin/Metformin“ bezeichnet) wurde gemäß Fachinformation [3] für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung in den folgenden Indikationen durchgeführt.

- **Sitagliptin/Metformin:** bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.
- **Sitagliptin/Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff:** bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.
- **Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Insulin:** bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Darüber hinaus ist Sitagliptin/Metformin auch in Kombination mit Glitazonen zugelassen [3]. Die Glitazone unterliegen jedoch einem Verordnungsausschluss [4]. Diese Indikation wurde in der Nutzenbewertung daher nicht betrachtet.

Die Bewertung wird – der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA folgend – für 3 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin

Fragestellung ^a	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Sitagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^b plus Metformin
B	Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
C	Sitagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)
a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

In Bezug auf die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU für alle Fragestellungen grundsätzlich den Vorgaben des G-BA.

Zusätzlich beschreibt er für die Fragestellung A auch Studien gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid zu berücksichtigen. Diese werden in der vorliegenden Bewertung gemäß Auftrag des G-BA ebenfalls berücksichtigt und jeweils in einer eigenen Fragestellung betrachtet.

- Fragestellung A: Kombination Sitagliptin plus Metformin
 - Fragestellung A1: zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin)
 - Fragestellung A2: Glipizid plus Metformin

Da Glipizid in Deutschland nicht mehr zugelassen ist, wurde für Glipizid die zuletzt für Deutschland gültige Fachinformation herangezogen [5]. Diese stammt aus dem Jahr 2000. Um den heutigen Erkenntnisstand zur zulassungskonformen Anwendung von Glipizid ebenfalls zu berücksichtigen, wurde daher ergänzend die aktuelle Fachinformation aus Österreich [6] herangezogen, wo Glipizid weiterhin zugelassen ist.

Der pU sieht für die in Fragestellung C eingeschlossenen Patienten eine Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie als erforderlich an. Hierzu gibt er an, als zweckmäßige Vergleichstherapie Therapien zu berücksichtigen, bei denen eine Optimierung der Insulintherapie auf patientenindividueller Basis erfolgt. Diese verschiedenen Möglichkeiten benennt der pU nicht vollständig, sondern beschreibt lediglich, dass er hierunter unter anderem eine Insulindosissteigerung unter Beibehaltung der bisherigen Insulintherapiestrategie versteht. In die vorliegende Nutzenbewertung werden Studien eingeschlossen, in denen die Patienten die Möglichkeit der Therapieoptimierung auf patientenindividueller Basis (inklusive Wechsel des Therapietyps und -regimes) haben.

Die Nutzenbewertung wird für Sitagliptin/Metformin gemäß Fachinformation [3] für die oben beschriebenen Patientenpopulationen und die zulassungskonforme Tagesdosierung der Fixkombination (Sitagliptin: 100 mg; Metformin: ≥ 1700 mg) durchgeführt. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der den Studieneinschluss nicht auf Studien mit den genannten Dosierungen beschränkt.

Die Bewertung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden RCT mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studie TECOS

Der pU legt in seinem Dossier auch die Ergebnisse der Studie TECOS vor.

Bei der Studie TECOS handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender vaskulärer Vorerkrankung. Dabei wurde eine Behandlung mit Sitagliptin

zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen „Standardtherapie“ untersucht. Der pU beschreibt bei den Fragestellungen A bis C (Sitagliptin/Metformin, ggf. in Kombination mit anderen antidiabetischen Therapien) jeweils die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie TECOS. Fragestellungsbezogene Auswertungen legt der pU nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie TECOS auch fraglich, ob fragestellungsbezogene Auswertungen der Studie TECOS sinnvoll interpretierbar wären.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten entsprechen zudem nicht alle der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung der Fixkombination Sitagliptin/Metformin. So erhielten nur knapp 82 % der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn eine Therapie mit Metformin. Der Anteil der Patienten, deren Metformindosis der vorgesehenen Dosis von mindestens 1700 mg/Tag entspricht, ist nicht bekannt. Der pU legt hierzu auch keine Auswertungen einer Teilpopulation vor.

Insgesamt sind die Darstellungen im Dossier nicht geeignet, Aussagen für die einzelnen Fragestellungen der vorliegenden Bewertung abzuleiten. Aufgrund der Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität) wird die Studie TECOS davon unabhängig in Anhang A der Nutzenbewertung A16-44 zu Sitagliptin (Monosubstanz) [7] detailliert bewertet und beschrieben, die zeitgleich mit der vorliegenden Nutzenbewertung der Fixkombination veröffentlicht wird.

2.3 Fragestellung A: Sitagliptin/Metformin

2.3.1 Informationsbeschaffung (Fragestellung A)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sitagliptin (Stand zum 01.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Sitagliptin (letzte Suche am 23.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 04.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 13.07.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 3 direkt vergleichende Studien: HARMONY 3, P803 und P024. 2 dieser Studien untersuchen den Vergleich von Sitagliptin/Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) und 1 Studie (P024) untersucht den Vergleich von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin. Die Studien P803 und P024 wurden bereits zur ersten Nutzenbewertung von Sitagliptin (siehe Auftrag A13-02 [8]) vorgelegt. Die mehrarmige Studie HARMONY 3, die nicht vom pU gesponsert wurde, wurde bereits in den Dossierbewertungen der Wirkstoffe Albiglutid [9] und Dulaglutid [10] bewertet.

Der pU legt ergänzend eine Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS vor, gibt jedoch an, diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin heranzuziehen. Die Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist für Aussagen zur Fragestellung A ungeeignet, da zum einen nur ein kleiner Teil der Studie TECOS der Zielpopulation für Fragestellung A entspricht, zum anderen kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 2.2). Damit stehen für Fragestellung A auch keine ausreichenden Daten zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen zur Verfügung.

2.3.2 Fragestellung A1: Sitagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin

In diesem Abschnitt wird ausschließlich der Vergleich von Sitagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) betrachtet.

2.3.2.1 Studienpool (Fragestellung A1)

In die Nutzenbewertung wurden die in Tabelle 5 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
HARMONY 3	nein	nein	ja
P803	nein	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. pU: pharmazeutischer Hersteller; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Keine Auswertung der Studie HARMONY 3 für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin

Die Studie HARMONY 3 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Albiglutid in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Sitagliptin, Glimepirid und Placebo (jeweils in Kombination mit Metformin) untersucht wurde. Die Studie bestand aus einer 4-wöchigen Stabilisierungsphase, einer Behandlungsphase von 156 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 8 Wochen. Eine Interimsanalyse war per Protokoll geplant, nachdem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten. In die Studie waren erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, welche laut Einschlusskriterium der Studie seit mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn Metformin erhielten und deren Metformindosis ≥ 1500 mg/Tag über mindestens 8 Wochen stabil war.

Die Studie HARMONY 3 ist für die vorliegende Nutzenbewertung potenziell relevant. Allerdings legt der pU keine Auswertungen zur zulassungskonformen Metformindosis ≥ 1700 mg/Tag vor. Da der pU nicht der Sponsor der Studie HARMONY 3 ist, ist nicht davon auszugehen, dass dieses Vorgehen ergebnisgesteuert ist.

Valide Daten zur Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation auf die Population der Patienten, welche Metformin in der zulassungskonformen Tagesdosis ≥ 1700 mg erhalten haben, hat der pU nicht vorgelegt. Die vom pU im Dossier vorgebrachte Argumentation, dass von einer generellen Übertragbarkeit auf Basis der in Addendum A13-29 [11] gezeigten Ergebnisse für die Studien P803 und P024 ausgegangen werden könne, ist nicht sachgerecht. Zum einen ist die Studie P803 schon allein aufgrund einer stark abweichenden Studiendauer (30 Wochen [P803] vs. 164 Wochen [HARMONY 3]) nicht für den Nachweis einer Übertragbarkeit geeignet. Zum anderen ist die Studie P024 für die vorliegende Fragestellung nicht relevant. Für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin liegen demnach wie in der Erstbewertung nur Ergebnisse aus der Studie P803 vor.

Da die Studie HARMONY 3 aufgrund ihrer Laufzeit für die Fragestellung A1 vorrangig relevant ist, wird ihr potenzieller Einfluss auf Basis der Ergebnisse zur Sitagliptin-Monosubstanz (Dossierbewertung A16-44) in den nachfolgenden Abschnitten adressiert. Eine ausführliche Beschreibung der Studie HARMONY 3 ist der Dossierbewertung A16-44 zu entnehmen.

Datengrundlage der Studie P803 unverändert

Die Studie P803 wurde bereits im Dossier zum 27.03.2013 für die erste Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin vorgelegt (siehe Dossierbewertung A13-03 [12] und zugehöriges Addendum A13-29 [11]). Im jetzt vorliegenden Dossier hat der pU keine anderen Auswertungen zur Studie P803 vorgelegt.

Eine ausführliche Beschreibung des Designs und der Ergebnisse der Studie P803 finden sich in der Dossierbewertung A13-02 sowie der Dossierbewertung A13-03 und dem zugehörigen Addendum A13-29 [8,11,12].

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist die Datengrundlage im jetzt vorliegenden Dossier gegenüber dem ersten Verfahren der Nutzenbewertung unverändert: Zur bekannten Studie P803 wurden keine neuen Auswertungen vorgelegt, zur potenziell relevanten Studie HARMONY 3 fehlen Auswertungen für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin. Da die Studie HARMONY 3 aufgrund ihrer Laufzeit für die Fragestellung A1 vorrangig relevant ist, wird ihr potenzieller Einfluss auf Basis der Ergebnisse zur Sitagliptin-Monosubstanz adressiert.

Abschnitt 2.3.2.4 erhält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2.1.1 Studiencharakteristika (Fragestellung A1)

Für die Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika sowie des Verzerrungspotenzials der bereits bekannten Studie P803 siehe Dossierbewertung A13-02 [8].

2.3.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A1)

Die Ergebnisse zur Studie P803 sind in der Erstbewertung von Sitagliptin/Metformin (Auftrag A13-03 [12] sowie im zugehörigen Addendum (Auftrag A13-29 [11]) ausführlich dargestellt. Aus diesen ergeben sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sitagliptin/Metformin für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien sowie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE). Bei den weiteren patientenrelevanten Endpunkten zeigte sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden von Sitagliptin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Das Ergebnis der Gesamtpopulation der Studie HARMONY 3 ist hierzu weitgehend kongruent. Eine Ausnahme stellt der Endpunkt Abbruch wegen UE dar. Hier zeigt sich in der Studie HARMONY 3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den

Behandlungsgruppen. Da in der Gesamtpopulation der Studie HARMONY 3 insgesamt nur wenige und numerisch weniger Abbrüche wegen UE unter Sitagliptin plus Metformin als unter Glimepirid + Metformin aufgetreten sind [7], wird auch für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin davon ausgegangen, dass zum Endpunkt Abbruch wegen UE kein Nachteil von Sitagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht.

2.3.2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A1)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.2.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Aus der Bewertung der Studie P803 verbleibt wie in der Erstbewertung ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sitagliptin/Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl). Auf Basis der Ergebnisse der Studie HARMONY 3 ist davon auszugehen, dass der für die Studie P803 festgestellte Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Sitagliptin/Metformin für den Endpunkt Abbruch wegen UE nicht ausreichend robust ist.

Zur Mortalität sowie mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen liegen keine ausreichenden Daten vor.

