

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sitagliptin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 27.03.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Dieses wurde in der Dossierbewertung A13-02 bewertet. 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

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **Monotherapie mit Sitagliptin:** bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
- **Sitagliptin in Kombination mit Metformin:** bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkt.
- **Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff:** bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
- **Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin:** bei Patienten, bei denen eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senkt.
- **Sitagliptin zusätzlich zu Insulin** (mit oder ohne Metformin): bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt.

Die Bewertung wird – der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA folgend – für 5 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin

Fragestellung <sup>a</sup>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Monotherapie mit Sitagliptin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) <sup>b</sup>
B	Sitagliptin plus Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) <sup>b</sup> plus Metformin
C	Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid <sup>c</sup> , ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)
D	Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin ( <i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich</i> )
E	Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)	Humaninsulin plus Metformin ( <i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i> )
<p>a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU.                      b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden                      c: Der pU hat für dieses Anwendungsgebiet keine Studien vorgelegt, so dass eine eventuelle zusätzliche Bewertung direkt vergleichender Studien gegenüber Glipizid (in Kombination mit Humaninsulin) nicht relevant ist.                      G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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 Mindestdauer 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 B bis E (Sitagliptin 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. Insgesamt sind die Darstellungen im Dossier nicht geeignet, Aussagen für die einzelnen Fragestellungen der vorliegenden Bewertung abzuleiten.

## **Ergebnisse**

### ***Fragestellung A: Sitagliptin-Monotherapie***

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

#### ***Fragestellung A1: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)***

Wie in der Erstbewertung schloss der pU für die Fragestellung A1 1 direkt vergleichende Studie (P251) ein. Diese war für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, weil davon auszugehen ist, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin – nicht erfüllten.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Monotherapie mit Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid]), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### ***Fragestellung A2: Sitagliptin vs. Glipizid***

Für die Fragestellung A2 zieht der pU insgesamt 3 direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid heran: P010 (einschließlich der beiden Extensionsphasen P010-10 und P010-20), P063 und P073. Alle 3 Studien hatte der pU bereits zur Erstbewertung vorgelegt. Dabei waren die beiden Studien P010 und P073 nicht für die Nutzenbewertung relevant. Von den 3 genannten Studien war lediglich eine Teilpopulation der Studie P063 relevant. Dies gilt auch für die vorliegende Nutzenbewertung.

Damit liegt für die vorliegende Fragestellung dieselbe Studie vor wie in der Erstbewertung. Zwischenzeitlich hat sich allerdings die Zulassung von Metformin dahin gehend geändert, dass Metformin erst bei einer Kreatininclearance  $< 45$  ml/min kontraindiziert ist. Damit hat sich der Kreis der Patienten, für die Sitagliptin in der Monotherapie infrage kommt, entsprechend verkleinert. Dies betrifft ebenfalls die Größe der für die vorliegende Bewertung relevanten Teilpopulation der Studie P063. Der pU legt jedoch lediglich die aus der Erstbewertung bekannte Auswertung der Studie P063 vor, obwohl aufgrund der Zulassungsänderung von Metformin eine andere Auswertung notwendig wäre. Dieses Vorgehen ist zum einen inkonsistent, da der pU die Zulassungsänderung für die Berechnung der Patientenzahlen berücksichtigt, zum anderen nicht sachgerecht, da das Ergebnis der Nutzenbewertung aufgrund der geringen Ereigniszahlen hiervon potenziell relevant beeinflusst wird. Insgesamt liegen daher zur Fragestellung A2 keine interpretierbaren Daten vor.

Damit ist der Zusatznutzen von Sitagliptin in der Monotherapie nicht belegt.

### ***Fragestellung B: Kombination Sitagliptin plus 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 B1) und zusätzlich gegenüber Glipizid plus Metformin bestimmt (Fragestellung B2).

### ***Fragestellung B1: Sitagliptin plus 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 plus Metformin mit Glimepirid plus Metformin verglichen wurde (Studie P803 und Studie HARMONY 3). 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.

Grundsätzlich sind beide Studien für die vorliegende Fragestellung relevant. Aufgrund der deutlich längeren Dauer der Studie HARMONY 3 (156 Wochen plus 8 Wochen Nachbeobachtung) gegenüber der Studie P803 (30 Wochen) wird für die Ableitung des Zusatznutzens von Sitagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) primär die Studie HARMONY 3 herangezogen. Die Studie P803 wird ergänzend zur Beurteilung der Aussagesicherheit auf Endpunktebene herangezogen.