2.3.2.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 6 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung Sitagliptin/Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwer- wiegende / schwere Nebenwirkungen: symptomatische Hypoglykämien)	–
Zur Mortalität sowie mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen liegen keine ausreichenden Daten vor.	

In der Gesamtschau verbleibt ein positiver Effekt. Dieser zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich).

Bezüglich der Mortalität sowie mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin. Allerdings war die Studie HARMONY 3, wie auch die Studie P803, nicht darauf ausgelegt, diese Endpunkte zu untersuchen. Somit liegen auch in dieser erneuten Bewertung hierfür keine ausreichenden Daten vor. Daraus ergibt sich, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin nicht quantifizierbar, aber höchstens beträchtlich ist.

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab, der auf Basis der gemeinsamen Betrachtung der Studien HARMONY 3, P803 (Vergleich zu Glimepirid plus Metformin) und P024 (Vergleich zu Glipizid plus Metformin) einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin ableitet.

2.3.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien

HARMONY 3

Ahrén B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2141-2148.

GlaxoSmithKline. Efficacy and safety of albiglutide in treatment of type 2 diabetes: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.05.2016 [Zugriff: 08.09.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00838903>.

GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicenter study to determine the efficacy and safety of albiglutide when used in combination with metformin compared with metformin plus sitagliptin, metformin plus glimepiride, and metformin plus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.09.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41.

GlaxoSmithKline. Efficacy and safety of albiglutide in treatment of type 2 diabetes: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.05.2016 [Zugriff: 08.09.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00838903>.

GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, multicenter study to determine the efficacy and safety of albiglutide when used in combination with metformin compared with metformin plus sitagliptin, metformin plus glimepiride, and metformin plus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus: year 3 report; study GLP112753; clinical study report [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 25.02.2016 [Zugriff: 08.09.2016]. URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/112753/5255/gsk-112753-clinical-study-report-redact.pdf>.

P803

Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 2011; 13(2): 160-168.

Merck. A phase III, multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of the addition of sitagliptin compared with the addition of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 19.05.2016]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.

Merck. A phase III, multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of the addition of sitagliptin compared with the addition of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.09.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35.

Merck. A phase III, multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of the addition of sitagliptin compared with the addition of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin: study P803; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Merck. A phase III, multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of the addition of sitagliptin compared with the addition of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin: study P803; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2009.

Merck Sharp & Dohme. A study to test the safety and efficacy of sitagliptin compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes on a stable dose of metformin (0431-803)(COMPLETED): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.03.2015 [Zugriff: 03.05.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00701090>.

Merck Sharp & Dohme. A study to test the safety and efficacy of sitagliptin compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes on a stable dose of metformin (0431-803)(COMPLETED): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.03.2015 [Zugriff: 08.09.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00701090>.

2.3.3 Fragestellung A2: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin

In diesem Abschnitt wird ausschließlich der Vergleich von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin betrachtet.

2.3.3.1 Studienpool (Fragestellung A2)

2.3.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der Tabelle 7 aufgelistete Studie eingeschlossen.

Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
P024	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Die Studie wurde bereits im Dossier zum 27.03.2013 für die erste Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin vorgelegt (siehe Dossierbewertung A13-03 [12] und zugehöriges Addendum A13-29 [11]). Der pU legt in seinem Dossier vom 30.06.2016 eine neue Auswertung zum Endpunkt Gesamtmortalität der bereits im Dossier vom 26.03.2013 präsentierten Daten vor.

Eine ausführliche Beschreibung des Designs und der Ergebnisse der Studie P024 finden sich in der Dossierbewertung A13-02 sowie der Dossierbewertung A13-03 und dem zugehörigen Addendum A13-29 [8,11,12].

Abschnitt 2.3.3.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.3.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung A2)

Für die Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika sowie des Verzerrungspotenzials der bereits bekannten Studie P024 siehe Dossierbewertung A13-02 [8].

2.3.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A2)

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen sind in der Erstbewertung von Sitagliptin ausführlich dargestellt. Die Ergebnisse finden sich zudem in Anhang B der Dossierbewertung A16-44 zu Sitagliptin [7]. Dabei ergab sich in der Erstbewertung für die 3 Endpunkte Gesamtmortalität, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) sowie schwere Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität dargestellt, für den der pU eine neue Auswertung vorgelegt hat.

Verzerrungspotenzial Endpunkt Gesamtmortalität

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität wird, wie auch bereits in der Dossierbewertung A13-02, als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Änderung der Daten beim Endpunkt Gesamtmortalität

Die Änderung der Daten beim Endpunkt Gesamtmortalität bezieht sich auf die vom pU vorgenommene Konkretisierung der unter Glipizid aufgetretenen Todesfälle. In der Erstbewertung von Sitagliptin/Metformin wurden gemäß der Angaben aus dem Studienbericht 8 Todesfälle unter Glipizid und 1 Todesfall unter Sitagliptin berichtet. Bereits während des Verfahrens zur ersten Dossierbewertung wurde kritisiert, dass einer der Todesfälle unter Glipizid im Studienbericht als Suizid beschrieben wird, der sich 41 Tage nach Beendigung der Studie ereignete. Dieser Todesfall entstammt einer unsystematischen Nachbeobachtung aufgrund einer Entscheidung des Studienarztes.

Für die vorliegende Bewertung werden daher 8 berichtete Todesfälle (1 unter Sitagliptin und 7 unter Glipizid) aus der regulären Nachbeobachtungszeit der Studie P024 herangezogen.

Ergebnisse

Als Effektmaß für die Gesamtmortalität wird abweichend vom pU das relative Risiko (RR) und nicht das Peto Odds Ratio (POR) dargestellt. Für die Verwendung des POR müssen neben den Ereigniszahlen $\leq 1\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe weitere Bedingungen erfüllt sein. Unter anderem muss das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in Tabelle III in Brockhaus 2014 [14] angegebenen maximalen Effektstärken liegen, was im vorliegenden Fall nicht gegeben ist.

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität finden sich in der folgenden Tabelle 8.

Tabelle 8: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid + Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sitagliptin/Metformin		Glipizid + Metformin		Sitagliptin/ Metformin vs. Glipizid + Metformin RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
P024 (104 Wochen)					
Mortalität					
Gesamtmortalität	588	1 (0,2)	584	7 (1,2) ^a	0,14 [0,02; 1,15] ^b ; 0,033 ^c
a: Entsprechend der Ausführungen in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 01.10.2013 [15] erfolgte eine Korrektur der in der Dossierbewertung A13-02 dargestellten Ergebnisse zur Gesamtmortalität [8]: Sitagliptin: 1 (0,2) vs. Glipizid: 8 (1,4). Diskrepanzen sind darauf zurückzuführen, dass im Studienbericht ein Suizid beschrieben wird, der sich 41 Tage nach Beendigung der Studie ereignete.					
b: eigene Berechnung					
c: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [16])					
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;					
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs: versus					

Mortalität

Gesamtmortalität

Trotz der veränderten Datenlage ergibt sich wie in der ersten Nutzenbewertung zu Sitagliptin/Metformin (A13-03) für den Endpunkt Gesamtmortalität im Vergleich zu Glipizid plus Metformin ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin/Metformin. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität weiterhin ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin. Diese Einschätzung basiert auf insgesamt wenigen in der Studie beobachteten Ereignissen. Auch der pU leitet für die Gesamtmortalität einen Zusatznutzen ab, wobei er abweichend eine gemeinsame Betrachtung aller Studien gegenüber Sulfonylharnstoff heranzieht.

2.3.3.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt, wie schon in der Erstbewertung, eine Darstellung der Subgruppenanalyse zur Gesamtmortalität nach Geschlecht, da sich alle Todesfälle in der Subgruppe der Männer ereigneten. In seinem neuen Dossier legt der pU zusätzlich Daten zu möglichen Effektmodifikationen durch die Region vor. Dabei betrachtet er jeweils eine Beeinflussung der Effekte zwischen Deutschland und dem Rest der Welt. Sinnvoller wäre jedoch zur Abschätzung einer potenziellen Effektmodifikation durch das Merkmal Region jeweils Länder mit einer vergleichbaren Versorgungssituation zusammenzufassen.

Die folgende Tabelle 9 zeigt die Subgruppenanalysen zur Gesamtmortalität nach Geschlecht.

Tabelle 9: Subgruppen: Endpunkt Gesamtmortalität nach Geschlecht – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid + Metformin

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Sitagliptin/Metformin		Glipizid + Metformin		Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid + Metformin	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p- Wert ^b
P024 (104 Wochen)						
Gesamtmortalität						
Geschlecht						
Männer	336	1 (0,3)	358	7 (2,0)	0,15 [0,02; 1,23] ^c	0,042 ^c
Frauen	252	0 (0)	226	0 (0)	n. b.	n. b.
					Interaktion:	n. b.
a: alle Patienten wie behandelt (APaT-Population: All patients as treated)						
b: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [16])						
c: eigene Berechnung						
KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Für den Endpunkt Gesamtmortalität konnte wie bereits in der Erstbewertung der Test auf Interaktion für den Effektmodifikator Geschlecht nicht durchgeführt werden, da alle Ereignisse ausschließlich bei Männern auftraten. Es zeigte sich ein Vorteil für Männer der Sitagliptin-Gruppe, der statistisch signifikant war. Da aufgrund des Nicht-Auftretens von Ereignissen in beiden Behandlungsarmen in der Subgruppe der Frauen keine Aussage über einen Effekt bei den Frauen getroffen werden kann, wird die Aussage zum Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität wie bereits in der Erstbewertung auf die Subgruppe der Männer eingeschränkt.

2.3.3.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A2)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der neuen Daten zur Gesamtmortalität auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.3.3.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.3.2 präsentierte Datenlage ergab einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin/Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Subgruppe der Männer. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar, da die obere Grenze des Konfidenzintervalls des Effektschätzers die 1 einschließt (siehe Tabelle 9). Darüber hinaus verbleibt aus der Erstbewertung unverändert jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für die Endpunkte symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) und schwere Hypoglykämien für die Gesamtpopulation von jeweils beträchtlichem Ausmaß.

2.3.3.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 10 fasst die Resultate zusammen, die unter Einbeziehung der bereits bekannten Daten aus der Erstbewertung sowie den neu vorgelegten Daten zur Gesamtmortalität in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 10: Positive und negative Effekte aus der Bewertung der Kombination Sitagliptin/Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Männer – Ausmaß: nicht quantifizierbar (Gesamtmortalität)	–
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: symptomatische Hypoglykämien)	
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: schwere Hypoglykämien)	
Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine ausreichenden Daten vor.	

Auf der Grundlage der verfügbaren bzw. verwertbaren Ergebnisse verbleiben in der Gesamtschau auf Endpunktebene nur positive Effekte. Diese bestehen in einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei der Gesamtmortalität (nur für Männer) sowie einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes jeweils für die symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) und die schweren Hypoglykämien.

Bezüglich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Kombination Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin. Allerdings war die Studie P024 nicht darauf ausgelegt, diese Endpunkte zu untersuchen. Somit lagen zu diesen Endpunkten weiterhin keine ausreichenden Daten vor. Dies führt zu einer zusätzlichen Unsicherheit, insbesondere für die Frauen. Bei den Männern besteht weiterhin ein Vorteil von Sitagliptin bei der Gesamtmortalität.

Insgesamt ergibt sich somit für Männer ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin. Für Frauen ergibt sich aus der zusätzlichen Unsicherheit, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin nicht quantifizierbar ist, es ist auf Basis der vorliegenden Daten allerdings höchstens beträchtlich.

Aufgrund der zielwertgerichteten Therapie auf einen einheitlichen Zielwert im normnahen Bereich beschränken sich die Aussagen in beiden Fällen (Männer und Frauen) auf Patienten, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird.

Zusammenfassend gibt es für Männer einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Frauen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin. Dieser Zusatznutzen ist jeweils auf Patienten beschränkt, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird. Für Patienten, bei denen ein solches Therapieziel nicht angestrebt wird, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin.

Die Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beansprucht für die gesamte Population der Indikation Sitagliptin/Metformin einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

2.3.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien

P024

Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams-Herman D et al. 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. Curr Med Res Opin 2012; 28(8): 1281-1287.

Merck. A multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of the addition of MK-0431 compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on metformin monotherapy: study P024; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

Merck. A multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of the addition of MK-0431 compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on metformin monotherapy: study P024; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2006.

Merck Sharp & Dohme. An investigational drug study in patients with type 2 diabetes mellitus (0431-024): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.08.2016 [Zugriff: 08.09.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00094770>.

Merck Sharp & Dohme. An investigational drug study in patients with type 2 diabetes mellitus (0431-024): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 25.08.2016 [Zugriff: 08.09.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00094770>.

Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(2): 194-205.

Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010; 64(5): 562-576.

Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, McCrary Sisk C, Golm GT, Wang H et al. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93(1): e15-e17.

2.4 Fragestellung B: Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sitagliptin (Stand zum 01.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Sitagliptin (letzte Suche am 23.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 04.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 13.07.2016)

Durch diese Überprüfung wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante Studie für einen Vergleich der Kombination von Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Der pU legt ergänzend eine Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS vor, gibt jedoch an, diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin heranzuziehen. Die Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist für Aussagen zur Fragestellung B ungeeignet, da zum einen nur ein kleiner Teil der Studie TECOS der Zielpopulation für Fragestellung B entspricht, zum anderen kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 2.2). Damit stehen für Fragestellung B auch keine ausreichenden Daten zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen zur Verfügung.

Im Vergleich zur Erstbewertung [12] bleibt die Evidenzlage somit unverändert. Es liegt keine relevante Studie zur Fragestellung B vor.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)

Für die Fragestellung B legt der pU keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination von Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B)

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination von Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff. Der pU beansprucht für diese Fragestellung ebenfalls keinen Zusatznutzen.

2.5 Fragestellung C: Sitagliptin/Metformin plus Insulin

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sitagliptin (Stand zum 01.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Sitagliptin (letzte Suche am 23.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 04.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 13.07.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU schließt die direkt vergleichende Studie P260 in die Bewertung ein [17]. Die Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, weil die Patienten im Vergleichsarm keine sinnvolle Eskalation ihrer Insulintherapie erhalten haben. Dies wird in den nachfolgenden Abschnitten im Detail erläutert.

Darüber hinaus legt der pU ergänzend eine Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS vor, gibt jedoch an, diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin heranzuziehen. Die Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist für Aussagen zur Fragestellung C ungeeignet, da zum einen nur ein kleiner Teil der Studie TECOS der Zielpopulation für Fragestellung C entspricht, zum anderen kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 2.2). Damit stehen für Fragestellung C auch keine ausreichenden Daten zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen zur Verfügung.

Charakterisierung der Studie P260

Die Studie P260 ist eine vom pU gesponserte, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz bestehender Therapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin bzw. Sulfonylharnstoff) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde. Für einen Studieneinschluss waren Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ geeignet sowie, bei zusätzlicher Vorbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,0\%$. Bei bestehender Vortherapie mit einem Sulfonylharnstoff wurde dieser in einer 2-wöchigen Auswaschphase abgesetzt. Darüber hinaus wurden alle Patienten mit Insulin glargin behandelt, unabhängig davon, welche Insulintherapie sie zuvor erhalten hatten. Bei der

Umstellung von einer zweimal täglichen auf eine einmal tägliche Gabe erfolgte dabei eine Reduktion der Insulindosis auf 70 % bis 80 % der vorherigen Dosis. Daran anschließend erfolgte eine zweiwöchige Placebo Run-in-Phase.

Die Patienten wurden zu einer zusätzlichen Therapie mit Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo randomisiert, unter Fortführung der Insulintherapie mit Insulin glargin. Eine vor Studienbeginn ggf. bestehende stabile Metformin-Therapie (seit mindestens 10 Wochen in einer stabilen Dosis ≥ 1500 mg/Tag) wurde ebenfalls fortgeführt. Diese Dosis wurde auch während der Behandlungsphase aufrechterhalten.

Während der 24-wöchigen Behandlungsphase wurden die Patienten ab Woche 2 „ermuntert“, ihre abendliche Insulindosis gemäß einem vorgegebenen Algorithmus mit Hilfe selbstgemessener Glukosewerte eigenständig auf einen Zielwert zu titrieren. Dieser lag bei einem morgendlichen Nüchternplasmaglukose²-Wert ≥ 72 mg/dl und ≤ 100 mg/dl.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Insulindosis nach 24 Wochen Behandlung. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Einsatz von Metformin und / oder einem Sulfonylharnstoff zum Zeitpunkt des Screenings.

Insgesamt wurden 660 Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen zugewiesen.

Relevanz der Studienpopulation für die vorliegende Fragestellung

Für die vorliegende Nutzenbewertung der Fixkombination Sitagliptin/Metformin wäre gemäß Zulassung nur die Teilpopulation der Patienten relevant, die mindestens 1700 mg/Tag Metformin erhalten haben [3]. Dies trifft nur auf 76 % der eingeschlossenen Patienten in der Studie P260 zu. Der pU legt neben den Daten der Gesamtpopulation auch Daten zur relevanten Teilpopulation vor. Zwar versucht er mit Subgruppenanalysen zudem zu zeigen, dass die Daten der Gesamtpopulation auf die Teilpopulation übertragbar sind. Das Vorgehen des pU ist dabei jedoch methodisch nicht adäquat, da er die Patienten, die kein Metformin bekommen, gleichwohl aber Teil der Gesamtpopulation sind, in der Subgruppenanalyse nicht betrachtet.

Insulin-Vorbehandlung

Es liegen keine Informationen darüber vor, seit wann die Patienten eine Insulintherapie erhielten. Gemäß Einschlusskriterien wurden die Patienten jedoch seit mindestens 10 Wochen entweder mit einem Mischinsulin (mit > 70 % Basalinsulin), einem Verzögerungsinsulin oder einem lang wirksamen Insulin in einer stabilen Dosis zwischen 15 und 150 Einheiten/Tag behandelt. Der mittlere HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn bei ca. 8,8 %. Diese Angaben legen nahe, dass es sich bei den Patienten in der Studie überwiegend um solche handelt, die

² Aus dem Studienbericht ist nicht ersichtlich, ob es sich um Nüchternplasmaglukose oder Nüchternblutglukose handelt. Vielmehr werden beide Begriffe synonym verwendet. Im Folgenden wird der Begriff Nüchternplasmaglukose verwendet.

nicht erst am Beginn ihrer Insulintherapie standen und bei denen unter der bestehenden Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle bestand. Damit entsprechen die Patienten der Studie P260 der vorliegenden Fragestellung C.

Keine Therapieeskalation im Vergleichsarm

Während die Patienten in der Studie P260 im Interventionsarm eine Intensivierung ihrer Therapie durch die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zu Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) erhielten, war eine Therapieeskalation im Vergleichsarm nicht vorgesehen, obwohl eine Therapieeskalation notwendig gewesen wäre. Bei einem Teil der Patienten wurde die Therapie mit Basalinsulin (Insulin glargin, mit oder ohne Metformin) fortgeführt und dabei teilweise die Insulindosis algorithmisch reduziert, obwohl die Blutzuckerkontrolle bereits unzureichend war. Bei einem anderen Teil der Patienten fand sogar eine „Deeskalation“ der Therapie statt: So erhielten auf Basis der vorliegenden Informationen vor Studieneinschluss > 20 % (17 % zusätzlich zu Metformin) der Patienten zuvor ein Mischinsulin und damit eine konventionelle Insulintherapiestrategie, die vor Studienbeginn auf eine Basalinsulintherapie mit einmal täglicher abendlicher Insulingabe umgestellt wurde. Weiterhin wurden 28 % der eingeschlossenen Patienten zuvor zusätzlich zu Insulin mit einem Sulfonylharnstoff behandelt (26 % zusätzlich zu Insulin und Metformin). Dieser wurde vor Studienbeginn abgesetzt.

Der Einschätzung des pU, dass die in der Studie mögliche individuelle Intensivierung der Insulinbehandlung durch Erhöhung der Basalinsulindosis eine für die Fragestellung sinnvolle Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstelle, wird nicht gefolgt. Anders als vom pU beschrieben entspricht dies auch nicht der Therapiestrategie einer intensivierten Insulintherapie, wie sie in der Studie AWARD 4 in der Bewertung zu Dulaglutid umgesetzt wurde [18]. Im Gegenteil wurde bei Patienten mit bekanntermaßen unzureichender Insulintherapie eine normnahe Blutzuckersenkung allein mit einem Basalinsulin angestrebt, was medizinisch nicht sinnvoll ist.

Zusammenfassung

Zusammenfassend wurde im Vergleichsarm der Studie P260 trotz bekanntermaßen zuvor unzureichender Insulintherapie bei einem Teil der Patienten die bestehende Basalinsulintherapie fortgeführt, bei einem anderem Teil fand durch Zwangsumstellung auf ein Basalinsulin eine Deeskalation der Therapie statt. Insgesamt ist die Studie P260 für die Bewertung von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)

Für die Fragestellung C – Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)

Da keine geeignete Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ist ein Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Sitagliptin/Metformin ergibt sich im Vergleich zu den relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapien bzw. gegenüber Glipizid plus Metformin der in Tabelle 11 dargestellte Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [13].

Tabelle 11: Sitagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Sitagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich)
A2	Sitagliptin/Metformin	Glipizid plus Metformin ^a	<i>Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung:</i> Männer: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen Frauen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich) <i>anderes Therapieziel:</i> Zusatznutzen nicht belegt
B	Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
C	Sitagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Gemäß Auftrag des G-BA wurden zusätzlich direkt vergleichende Studien von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin (Fragestellung A2) bewertet.			

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für Sitagliptin/Metformin einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen und für die Kombination Sitagliptin/Metformin plus Insulin einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

Die Angaben des pU zu den Fragestellungen befinden sich in den Modulen 4 A bis 4 C jeweils in Abschnitt 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers.

Gemäß der Fachinformation kann die Fixkombination Sitagliptin/Metformin sowohl allein als auch in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (einschließlich Insulin) eingesetzt werden [3].

Der pU reicht zum Nachweis des Zusatznutzens ein Dossier mit Modulen A bis C ein und bearbeitet insgesamt 3 Fragestellungen, siehe Tabelle 12.

Tabelle 12: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin

Fragestellung ^a	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Sitagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^b plus Metformin
B	Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
C	Sitagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)
a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Diese 3 Fragestellungen decken nahezu das gesamte Anwendungsgebiet von Sitagliptin/Metformin ab und sind damit für die Nutzenbewertung relevant. Darüber hinaus ist Sitagliptin/Metformin auch in Kombination mit Glitazonen zugelassen [3]. Die Glitazone unterliegen jedoch einem Verordnungsausschluss [4]. Diese Indikation wurde in der Nutzenbewertung daher nicht betrachtet.