Die Studie HARMONY 3 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosierung  $\geq 1500$  mg (oder einer maximal tolerierbaren Dosierung  $< 1500$  mg/Tag) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde und die zur letzten Visite in der Stabilisierungsphase einen HbA1c-Wert zwischen 7 % und 10 % aufwiesen. Vor dem Screening sollten alle Patienten Metformin für mindestens 12 Wochen und davon mindestens 8 Wochen in stabiler Dosierung erhalten haben.

Es wurden insgesamt 1049 Patienten im Verhältnis 3:3:3:1 in die 4 Behandlungsarme Albiglutid, Glimepirid, Sitagliptin und Placebo (jeweils mit Metformin) randomisiert.

#### *Therapieregime*

Die Patienten erhielten nach der Randomisierung entweder eine fixe Dosis von 100 mg/Tag Sitagliptin oder eine Dosis von 2 mg/Tag Glimepirid, die ab Woche 4 maskiert auf 4 mg/Tag erhöht werden konnte. Zusätzlich erhielten alle Patienten  $\geq 1500$  mg/Tag Metformin.

Damit standen für Glimepirid nicht alle Dosierungsoptionen gemäß Fachinformation zur Verfügung. So konnten die Patienten weder mit der geringsten Anfangsdosis von 1 mg starten

noch konnten Titrationsschritte von 1 mg durchgeführt werden. Auch eine Erhöhung auf die maximale Dosierung von bis zu 6 mg war nicht möglich. Eine individuell optimierte Behandlung unter Ausschöpfung der Möglichkeiten einer zulassungskonformen Anwendung von Glimepirid erfolgte daher nicht. Die Studie HARMONY 3 kann jedoch für die Nutzenbewertung von Sitagliptin herangezogen werden, da insgesamt mit dem Einsatz einer 2- und 4-mg-Dosierung ein zulassungskonformer Einsatz von Glimepirid erfolgt ist. Aufgrund der Unsicherheiten konnten aus Studie HARMONY 3 höchstens Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

#### *Verzerrungspotenzial*

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie HARMONY 3 als niedrig eingestuft.

#### *Ergebnisse*

##### *Mortalität und Morbidität*

Für die Endpunkte Gesamtmortalität sowie kardiale und zerebrale Ereignisse bestand in der Studie HARMONY 3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei insgesamt wenigen Ereignissen. Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in der Studie HARMONY 3 nicht erhoben. Für diesen Endpunkt zeigte sich in der Erstbewertung in der Studie P803 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen von Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin ist für diese Endpunkte nicht belegt.

##### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen in keiner der 2 Studien verwertbare Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

##### *Nebenwirkungen*

Für den Komplex Nebenwirkungen war das Bild uneinheitlich: In der Studie HARMONY 3 zeigte sich bei schweren Hypoglykämien, Pankreatitis, Nierenfunktionsstörungen Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert  $\leq 70$  mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin. Das Ergebnis der Studie P803 ist zu dem der Studie HARMONY 3 kongruent, hier zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker  $\leq 50$  mg/dl. Insgesamt ergibt sich für

den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sitagliptin plus Metformin.

*Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen*

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sitagliptin 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  $\leq 70$  mg/dl) mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich).

Bezüglich der Mortalität sowie mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigt sich in der Studie HARMONY 3 weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Kombination Sitagliptin plus 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 gegenüber Glimepirid nicht quantifizierbar, aber höchstens beträchtlich ist.

***Fragestellung B2: Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin***

*Studienpool und Studiencharakteristika*

Für diese Fragestellung lag wie in der Erstbewertung 1 Studie vor, in der Sitagliptin plus 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  $\leq 50$  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 für den Endpunkt Gesamtmortalität im Vergleich zu Glipizid ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin. Alle Ereignisse traten bei Männern auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität weiterhin ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin, 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 des Wirkstoffs Sitagliptin 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  $\leq 50$  mg/dl) und die schweren Hypoglykämien.

Bezüglich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Kombination Sitagliptin plus 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 gegenüber Glipizid. Für Frauen ergibt sich aus der zusätzlichen Unsicherheit, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber Glipizid 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 gegenüber Glipizid in der Kombination mit 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.