Die Angaben im Dossier des pU zu den 3 Fragestellungen A bis C der Nutzenbewertung werden in diesen nachfolgenden Abschnitten kommentiert: 2.7.2 (Fragestellung A), 2.7.3 (Fragestellung B) und 2.7.4 (Fragestellung C).

Die Angaben des pU in seinem Dossier werden im Folgenden – sofern nicht anders angegeben – nur dann kommentiert, wenn sie nicht schon in der ersten Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin [12] und dem zugehörigen Addendum [11] bzw. Sitagliptin [8]

kommentiert wurden, sich im Vergleich zu dieser unterscheiden oder ergänzt werden. Ansonsten sei auf die erste Nutzenbewertung verwiesen.

2.7.2 Kommentar zur Fragestellung A: Sitagliptin/Metformin

2.7.2.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung A bezieht sich auf die Anwendung von Sitagliptin/Metformin zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wie bereits in der Erstbewertung gibt der pU an, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) zu folgen. Zusätzlich beschreibt er, wie in der Erstbewertung, Studien mit Glipizid ebenfalls zu berücksichtigen, da der G-BA diesen als vergleichbar gegenüber dem in Deutschland verfügbaren Wirkstoff Glibenclamid auffasse [19].

Wie in der ersten Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin wird für die Bewertung des Zusatznutzens die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zugrunde gelegt (bearbeitet als Fragestellung A1, siehe Abschnitt 2.3.2). Gemäß Auftrag des G-BA wird in einer separaten Fragestellung der Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin gegenüber einer Therapie mit Glipizid plus Metformin bewertet (bearbeitet als Fragestellung A2, siehe Abschnitt 2.3.3).

2.7.2.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu ermitteln, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Die Bewertung soll gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sowie gegenüber Glipizid plus Metformin anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen erfolgen. Sie deckt sich damit mit der Fragestellung des pU in der Erstbewertung.

Der Fragestellung des pU sowie den von ihm definierten Ein- und Ausschlusskriterien wird auch in der vorliegenden Bewertung nicht vollständig gefolgt. Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Intervention

Wie bereits in der Erstbewertung gibt der pU an, die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination Sitagliptin/Metformin auf der Grundlage von RCT mit den Einzelwirkstoffen vorzunehmen, da die Tagesdosis der Einzelwirkstoffe in den Studien mit der der Fixkombination vergleichbar und gemäß Angaben im European Public Assessment Report (EPAR) die freie und die fixe Kombination bioäquivalent seien [20]. Der Bewertung auf Grundlage der Einzelsubstanzen wird wie in der Erstbewertung gefolgt, sofern die Tagesdosierungen der Zulassung der fixen Kombination entsprechen.

Dabei ist zu beachten, dass die Fixkombination in Dosierungen von 50 mg Sitagliptin und entweder 850 mg oder 1000 mg Metformin zugelassen ist [3]. Bei der zulassungskonformen 2-mal-täglichen Gabe der Fixkombination werden somit täglich 100 mg Sitagliptin und ≥ 1700 mg Metformin eingesetzt. Daher sind für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Studien (bzw. Auswertungen von Studien) relevant, in denen Patienten mit den zulassungskonformen Tagesdosierungen der Fixkombination (Sitagliptin: 100 mg; Metformin: ≥ 1700 mg) eingeschlossen sind oder Nachweise erbracht werden, dass keine Effektmodifikation durch die Metformindosis vorliegt bzw. diese für die Bewertung nicht relevant ist.

Durch die Vorlage dieser Nachweise durch den pU für die Studien P803 und P024 im Stellungnahmeverfahren der Erstbewertung konnten die Ergebnisse der Gesamtpopulation [8] auch für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin bzw. vs. Glipizid plus Metformin herangezogen werden. Eine detaillierte Beschreibung der Subgruppenergebnisse für das Kriterium Metformindosis finden sich im Addendum zur Erstbewertung von Sitagliptin/Metformin (Auftrag A13-29 [11]).

Für die Studie HARMONY 3 kann der pU hingegen keine Nachweise liefern, inwieweit die Ergebnisse von Patienten mit einer niedrigeren Tagesdosierung von Metformin (< 1.700 mg) auf die zulassungskonform behandelte Zielpopulation übertragbar sind. Der Argumentation des pU einer generellen Übertragbarkeit auf Basis der im Addendum zur Erstbewertung von Sitagliptin/Metformin (Auftrag A13-29 [11]) gezeigten Subgruppenergebnisse der Studien P803 und P024 auf die Studie HARMONY 3 wird nicht gefolgt, da sich die Studiendauer der Studien P803 und HARMONY zu stark unterscheidet (siehe Abschnitt 2.3). Da die Studie HARMONY 3 aufgrund ihrer Laufzeit für die Fragestellung A1 vorrangig relevant ist, wird ihr potenzieller Einfluss auf Basis der Ergebnisse zur Sitagliptin-Monosubstanz adressiert (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

Vergleichstherapie

Der pU benennt die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Glipizid, jeweils in Kombination mit Metformin, als Vergleichstherapie. Entsprechend seiner Fragestellung schließt der pU Studien mit den genannten Wirkstoffen ein und wertet diese metaanalytisch aus.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen für Sitagliptin/Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) bewertet. In einer separaten Fragestellung werden gemäß Auftrag des G-BA zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Endpunkte

Der pU benennt die aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte in die Bewertung findet sich in der Erstbewertung von Sitagliptin/Metformin [12].

2.7.2.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Das Vorgehen des pU entspricht weitgehend seinem Vorgehen in seinem ersten Dossier zu Sitagliptin/Metformin im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Endpunkte

Der pU passt die Nennung der Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind, im Vergleich zur ersten Nutzenbewertung an. Sofern sich hieraus Änderungen hinsichtlich der

Relevanz der Endpunkte gegenüber der Erstbewertung ergeben, werden diese in Abschnitt 2.7.2.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung erläutert.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Der pU gibt an, bei Ereigniszahlen von $\leq 1\%$ bzw. $\geq 99\%$ in mindestens einem Studienarm, das POR statt dem RR zu verwenden. Das POR bietet in bestimmten Situationen eine gute Approximation des RR. Basierend auf den Untersuchungen Brockhaus 2014 [14] wurde das POR bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) als Schätzer für das RR verwendet, wenn das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation in Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken lag.

In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurden die Effektschätzung und das zugehörige Konfidenzintervall in einer eigenen Berechnung mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen erstellt.

Meta-Analysen

Da in den beiden Fragestellungen A1 und A2 in der vorliegenden Bewertung abweichend vom pU jeweils nur Daten aus 1 Studie herangezogen werden, sind die im Dossier präsentierten Meta-Analysen für die Nutzenbewertung nicht relevant. Die vom pU dargestellte Methodik zur Durchführung von Meta-Analysen wird daher nicht weiter kommentiert.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.4) an, dass zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse metaanalytische Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Studiendauer durchgeführt werden sollen. Da für die Fragestellungen A1 und A2 jeweils nur Daten aus 1 Studie herangezogen werden, haben diese Sensitivitätsanalysen keine Relevanz für die Nutzenbewertung. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der pU gibt an, Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region (Deutschland vs. Rest der Welt) und Metformindosis ($< 1700\text{ mg}$ vs. $\geq 1700\text{ mg}$) durchzuführen. Die Nichtdurchführung von Subgruppenanalysen nach dem Krankheitsstadium wird damit begründet, dass in diesem Dossier nur Patienten mit Typ 2

Diabetes mellitus betrachtet werden, bei denen eine Monotherapie mit Metformin alleine den Blutzucker nicht ausreichend senkt. Die vorliegende Bewertung zieht Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Metformindosis heran.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU sucht in dem Studienregister nur in den Feldern Medical Condition und Active Substance und nicht in allen Textfeldern. Durch dieses Vorgehen wird u. a. der Eintrag zu der Studie P803 (EudraCT 2004-002159-16) des pU nicht gefunden.

In Modul 4 A Abschnitt 4.3.1.2.1 gibt der pU zudem an, über die Homepage <https://www.clinicalstudydatarequest.com/> auch den 2-Jahres-Studienbericht der Studie

HARMONY3 angefragt, aber bis zum 23.06.2016 keine Antwort erhalten zu haben. Das Dossier des pU und die vorliegende Bewertung basieren daher auf dem öffentlich verfügbaren 3-Jahres-Studienbericht sowie der Vollpublikation. Der 2-Jahres-Bericht der Studie HARMONY3 ist allerdings auf der Website des Sponsors GSK (<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112753#csr>) laut dortiger Angabe seit 02.05.2016 öffentlich verfügbar und hätte vom pU verwendet werden können.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien von Sitagliptin/Metformin gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat außerdem das Ziel unter weitere Untersuchungen die kardiovaskuläre Sicherheit von Sitagliptin zu beschreiben. Hierzu legt er ausschließlich ergänzend die Studie TECOS vor, führt aber darüber hinaus keine systematische Informationsbeschaffung zu weiteren Studien durch.

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

2.7.2.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU enthält die 3 RCT HARMONY 3, P803 und P024, in denen erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer unzureichenden Blutzuckereinstellung unter einer Monotherapie mit Metformin eingeschlossen wurden. Die Studien P803 und P024 lagen bereits für die Erstbewertung von Sitagliptin/Metformin vor.

Für die Fragestellung A1 ist die Studie P803 und für die Fragestellung A2 die Studie P024 relevant. Auch die Studie HARMONY 3 ist für die vorliegende Fragestellung A1 potenziell relevant, allerdings liegen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation der Fixkombination vor. Der pU hat überdies nicht gezeigt, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die Population der Patienten, die Metformin in der zulassungskonformen Tagesdosis ≥ 1700 mg erhalten haben, übertragbar sind (siehe

Abschnitt 2.7.2.2.1). Da die Studie HARMONY 3 aufgrund ihrer Laufzeit für die Fragestellung A1 vorrangig relevant ist, wird ihr potenzieller Einfluss auf Basis der Ergebnisse zur Sitagliptin-Monosubstanz adressiert (siehe Abschnitt 2.3.2.2).

2.7.2.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Für Angaben zu Studiendesign und Patientenpopulation der Studien P803 und P024 siehe Dossierbewertung A13-02 [8].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext begründet der pU in Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers durch die Behandlung der eingeschlossenen Patienten gemäß Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie [21]. Weiterhin gibt der pU an, dass im Jahre 2015 63 % bis 65 % der gesetzlich versicherten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt, mit der Fixkombination Sitagliptin/Metformin und ca. 15 % mit der Kombination Sulfonylharnstoff plus Metformin behandelt wurden. Die Angabe der Versorgungsrelevanz des Wirkstoffs lässt jedoch keine Aussage zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext zu. Der pU trifft zudem eine Aussage über Sulfonylharnstoffe insgesamt und differenziert nicht zwischen einzelnen Wirkstoffen.

2.7.2.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Studien P024 und P803

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene der Studien P024 und P803 wurde bereits in der Erstbewertung von Sitagliptin umfassend kommentiert und bewertet.

Studie HARMONY 3

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die Studie HARMONY 3 vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt es als niedrig ein. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Studie HARMONY 3 für alle Endpunkte als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht in allen Punkten gefolgt. Die Ergebnisse für die

Endpunkte symptomatische bzw. schwere Hypoglykämien werden entgegen der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung der Dossierbewertung zu Albiglutid [9] (siehe Dossierbewertung A16-44 zu Sitagliptin [7]).

2.7.2.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität aller im Dossier beschriebenen Endpunkte wurden geprüft. Wie bereits zu Beginn von Abschnitt 2.7 beschrieben, werden nur solche Aspekte kommentiert, die über die Erstbewertungen zu Sitagliptin (A13-02) und Sitagliptin/Metformin (A13-03) sowie das zugehörige Addendum (A13-29) hinausgehen. Die Kommentierung der Endpunkte der Studien P024 und P803 findet sich im Wesentlichen in der Dossierbewertung zu Sitagliptin (A13-02). Auch die Studie HARMONY 3 ist für die vorliegende Fragestellung A1 potenziell relevant, allerdings liegen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation der Fixkombination vor (siehe Abschnitt 2.3.2.1). Eine umfassende Kommentierung der Endpunkte der Studie HARMONY 3 findet sich in der Dossierbewertung A16-44 zu Sitagliptin [7].

Morbidität

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Wie in der Erstbewertung wird die Einschätzung des Gesundheitszustandes, erhoben mittels der Visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, für die Bewertung herangezogen. Diese wird abweichend von der Erstbewertung und der Einschätzung des pU als Morbiditätsendpunkt betrachtet und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet.

Weitere Nebenwirkungen

Der pU stellt in Modul 4 A des Dossiers weitere spezifische Nebenwirkungen dar. Dies sind:

- Pankreatitis (MedDRA-PT Pankreatitis [UE]): eingeschlossen
- Nierenfunktionsstörung (MedDRA-SOC Erkrankungen der Niere und der Harnwege [SUE]): eingeschlossen

Der pU schließt ergänzend zur Erstbewertung Pankreatitis und Nierenfunktionsstörungen in seine Nutzenbewertung ein, beschreibt dabei jedoch nicht, wie die Endpunkte operationalisiert wurden.

Wie bereits in der Erstbewertung A13-02 werden beide Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant eingestuft und auf Grundlage des Preferred Terms (PT) „Pankreatitis“ (gemäß MedDRA) bzw. nicht tödlicher SUEs aus der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (gemäß MedDRA) in die Bewertung des

Zusatznutzens eingeschlossen. Für die Studien P803 und P024 entsprechen die Angaben des pU den Ergebnissen der Erstbewertung, die anhand dieses PT bzw. SOC operationalisiert wurden.

Kommentare zu Ergebnissen

Kardiale und zerebrale Morbidität

Der pU betrachtet wie in seinem ursprünglichen Dossier für die bereits bekannten Studien P803 und P024 die kardiale und zerebrale Morbidität nicht als separate Endpunkte, sondern als einen kombinierten Endpunkt „schwere kardiovaskuläre Ereignisse“, ohne die Einzelkomponenten darzustellen. Daher wurden bereits in der Erstbewertung kardiale und zerebrale Ereignisse alternativ über Auswertungen von SUE relevanter MedDRA-SOC operationalisiert.

Der pU beschreibt nun in Modul 4 A, Ergebnisse zu den Einzelkomponenten (kardiale Ereignisse und zerebrale Ereignisse) deskriptiv darzustellen. Gemäß Ausführungen des pU traten in der Studie P803 2 kardiovaskuläre Ereignisse im Glimepirid-Arm auf, welche sich ausschließlich der zerebralen Morbidität zuordnen ließen. Eines der Ereignisse verlief tödlich. Im Sitagliptin-Arm trat kein Ereignis auf. In der Studie P024 traten 6 kardiovaskuläre Ereignisse im Glipizid-Arm auf, welche sich ausschließlich der kardialen Morbidität zuordnen ließen. Davon waren 3 Ereignisse tödlich. Im Sitagliptin-Arm trat kein Ereignis auf. Es liegen jedoch keine Informationen vor, um welche Ereignisse genau es sich handelt. Nicht alle potenziellen Ereignisse – wie beispielsweise der stille Myokardinfarkt – sind jedoch unmittelbar patientenrelevant. Aus diesen Gründen wird an der Operationalisierung kardialer und zerebraler Ereignisse mittels MedDRA-SOC wie in der Erstbewertung festgehalten. Sowohl für den vom pU dargestellten kombinierten Endpunkt wie auch für die Operationalisierung mittels SOC finden sich in beiden Behandlungsarmen nur wenige Ereignisse, deren Ergebnisse nicht konsistent sind (für Studie P024 siehe auch Anhang B der Dossierbewertung A16-44). Die Studien P803 und P024 waren zudem nicht darauf ausgelegt, kardiovaskuläre Folgekomplikationen zu untersuchen.

2.7.2.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin herangezogen.

2.7.2.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin herangezogen.

2.7.2.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3, die Ergebnisse der Studie TECOS. Ziel des pU ist es, die „kardiovaskuläre Sicherheit“ von Sitagliptin nachzuweisen.

Bei der Studie TECOS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender vaskulärer Vorerkrankung. Dabei wurde eine Behandlung mit Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen „Standardtherapie“ untersucht. Der pU beschreibt die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie TECOS, die für Fragestellung A ungeeignet sind. Eine fragestellungsbezogene Auswertung (Sitagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff plus Metformin) legt der pU nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie TECOS auch fraglich, ob eine solche fragestellungsbezogene Auswertung der Studie TECOS sinnvoll interpretierbar wäre.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten entsprechen zudem nicht alle der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung der Fixkombination Sitagliptin/Metformin. So erhielten nur knapp 82 % der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn eine Therapie mit Metformin. Der Anteil der Patienten, deren Metformindosis der vorgesehen Dosis von mindestens 1700 mg/Tag entspricht, ist nicht bekannt. Der pU legt hierzu auch keine Auswertungen einer Teilpopulation vor.

Bei etwa 23 % der Studienteilnehmer lag anhand der eGFR-Werte eine moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung vor ($\text{eGFR} \leq 60 \text{ ml/min}$). Dies ist insbesondere für mit Metformin behandelte Patienten von Bedeutung, da Metformin gemäß Zulassung [22] bei Patienten mit einer eGFR unter 45 ml/min nicht verabreicht werden darf und bei Patienten mit einer eGFR von 45 bis 59 ml/min die Maximaldosis 1000 mg pro Tag beträgt. Für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin besteht für Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} \leq 60 \text{ ml/min}$) eine Kontraindikation [3], da durch die Anwendung eine tägliche Dosis von mindestens 1700 mg Metformin verabreicht wird. Aus den Studienunterlagen des pU geht nicht zweifelsfrei hervor, ob und wie viele Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung entgegen der Zulassung mit Metformin behandelt wurden.

Die vom pU vorgelegte Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist nicht geeignet, die vom pU postulierte „kardiovaskuläre Sicherheit“ für Fragestellung A nachzuweisen.

2.7.2.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Bezüglich der Studien P803 und P024 entsprechen die Angaben denen der Erstbewertung und werden daher nicht erneut kommentiert.

Entsprechend den im Verfahren der Erstbewertung eingereichten Subgruppenanalysen zur Metformindosis (< 1700 mg vs. ≥ 1700 mg) für die Studien P803 und P024 geht der pU davon aus, dass auch für andere Studien Daten der Gesamtpopulation – unabhängig von der Metformindosis – für die vorliegende Fragestellung herangezogen werden können. Er zieht daher auch Ergebnisse der Studie HARMONY 3 für die Bewertung der Fixkombination Sitagliptin/Metformin heran, obwohl die Metformindosis der eingeschlossenen Patienten nicht der Zulassung entspricht.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da sich die Studie HARMONY 3 hinsichtlich der Studiendauer deutlich von der Studie P803 unterscheidet (siehe Abschnitt 2.3). Da die Studie HARMONY 3 aufgrund ihrer Laufzeit für die Fragestellung A1 vorrangig relevant ist, wird ihr potenzieller Einfluss auf Basis der Ergebnisse zur Sitagliptin-Monosubstanz adressiert.

Die vom pU vorgelegte Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist nicht geeignet, die vom pU postulierte „kardiovaskuläre Sicherheit“ für Fragestellung A nachzuweisen.

2.7.2.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht insgesamt einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin gegenüber Sulfonylharnstoffen plus Metformin. Er nimmt hierbei wie bei der Erstbewertung bezüglich der Sulfonylharnstoffe keine Einschränkung auf einzelne Wirkstoffe vor. Den Beleg leitet er auf Grundlage von 3 Studien ab, in denen die Kombination Sitagliptin/Metformin mit den Sulfonylharnstoffen Glimepirid (Studien HARMONY 3, P803) oder mit Glipizid (Studie P024) jeweils in Kombination mit Metformin verglichen wurde.

Der pU begründet dies mit einem „äußerst“ geringen Risiko von Hypoglykämien, einschließlich schwerer Hypoglykämien, sowie keiner arzneimittelbedingten

Gewichtszunahme bei präadipösen bis adipösen Patienten. Weiterhin argumentiert der pU eine kardiovaskuläre Überlegenheit sowie geringere Gesamtsterblichkeit von Sitagliptin über 2 Jahre gezeigt zu haben.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. In der vorliegenden Bewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU bei der Zusammensetzung des relevanten Studienpools der jeweiligen Fragestellung (siehe Abschnitte 2.3.2.1 und 2.3.3.1), der Relevanz der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.2.4.3) sowie der Ergebnissicherheit der Endpunkte (siehe Abschnitte 2.3.2.1.1 und 2.3.3.1.2).

Eine detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sind Abschnitt 2.3.2.3 und Abschnitt 2.3.3.4 zu entnehmen.

2.7.2.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin eingesetzt.

2.7.2.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin herangezogen.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.2.4.3 der vorliegenden Bewertung sowie in der Erstbewertung zu Sitagliptin.

2.7.3 Kommentar zur Fragestellung B: Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung B bezieht sich auf die Anwendung von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten zusätzlich zu Diät und Bewegung, wenn eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt Humaninsulin plus Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit folgt der pU bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Studienpool und Zusatznutzen

Der pU identifiziert keine Studien zu Sitagliptin/Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Er beansprucht für diese Indikation keinen Zusatznutzen. Die Angaben des pU im Dossier zu dieser Indikation werden daher nicht weiter kommentiert.

Weitere Untersuchungen des pU

Der pU beschreibt in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.2.3, die Ergebnisse der Studie TECOS. Ziel des pU ist es, die „kardiovaskuläre Sicherheit“ von Sitagliptin nachzuweisen.

Bei der Studie TECOS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender vaskulärer Vorerkrankung. Dabei wurde eine Behandlung mit Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen „Standardtherapie“ untersucht. Der pU beschreibt die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie TECOS, die für Fragestellung B ungeeignet sind. Eine fragestellungsbezogene Auswertung (Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff vs. Humaninsulin plus Metformin [Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist]) legt der pU nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie TECOS auch fraglich, ob eine solche fragestellungsbezogene Auswertung der Studie TECOS sinnvoll interpretierbar wäre.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten entsprechen zudem nicht alle der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung der Fixkombination Sitagliptin/Metformin. So erhielten nur knapp 82 % der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn eine Therapie mit Metformin. Der Anteil der Patienten, deren Metformindosis der vorgesehenen Dosis von mindestens 1700 mg/Tag entspricht, ist nicht bekannt. Der pU legt hierzu auch keine Auswertungen einer Teilpopulation vor.