***Fragestellung C: Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff***

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

***Fragestellung D: Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff***

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

***Fragestellung E: Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)***

Der pU schließt die direkt vergleichende Studie P260 in die Bewertung ein. Die Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) 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 E liegen somit keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sitagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie in Tabelle 3 dargestellt bewertet:

Tabelle 3: Sitagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Monotherapie mit Sitagliptin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
A2	Monotherapie mit Sitagliptin	Glipizid <sup>a</sup>	Zusatznutzen nicht belegt
B1	Sitagliptin plus Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich)
B2	Sitagliptin plus Metformin	Glipizid plus Metformin <sup>a</sup>	<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
C	Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Zusatznutzen nicht belegt
D	Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
E	Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)	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 gegenüber Glipizid (Fragestellung A2) sowie Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin (Fragestellung B2) bewertet.			

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

### Studie TECOS

Der pU legt in seinem Dossier zu den Fragestellungen B bis E auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation 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 B bis E (Sitagliptin 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. Insgesamt ist die Studie TECOS nicht geeignet, Aussagen für die einzelnen Fragestellungen der vorliegenden Bewertung abzuleiten.

Zusammenfassend ergeben sich für die Studie TECOS folgende Limitationen:

- Die Darstellungen im Dossier ermöglichen keine Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin für die einzelnen Fragestellungen und zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien, weil der pU hierzu keine Auswertungen vorgelegt hat. Ob solche Auswertungen sinnvoll interpretierbar wären ist aufgrund der Behandlung in der Vergleichsgruppe fraglich.
- Ebenso wenig sind Aussagen im Vergleich zu einer „Standardtherapie“ möglich, da die Studie multinational und multikontinental durchgeführt wurde und daher nicht von einem einheitlichen „Standard“ ausgegangen werden kann. Es fehlen regionale Analysen, um potenzielle Unterschiede in der antidiabetischen Versorgung einerseits sowie in der medikamentösen Versorgung kardiovaskulärer Risikofaktoren andererseits valide abschätzen zu können.
- Ebenfalls fehlen regionale Analysen für die meisten betrachteten Endpunkte. Aus den Darstellungen lässt sich daher nicht erkennen, dass die Ergebnisse der Studie TECOS, wie vom pU postuliert, auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.
- Aufgrund des HbA1c-Einschlusskriteriums von 6,5 % bis 8 % ist zudem fraglich, ob für einen Großteil der Patienten der Studie TECOS nach heutigen Maßstäben überhaupt ein Eskalationsbedarf ihrer antidiabetischen Therapie bestand. Eine Zusatztherapie mit Sitagliptin ist jedoch nur bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (und folglich notwendiger Eskalation der antidiabetischen Therapie) zugelassen, sodass dann die Studie TECOS zu großen Teilen außerhalb der bestehenden Zulassung von Sitagliptin durchgeführt wurde und aus diesem Grund für eine Behandlung im Rahmen der Zulassung nicht relevant ist.
- Es ist zudem nicht erkennbar, dass bei Patienten, für die bereits zu Studienbeginn eine unzureichende Blutzucker- bzw. Blutdruckeinstellung bestand, im Studienverlauf die Therapie sachgerecht eskaliert wurde.
- Die Studie TECOS ist nicht geeignet, Aussagen zur Monotherapie mit Sitagliptin zu treffen, da die Sitagliptin-Monotherapie in der Studie TECOS nicht untersucht wurde.

### ***Ergebnisse aus der Studie TECOS***

Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus der Studie TECOS für die Anwendung von Sitagliptin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen „Standardbehandlung“

- keinen Nachteil von Sitagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität,
- keinen Vorteil von Sitagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität und
- einen Nachteil von Sitagliptin für den Endpunkt „Retinopathien“.
- Gleichzeitig sind für die Endpunkte „symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ sowie „schwere Hypoglykämien“ keine Aussagen möglich, da keine Auswertungen in einer validen Operationalisierung vorliegen.

Für den Endpunkt „Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien“ zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Sitagliptin. Dies stützt die Beobachtung, wonach im Vergleichsarm keine adäquate antihyperglykämische Therapie gewährleistet war, da Blutzuckerentgleisungen häufiger auftraten als im Sitagliptin-Arm.