Bei etwa 23 % der Studienteilnehmer lag anhand der eGFR-Werte eine moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung vor ($\text{eGFR} \leq 60 \text{ ml/min}$). Dies ist insbesondere für mit Metformin

behandelte Patienten von Bedeutung, da Metformin gemäß Zulassung [22] bei Patienten mit einer eGFR unter 45 ml/min nicht verabreicht werden darf und bei Patienten mit einer eGFR von 45 bis 59 ml/min die Maximaldosis 1000 mg pro Tag beträgt. Für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin besteht für Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR $\leq$ 60 ml/min) eine Kontraindikation [3], da durch die Anwendung eine tägliche Dosis von mindestens 1700 mg Metformin verabreicht wird. Aus den Studienunterlagen des pU geht nicht zweifelsfrei hervor, ob und wie viele Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung entgegen der Zulassung mit Metformin behandelt wurden.

Die vom pU vorgelegte Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist nicht geeignet, die vom pU postulierte „kardiovaskuläre Sicherheit“ für Fragestellung B nachzuweisen.

2.7.4 Kommentar zur Fragestellung C: Sitagliptin/Metformin plus Insulin

2.7.4.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 C (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung C bezieht sich auf die Anwendung von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin bei erwachsenen Patienten, wenn Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle sowie eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt Humaninsulin plus Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Zudem gibt der pU an, zur Bewertung von anderen als mikro- und makrovaskulären Endpunkten vergleichende Studien mit Insulinanaloga zur Ableitung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen. Zur Begründung der Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin stützt er sich auf einen Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Dulaglutid [18]. Diesem Vorgehen wird gefolgt. So kann – wie vom pU und auch in den tragenden Gründen des G-BA dargelegt – zwar wegen fehlender Daten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten nicht von einer generellen Übertragbarkeit von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte kann auf Basis der vorliegenden IQWiG-Bewertungen jedoch eine Übertragbarkeit für die in den Bewertungen untersuchten Insulinanaloga angenommen werden. Studien zum Vergleich mit diesen Insulinanaloga, die nicht auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen ausgerichtet sind, können daher für die vorliegende Bewertung herangezogen werden [23,24].

Der pU führt weiterhin aus, als zweckmäßige Vergleichstherapie Therapien zu berücksichtigen, bei denen eine Intensivierung der Insulintherapie erfolgte, ohne dies näher zu erläutern. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird geprüft, ob in den vom pU vorgelegten Studien eine aufgrund der individuellen Therapiesituation des Patienten angemessene Eskalation der bestehenden unzureichenden Insulintherapie erfolgte (z. B. durch Wechsel auf eine intensiviertere Insulintherapie).

2.7.4.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 C)

2.7.4.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu einer bestehenden Insulintherapie für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu ermitteln, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Die Bewertung des pU erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin in Kombination mit Metformin, gegebenenfalls nur Insulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist (zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA). Er nimmt die Bewertung zudem hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit einer Minstdauer von 24 Wochen vor.

Wie bereits in der Erstbewertung von Sitagliptin/Metformin gibt der pU an, die Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination Sitagliptin/Metformin auf der Grundlage von RCT mit den Einzelwirkstoffen vorzunehmen, da die Tagesdosis der Einzelwirkstoffe in den Studien mit der der Fixkombination vergleichbar und die freie und die fixe Kombination bioäquivalent seien [25].

Der Fragestellung des pU sowie seinen Ein- und Ausschlusskriterien wird weitgehend gefolgt. Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Vergleichstherapie

Der pU gibt abweichend von der Festlegung des G-BA an, als Vergleichstherapie Insulin heranzuziehen, die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bezieht sich hingegen ausschließlich auf Humaninsulin. Ergebnisse aus Studien mit Insulinanaloga sind jedoch nur in bestimmten Situationen auf Humaninsulin übertragbar (siehe Abschnitt 2.7.4.1).

Der pU gibt an, bei der Vergleichstherapie Therapien zu berücksichtigen, bei denen eine Optimierung der Insulintherapie auf patientenindividueller Basis erfolgte. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Des Weiteren beschreibt er, dass er unter einer Optimierung der Insulintherapie unter anderem eine Insulindosisanpassung unter Beibehaltung des bisherigen Insulinregimes verstehe. Dies widerspricht allerdings seiner Angabe, dass die Optimierung auf patientenindividueller Basis erfolgen soll, da die Dosisanpassung nur eine von mehreren Optimierungsmöglichkeiten darstellt und je nach Dauer und Art der bestehenden Insulintherapie medizinisch nicht sinnvoll ist.

2.7.4.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegen (siehe Abschnitt 2.5.1) wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.4.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.4.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keinen Hinweis, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU sucht in dem Studienregister nur in den Feldern Medical Condition und Active Substance und nicht in allen Textfeldern. Durch dieses Vorgehen wird u. a. für Fragestellung A der Eintrag zu der Studie P803 (EudraCT 2004-002159-16) des pU nicht gefunden.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine relevanten Studien von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat außerdem das Ziel unter weitere Untersuchungen die „kardiovaskuläre Sicherheit“ von Sitagliptin zu beschreiben. Hierzu legt er ausschließlich ergänzend die Studie TECOS vor, führt aber darüber hinaus keine systematische Informationsbeschaffung zu weiteren Studien durch.

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

2.7.4.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU besteht für Fragestellung C aus der Studie P260. Hierbei handelt es sich um eine vom pU gesponserte multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Sitagliptin gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über einen Zeitraum von 24 Wochen. Die Studie war zum Zeitpunkt der Erstbewertung noch nicht abgeschlossen. Die Studie ist aus den in Abschnitt 2.5.1 beschriebenen Gründen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.

2.7.4.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine geeigneten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die Ausführungen des pU zu den Studienergebnissen werden daher nicht kommentiert.

2.7.4.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen.

2.7.4.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen.

2.7.4.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU beschreibt in Modul 4 C, Abschnitt 4.3.2.3, die Ergebnisse der Studie TECOS. Ziel des pU ist es, die „kardiovaskuläre Sicherheit“ von Sitagliptin nachzuweisen.

Bei der Studie TECOS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender vaskulärer Vorerkrankung. Dabei wurde eine Behandlung mit Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen „Standardtherapie“ untersucht. Der pU beschreibt die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie TECOS, die für Fragestellung C ungeeignet sind. Eine fragestellungsbezogene Auswertung (Sitagliptin/Metformin plus Insulin vs. Humaninsulin plus Metformin [Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist]) legt der pU nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie TECOS auch fraglich, ob eine solche fragestellungsbezogene Auswertung der Studie TECOS sinnvoll interpretierbar wäre.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten entsprechen zudem nicht alle der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung der Fixkombination Sitagliptin/Metformin. So erhielten nur knapp 82 % der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn eine Therapie mit Metformin. Der Anteil der Patienten, deren Metformindosis der vorgesehen Dosis von mindestens 1700 mg/Tag entspricht, ist nicht bekannt. Der pU legt hierzu auch keine Auswertungen einer Teilpopulation vor.

Bei etwa 23 % der Studienteilnehmer lag anhand der eGFR-Werte eine moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung vor ($\text{eGFR} \leq 60 \text{ ml/min}$). Dies ist insbesondere für mit Metformin behandelte Patienten von Bedeutung, da Metformin gemäß Zulassung [22] bei Patienten mit einer eGFR unter 45 ml/min nicht verabreicht werden darf und bei Patienten mit einer eGFR von 45 bis 59 ml/min die Maximaldosis 1000 mg pro Tag beträgt. Für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin besteht für Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{eGFR} \leq 60 \text{ ml/min}$) eine Kontraindikation [3], da durch die Anwendung eine tägliche Dosis von mindestens 1700 mg Metformin verabreicht wird. Aus den Studienunterlagen des pU geht nicht zweifelsfrei hervor, ob und wie viele Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung entgegen der Zulassung mit Metformin behandelt wurden.

Die vom pU vorgelegte Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist nicht geeignet, die vom pU postulierte „kardiovaskuläre Sicherheit“ für Fragestellung C nachzuweisen.

2.7.4.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.4.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 C auf die von ihm eingeschlossene Studie P260 sowie auf die ergänzend dargestellte Studie TECOS. Der pU argumentiert hier unter anderem für die Studie P260, dass diese für die vorliegende Fragestellung geeignet sei, weil individuelle Insulindosissteigerungen in beiden Behandlungsarmen möglich waren. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.5.1). Die vom pU vorgelegte Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist nicht geeignet, die vom pU postulierte „kardiovaskuläre Sicherheit“ für Fragestellung C nachzuweisen.

2.7.4.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Sitagliptin für Fragestellung C (Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin) beruht auf der direkt vergleichenden Studie P260. Der pU beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die vom pU vorgelegte Studie ist aus den in Abschnitt 2.5.1 genannten Gründen nicht relevant.

2.7.4.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.4.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin eingesetzt.

2.7.4.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.4.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevante Studie für Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen wurde, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A bis C Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3A bis C (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 stellt der pU nachvollziehbar dar. Um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, ist Sitagliptin/Metformin grundsätzlich als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt [3]. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf 3 Indikationen:

- A) Patienten, deren Blutzucker unter einer Metformin-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis nicht ausreichend kontrolliert wird oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden (Bezeichnung: Kombination Sitagliptin/Metformin)
- B) Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff)
- C) Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von Metformin und Insulin nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Sitagliptin/Metformin plus Insulin).

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht u. a. durch die Verminderung von Hypoglykämien sowie die verhinderte Gewichtszunahme therapeutische Vorteile in Sitagliptin/Metformin.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU erläutert die beschränkte und heterogene epidemiologische Datenlage trotz der Bedeutung der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2.

Der pU bezieht sich daher für die Angabe der Anzahl der GKV-Patienten in den Zielpopulationen auf die Beschlüsse zu Diabetes-Arzneimitteln vom G-BA [26,27].

Tabelle 13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Indikation	GKV-Zielpopulation	Quellen
Kombination Sitagliptin/Metformin	615 800–634 600	[26-28]
Kombination Sitagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff	62 400	[26-28]
Kombination Sitagliptin/Metformin + Insulin	113 850	[26-28]
GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation für die jeweilige Patientengruppe ist in der Größenordnung plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Auf Basis von Prognosen der International Diabetes Federation geht der pU davon aus, dass für Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre mit keinen wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Prävalenz und der Inzidenz zu rechnen ist.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es gibt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid) und gegenüber Glipizid in der Kombination mit Metformin. Dieser Zusatznutzen ist gegenüber Glipizid auf Patienten beschränkt, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt ist. Für Patienten, bei denen ein solches Therapieziel nicht angestrebt wird, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen (für weitere Details siehe Abschnitt 2.6). Der Anteil der Patienten mit einer angestrebten normnahen Blutzuckersenkung in der Kombination Sitagliptin/Metformin kann auf Basis der Daten im Dossier nicht bestimmt werden. Gegenüber Glipizid unterscheidet sich darüber hinaus das Ausmaß des Zusatznutzens je nach Geschlecht. Auch zur Frage der Geschlechtsverteilung in dieser Indikation (Kombination Sitagliptin/Metformin) liefert das Dossier des pU keine ausreichenden Informationen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3A bis C (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt korrekt an, dass täglich 2 Tabletten Sitagliptin/Metformin eingenommen werden. Außerdem gibt er für Metformin und Sulfonylharnstoff sowie Insulin die zugelassenen Dosierungen nach Fachinformation korrekt an.

Für die Kombination von Sitagliptin/Metformin und Insulin zieht der pU die Kosten für den Insulindosisunterschied (–8 %) von den Jahrestherapiekosten ab. Der pU begründet dies mit pharmakodynamischen Eigenschaften. Diese Reduktion kann nicht nachvollzogen werden, da die Fachinformation [3] eine Reduktion der Insulingabe nicht regelhaft vorsieht.

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Sitagliptin/Metformin stellt der pU korrekt dar (Lauer-Taxe vom 01.04.2016). Die Kostendarstellungen für Metformin, Sulfonylharnstoff und Insulin sind unvollständig, da der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt blieb.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Laut pU sollen für die Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff zusätzliche Kosten für Blutzuckermessgerät, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten für Sulfonylharnstoff anfallen. Dies ist nicht nachvollziehbar, da die Fachinformation diese nicht regelhaft vorsieht.

Bei der Anwendung von Insulin werden zusätzliche Kosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln angesetzt. Die Kostenberechnung ist nachvollziehbar. Weiterhin setzt der pU Kosten für ein Blutzuckermessgerät und Insulinpens an. Die Kosten für das wirtschaftlichste Blutzuckermessgerät betragen 9,90 € und sollen über 5 Jahre abgeschrieben werden. Die Kosten für den wirtschaftlichsten Insulinpen betragen 47,09 € und sollen über 2 Jahre abgeschrieben werden. Der pU begründet die Nutzungsdauer nicht, deshalb sind die Angaben nicht vollständig nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Metformin, Sitagliptin/Metformin und Insulin sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für Sulfonylharnstoff weichen überschätzt, da der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt, welche die Fachinformation nicht regelhaft vorsieht.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass belastbare Prognosen für zukünftige Versorgungsanteile vor allem aufgrund Markteintritte und -austritte nicht möglich sind.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU bezieht sich für die Angabe der Anzahl der GKV-Patienten in den Zielpopulationen auf die Beschlüsse zu Diabetes-Arzneimitteln vom G-BA [26-28]. Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation für die jeweilige Patientengruppe ist in der Größenordnung plausibel.

Für Metformin, Sitagliptin/Metformin und Insulin sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Sulfonylharnstoff weichen nach oben ab, da der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt, welche die Fachinformation nicht regelhaft vorsieht.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin wurde gemäß Fachinformation [3] für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden Indikationen durchgeführt:

- **Sitagliptin/Metformin:** bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.
- **Sitagliptin/Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff:** bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.
- **Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Insulin:** bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Darüber hinaus ist Sitagliptin/Metformin auch in Kombination mit Glitazonen zugelassen [3]. Die Glitazone unterliegen jedoch einem Verordnungsausschluss [4]. Diese Indikation wurde in der Nutzenbewertung daher nicht betrachtet.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin werden getrennt nach den 3 Indikationen dargestellt. Zusätzlich erfolgt für die Fragestellung A gemäß Auftrag des G-BA auch eine Darstellung des Zusatznutzens unter Verwendung des Sulfonylharnstoffs Glipizid (Fragestellung A2).

Tabelle 14 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 14: Sitagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Sitagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich)
A2	Sitagliptin/Metformin	Glipizid plus Metformin ^a	<i>Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung:</i> Männer: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen Frauen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich) <i>anderes Therapieziel:</i> Zusatznutzen nicht belegt
B	Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
C	Sitagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Gemäß Auftrag des G-BA wurden zusätzlich direkt vergleichende Studien von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin (Fragestellung A2) bewertet.			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 15: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Sitagliptin/Metformin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> in der höchsten vertragenen Dosis nicht ausreichend kontrolliert wird oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden	615 800– 634 600	Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation für die jeweilige Patientengruppe ist in der Größenordnung plausibel. Es sind keine aussagekräftigen Angaben zu den verschiedenen Patientengruppen (Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung, Geschlechtsverteilung) im Dossier vorhanden.
Sitagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von <u>Metformin und Sulfonylharnstoff</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	62 400	
Sitagliptin/Metformin + Insulin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von <u>Metformin und Insulin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	113 850	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar des Instituts	
Kombination Sitagliptin/Metformin			Für Metformin, Sitagliptin/Metformin und Insulin sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Sulfonylharnstoff sind überschätzt, da der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt, welche die Fachinformation nicht regelmäßig vorsieht.	
Sitagliptin/Metformin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> in der höchsten vertragenen Dosis nicht ausreichend kontrolliert wird oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden	565,01		
Metformin + Sulfonylharnstoff ^b		47,84–321,02		
Kombination Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff				
Sitagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff ^b	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von <u>Metformin und</u> <u>Sulfonylharnstoff</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	578,35–782,55		
Humaninsulin (+ Metformin)		611,14–1394,76		
Kombination Sitagliptin/Metformin plus Insulin				
Sitagliptin/Metformin + Insulin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von <u>Metformin und Insulin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	1143,51–1791,03		
Humaninsulin (+ Metformin)		611,14–1394,76		
a: Angaben des pU				
b: Unter Sulfonylharnstoff sind Glibenclamid und Glimepirid zu verstehen.				
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer				

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels, die sich aus der Fachinformation ergeben

Janumet®/Velmetia® ist für erwachsene Patienten bei Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Mono- oder Kombinationstherapie zugelassen. Die Anwendungsgebiete sind in oben in Abschnitt 1.3 differenziert beschrieben.

Bei einer qualitätsgesicherten Anwendung von Janumet®/Velmetia® gilt es unter Berücksichtigung der entsprechenden Dosierung (siehe unten Zusammenfassung

Abschnitt 4.2) der jeweiligen Patientenpopulationen insbesondere die Gegenanzeigen sowie die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, siehe unten, Zusammenfassung der Abschnitte 4.3 sowie 4.4 der Fachinformation.

Janumet®/Velmetia® sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden und ist während der Stillzeit kontraindiziert; Daten zu einem Einfluss auf die menschliche Fertilität liegen nicht vor (Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Der Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wird als vernachlässigbar beschrieben (Abschnitt 4.7 der Fachinformation).

Hinsichtlich Wechselwirkungen liegen Studien nur für die Einzelsubstanzen vor: während für Sitagliptin bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln Wechselwirkungen als gering beschrieben werden, werden aufgrund des Metforminanteils Wechselwirkungen mit Arzneimitteln mit kationischen Wirkstoffen, Kontrastmitteln, Glukokortikoiden, best. Blutdrucksenkern sowie Alkohol beschrieben (siehe unten Zusammenfassung Abschnitt 4.5 der Fachinformation und „Notwendigkeit kurz- oder langfristiger Überwachungsmaßnahmen; sowie Interaktion mit Lebensmitteln“).

Besondere Maßnahmen zum Nebenwirkungsmanagement sind in der Fachinformation nicht vorgegeben, außer zu den im Kapitel „Warnhinweise“ beschriebenen Nebenwirkungen. Berichtete Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt.

Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen, supportiven Maßnahmen ergriffen werden (Abschnitt 4.9 der Fachinformation); bei Auftreten einer Laktatazidose muss stationär behandelt werden.

Dosierung und Art der Anwendung (Zusammenfassung des Abschnitts 4.2 der Fachinformation)

Dosierung

Die Dosis von Janumet®/Velmetia® sollte individuell festgelegt werden, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 100 mg Sitagliptin zu überschreiten.

Patienten, die mit der Maximaldosis einer Metforminmonotherapie unzureichend eingestellt sind:

Die übliche Anfangsdosis sollte sich aus Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) sowie der bisherigen Metformindosierung ergeben.

Patienten, die von einer Kombination der jeweiligen Einzelwirkstoffe Sitagliptin und Metformin umgestellt werden:

Umstellung auf Janumet®/Velmetia® initial mit den bisher eingenommenen Dosierungen von Sitagliptin und Metformin.

Patienten, die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus der vertragenen Maximaldosis Metformin und einem Sulfonylharnstoff unzureichend eingestellt sind:

Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff ggf. Dosisanpassung des Sulfonylharnstoffes.

Patienten, die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus der vertragenen Maximaldosis Metformin und einem PPAR γ -Agonisten unzureichend eingestellt sind:

Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht.

Patienten, die durch eine Zweifachtherapie bestehend aus Insulin und der maximal vertragenen Dosis Metformin unzureichend eingestellt sind:

Sitagliptin in einer Dosis von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen entspricht. In Kombination mit Insulin ggf. Insulindosis anpassen.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $[CrCl] \geq 60$ ml/min): keine Dosisanpassung. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min): Nicht einsetzen.

Leberfunktionsstörung

Bei Leberfunktionsstörung: Nicht einsetzen.

Ältere Menschen

Mit zunehmendem Alter mit vermehrter Vorsicht anwenden. Überwachung der Nierenfunktion (Risiko Laktatazidose).

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit bei Pat. unter 18 Jahren sind nicht erwiesen (keine Daten).

Art der Anwendung

Zweimal täglich zu den Mahlzeiten.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

- *Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile*
- *diabetischer Ketoazidose, diabetischem Präkoma*
- *mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4)*
- *akuten Erkrankungen, welche die Nierenfunktion beeinflussen können, wie:*
 - o Dehydratation*
 - o schweren Infektionen*
 - o Schock*
 - o intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln*
- *akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebehypoxie verursachen können, wie:*
 - o Herz- oder Lungeninsuffizienz*
 - o kürzlich stattgefundener Myokardinfarkt*
 - o Schock*
- *Leberfunktionsstörung*
- *akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus*
- *Stillzeit.*

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Zusammenfassung des Abschnitts 4.4 der Fachinformation)

Allgemeine Hinweise

Nicht bei Typ-1-Diabetikern oder diabetischer Ketoazidose.

Akute Pankreatitis

Bei Anwendung von DPP-4 Inhibitoren Risiko einer akuten Pankreatitis möglich: Information der Patienten über Symptomatik erforderlich. Bei Verdacht auf eine

Pankreatitis: Absetzen von Janumet®/Velmetia® sowie anderer potenziell eine Pankreatitis verursachender Arzneimittel; bei Bestätigung einer akuten Pankreatitis, Therapie mit Janumet®/Velmetia® nicht wieder aufnehmen. Vorsicht bei Pankreatitis in der Krankengeschichte.

Laktatazidose

Laktatazidose wurde vorwiegend von Diabetikern mit signifikanter Niereninsuffizienz berichtet. Weitere damit assoziierte Risikofaktoren, wie z. B. schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Ketose, langes Fasten, übermäßiger Alkoholgenuss, Leberinsuffizienz und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sollten beachtet werden.

Diagnose

Besteht ein Verdacht auf eine metabolische Azidose, sollte die Therapie mit dem Arzneimittel abgebrochen und der Patient umgehend in ein Krankenhaus eingewiesen werden.

Nierenfunktion

Die Metformin-assoziierte Laktatazidose hängt vom Grad der Nierenfunktionsstörung ab, die Serum-Kreatinin-Konzentration sollte daher bestimmt werden:

- mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion*
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit Serum-Kreatinin-Spiegeln am oberen Normwert oder darüber und bei älteren Patienten.*

Vorsicht bei älteren Patienten in Situationen, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können (aufgrund evtl. asymptomatisch verminderter Nierenfunktion).

Hypoglykämien

In Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff Hypoglykämien möglich: Daher ggf. Dosisanpassung des Sulfonylharnstoffs oder Insulins.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Einschließlich Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschl. Stevens-Johnson-Syndrom: bei Verdacht auf Überempfindlichkeitsreaktion: Absetzen von Janumet®/Velmetia®. Abklärung anderer möglicher Ursachen u. Einleitung alternativer Diabetesbehandlung.

Chirurgische Eingriffe

48 Stunden vor einer geplanten Operation mit einer Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie sollte Janumet®/Velmetia® abgesetzt und im Allgemeinen erst 48 Stunden danach sowie nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Bei intravaskulärer Gabe jodhaltiger Kontrastmittel ist Niereninsuffizienz möglich, die unter Metformin zu einer Laktatazidose führen könnte. Janumet®/Velmetia® sollte vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt und erst 48 Stunden danach sowie nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden.

Veränderung im klinischen Zustand von Patienten, deren Typ-2-Diabetes mellitus bisher unter Kontrolle war:

Wenn gut eingestellte Patienten abnorme Laborwerte oder klinische Erkrankungen entwickeln (insbes. unklare oder schlecht zu definierende Krankheiten), sollte umgehend auf eine Ketoazidose oder Laktatazidose untersucht werden. Sobald eine Azidose vorliegt, in jeglicher Form, muss die Behandlung sofort abgesetzt werden und andere entsprechende korrektive Maßnahmen sind zu ergreifen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Zusammenfassung des Abschnitts 4.5 der Fachinformation)

Pharmakokinetischen Interaktionsstudien liegen nur für die einzelnen Wirkstoffe, Sitagliptin und Metformin, vor.

Aufgrund des Metforminbestandteils von Janumet®/Velmetia® besteht ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation (insbes. bei Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung). Alkoholgenuss und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu vermeiden.

Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, die vorwiegend renal durch tubuläre Sekretion eliminiert werden (z. B. Cimetidin) können mit Metformin bezüglich renaler tubulärer Transportsysteme konkurrieren. Engmaschige Kontrolle des Blutzuckers wird empfohlen: ggf. Dosisanpassung bzw. Veränderungen der diabetischen Behandlung.

Jodhaltige Kontrastmittel: siehe Warnhinweise oben.

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Bei zusätzlicher Gabe von Glukokortikoiden (systemisch und topisch gegeben), Beta-2-Agonisten und Diuretika sollte aufgrund deren intrinsischen hyperglykämischen Wirkung

der Blutzucker sollte häufiger kontrolliert werden. Ggf. Dosisanpassung des Antidiabetikums.

Bei zusätzlicher Gabe von ACE-Hemmern: Ggf. Dosisanpassung des Antidiabetikums.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel ist gering.

Bei normaler Nierenfunktion spielt die Metabolisierung nur eine geringe, bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) möglicherweise eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin. Potente Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) verändern möglicherweise die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium.

Die Wirkung von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität unter gemeinsamer Behandlung von Sitagliptin und Digoxin wird Überwachung empfohlen.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin ein Risiko für eine Hypoglykämie besteht.

Anforderungen an die Diagnostik

Janumet®/Velmetia® ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Aus der Fachinformation für Sitagliptin/Metformin ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik. Hinweise zur Diagnose der schwerwiegenden metabolischen Komplikation „Laktatazidose“ werden in der Fachinformation abgedeckt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Modul 3 Abschnitt 3.4.1 (siehe entsprechende Kapitel der Fachinformation).

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte/Ärztinnen und des med. Fachpersonals

Janumet®/Velmetia® ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Aus der Fachinformation für Sitagliptin/Metformin ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Fachpersonals.

Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Modul 3 Abschnitt 3.4.1 (siehe entsprechende Kapitel der Fachinformation).

Das medizinische Fachpersonal wird zur Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung über das nationale Meldesystem aufgefordert, um eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels zu gewährleisten.

Anforderungen an die Infrastruktur

Besondere Anforderungen an die Infrastruktur der behandelnden Ärzte ist der Fachinformation nicht zu entnehmen. Bei starker Überdosierung von Metformin (oder gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren für eine Laktatazidose) kann es zu einer Laktatazidose kommen, diese muss jedoch stationär behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation).

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Eine generelle Beschränkung der Dauer der Behandlung der Patienten - über die in Abschnitt „Warnhinweise“ und Wechselwirkungen“ hinaus beschriebenen Bedingungen - ist derzeit nicht gegeben. Darüber hinaus gilt es bei Langzeitbehandlung evtl. auftretende Nebenwirkungen zu beachten, z. B. Vitamin-B12-Mangel.

Notwendigkeit kurz- oder langfristiger Überwachungsmaßnahmen

Kurz- oder langfristige spezielle Überwachungsmaßnahmen sind nicht erforderlich, die behandelnden Personen oder Einrichtungen müssen nicht für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein, bei Auftreten einer Laktatazidose muss allerdings stationär behandelt werden. Es sind hier vor allem die Unterabschnitte „Dosierung“ (siehe oben) und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ sowie Wechselwirkungen (siehe oben und als Kurzzusammenfassung unten) der Fachinformation zu berücksichtigen.

Hinsichtlich Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen sollten Patienten über Symptome einer akuten Pankreatitis (anhaltende starke Bauchschmerzen) informiert werden; bei Verdacht auf eine Pankreatitis ist Janumet®/Velmetia® abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis, ist die Therapie mit Janumet nicht wieder

aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist generell Vorsicht geboten.

Auf Anzeichen einer Laktatazidose muss insbesondere bei Patienten mit signifikanter Niereninsuffizienz und/oder weiteren Risikofaktoren z. B. Ketose, langes Fasten, übermäßiger Alkoholgenuß, Leberinsuffizienz geachtet werden; Hinweise zur Diagnosestellung sind in der Fachinformation unter Abschnitt 4.4 angegeben.

Unter Kombinationstherapie mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen wird empfohlen zur Verringerung des Risikos von Hypoglykämien ggf. eine Dosisanpassung von Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen vorzunehmen.

Die Behandlung mit Janumet®/Velmetia® sollte aufgrund des Metforminanteils 48 Stunden vor einer geplanten Operation mit einer Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie unterbrochen werden und erst nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden; letzteres gilt ebenso bei intravaskulärer Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Hinsichtlich Wechselwirkungen sollte aufgrund des Metforminbestandteils insbesondere auf Anzeichen einer Laktatazidose und deren Risikofaktoren geachtet werden. Wechselwirkungen mit Arzneimitteln mit kationischen Wirkstoffen, Kontrastmitteln, Glukokortikoiden, best. Blutdrucksenkern sowie Alkohol beschrieben, daher kann eine Dosisanpassung der Arzneimittel oder Janumet®/Velmetia® erforderlich werden; bei intravaskulärer Gabe jodhaltiger Kontrastmittel muss Janumet®/Velmetia® vorübergehend abgesetzt werden.

Hinsichtlich Wechselwirkungen sollten aufgrund des Sitagliptinanteils Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Da primär das Enzym CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortlich ist, könnte die Metabolisierung jedoch bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium verändern.

Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen, supportiven Maßnahmen ergriffen werden, z. B. nicht resorbierte Substanz aus dem Gastrointestinaltrakt entfernen, den Patienten klinisch überwachen (einschließlich der Erstellung eines EKGs) und evtl. erforderliche unterstützende Behandlungen einleiten; bei Laktatazidose muss stationär behandelt werden.

Interaktion mit Arzneimitteln

Pharmakokinetische Interaktionsstudien wurden nur für die einzelnen Wirkstoffe, Sitagliptin und Metformin, durchgeführt.

Metformin

Da Janumet®/Velmetia® Metformin enthält, können Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, die vorwiegend renal durch tubuläre Sekretion eliminiert werden (z. B. Cimetidin) mit Metformin durch Konkurrenz bezüglich gemeinsamer renaler tubulärer Transportsysteme interagieren. Daher sollten eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers, eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereichs und Veränderungen der diabetischen Behandlung in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, die über renale tubuläre Sekretion eliminiert werden, gegeben werden.

Die intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu Niereninsuffizienz mit folgender Metforminakkumulation und einem Risiko einer Laktatazidose führen.

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Glukokortikoide (systemisch und topisch gegeben), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert sein und sein Blutzucker sollte häufiger kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

ACE-Hemmer können den Blutzuckerspiegel senken. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

Sitagliptin

Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel wird als gering beschrieben, jedoch sollten Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Da primär das Enzym CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortlich ist, könnte die Metabolisierung jedoch bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich,

dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium verändern.

Interaktion mit Lebensmitteln

Interaktionen mit Lebensmitteln – außer mit Alkohol - werden in der Fachinformation nicht beschrieben. Aufgrund des Metforminbestandteils von Janumet®/Velmetia® besteht ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation (insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung). Alkoholgenuss und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Janumet®/Velmetia® sollte zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die mit Metformin assoziierten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. MSD. Janumet 50 mg/850 mg Filmtabletten, Janumet 50 mg/1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2016. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage III: Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [online]. 17.06.2010 [Zugriff: 19.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf.
5. Pfizer. Glibenese: Fachinformation [unveröffentlicht]. 26.09.2000.
6. Pfizer Corporation Austria. Minidiab 5 mg - Tabletten: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. [Zugriff: 17.08.2016]. URL: https://aspregister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=15529&type=DOTC_FA_CH_INFO.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-44. Köln: IQWiG; 2016. (IQWiG-Berichte; Band 444).
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-02 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 08.09.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 175). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Albiglutid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-36 [online]. 23.12.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 268). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-36_Albiglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dulaglutid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-07 [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 06.07.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 299). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-07_Dulaglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A13-03 (Sitagliptin/Metformin): Auftrag A13-29 [online]. 29.08.2013 [Zugriff: 14.06.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 187). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-29_Addendum-zum-Auftrag-A13-03_Sitagliptin-Metformin.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-03 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 05.07.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 176). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-03_Sitagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
14. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. Stat Med 2014; 33(28): 4861-4874.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Sitagliptin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 16.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf.
16. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
17. Mathieu C, Shankar RR, Lorber D, Umpierrez G, Wu F, Xu L et al. A randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of co-administration of sitagliptin with intensively titrated insulin glargine. Diabetes Ther 2015; 6(2): 127-142.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dulaglutid [online]. 16.07.2015 [Zugriff: 19.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Sitagliptin/Metformin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 04.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2520/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_TrG.pdf.

20. European Medicines Agency. Janumet: European public assessment report [online]. 06.08.2016 [Zugriff: 12.09.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000861/WC500038809.pdf.
21. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes; Kurzfassung; Version 4 [online]. 11.2014 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-kurz.pdf>.
22. Merck. Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-03; Version 1.1 [online]. 26.02.2009 [Zugriff: 23.08.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-04 [online]. 15.12.2005 [Zugriff: 23.08.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 3). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf.
25. European Medicines Agency. Janumet: European public assessment report; product information [Deutsch] [online]. 29.03.2016 [Zugriff: 18.04.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000861/WC500038805.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Sitagliptin/Metformin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 04.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1823/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_BAnz.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Vildagliptin/Metformin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1826/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin-Metformin_BAnz.pdf.

28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII : Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB

V; Saxagliptin/Metformin [online]. 02.05.2013 [Zugriff: 23.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Barthel, Andreas	ja	ja/nein	ja/nein	nein/ja	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

³ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung³, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?