

IQWiG-Berichte – Nr. 693

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

**Dossierbewertung**

Auftrag: A18-65  
Version: 1.0  
Stand: 19.12.2018

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

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

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

28.09.2018

**Interne Auftragsnummer:**

A18-65

**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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Günther Egidi, Praxis für Allgemeinmedizin, Bremen

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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:**

- Virginia Seiffart
- Ulrich Grouven
- Petra Kohlepp
- Thomas Kaiser
- Katrin Nink
- Vjollce Olluri
- Min Ripoll
- Dorothea Sow

**Schlagwörter:** Sitagliptin, Diabetes mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung, NCT00094770, NCT00701090, NCT00838903, NCT00790205

**Keywords:** Sitagliptin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment, NCT00094770, NCT00701090, NCT00838903, NCT00790205

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>2</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>11</b>
<b>2.4 Fragestellung B1: Sitagliptin plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff     (Glimepirid, Glibenclamid) plus Metformin</b> .....	<b>15</b>
2.4.1 Studienpool.....	15
2.4.1.1 Eingeschlossene Studien.....	15
2.4.1.2 Studiencharakteristika.....	16
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	16
2.4.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	19
2.4.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	19
2.4.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	19
2.4.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	21
2.4.5 Liste der eingeschlossenen Studien.....	23
<b>2.5 Fragestellung B2: Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin</b> .....	<b>24</b>
2.5.1 Studienpool.....	25
2.5.1.1 Eingeschlossene Studien.....	25
2.5.1.2 Studiencharakteristika.....	25
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	25
2.5.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	25
2.5.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	26
2.5.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	26
2.5.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	28
2.5.5 Liste der eingeschlossenen Studien.....	30
<b>2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung</b> .....	<b>32</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>33</b>

2.7.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	33
2.7.2	Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B).....	33
2.7.3	Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B).....	35
2.7.3.1	Methodik der Informationsbeschaffung .....	36
2.7.3.2	Studienpool .....	38
2.7.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B) .....	39
2.7.4.1	Studiendesign und Population .....	39
2.7.4.2	Verzerrungspotenzial .....	39
2.7.4.3	Ergebnisse.....	40
2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse .....	40
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte .....	41
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	44
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	44
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B).....	45
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B) .....	45
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B).....	45
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B).....	45
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	45
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	46
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B).....	46
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	46
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	46
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ....	47
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	47
<b>3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....</b>	<b>48</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>48</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	48
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	48

3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	48
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>51</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	51
3.2.2	Verbrauch .....	52
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	52
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	52
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	52
3.2.6	Versorgungsanteile .....	52
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>52</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>54</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>54</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>54</b>
<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>55</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>55</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>56</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>61</b>
<b>Anhang A – Kommentar zu der Studie TECOS .....</b>		<b>69</b>
A.1	Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Dossierbewertung A16-44.....	69
A.2	Kommentar zu den vom pU vorgelegten Daten der vorliegenden Nutzenbewertung.....	71
<b>Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....</b>		<b>75</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin plus Metformin .....	4
Tabelle 3: Sitagliptin plus Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	9
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin plus Metformin .....	10
Tabelle 5: Überblick über die vom pU vorgelegte Evidenz zu Fragestellung B.....	12
Tabelle 6: Überblick über weitere, vom pU vorgelegte Analysen zum Endpunkt diabetische Retinopathie .....	14
Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimperid plus Metformin .....	16
Tabelle 8: Ergebnisse (symptomatische Hypoglykämien) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin plus Metformin vs. Glimperid plus Metformin .....	18
Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimperid plus Metformin .....	20
Tabelle 10: Positive und negative Effekte aus der Bewertung der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimperid plus Metformin.....	21
Tabelle 11: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin .....	25
Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin .....	27
Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin .....	28
Tabelle 14: Sitagliptin plus Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	32
Tabelle 15: Operationalisierung der GKV-Zielpopulation und die hochgerechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten .....	50
Tabelle 16: Sitagliptin plus Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	54
Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	55
Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient .....	55

### Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Patientenfragebogen)
eGFR	Estimated glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
HbA1c	Hämoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IPD	individuelle Patientendaten
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
OAD	orales Antidiabetikum
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
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 des Wirkstoffs Sitagliptin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 28.09.2018 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff 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. Zum 01.07.2016 hat der pU ein Dossier für die erneute Nutzenbewertung von Sitagliptin nach Fristablauf vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 15.12.2016 eine erneute Befristung bis zum 15.06.2018 aus, da aussagekräftige Daten zur Bewertung der diabetischen Folgekomplikationen wie zu Retinopathien, aber auch zu Hypoglykämien und Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien durch Sitagliptin weiterhin fehlen. Dieses Befristungsende wurde mit Beschluss vom 19.04.2018 bis zum 01.10.2018 verlängert. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Sitagliptin 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 im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

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, Patientinnen und 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 Betroffenen 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 Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

## 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 der Dossierbewertung 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](http://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

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 B (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3 B, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, 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 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. Dieser Beschluss wurde vom G-BA befristet. Zum 01.07.2016 hat der pU ein Dossier für die erneute Nutzenbewertung von Sitagliptin nach Fristablauf vorgelegt. Dieses wurde in der Dossierbewertung A16-44 bewertet. Der zugehörige Beschluss wurde vom G-BA erneut befristet, da aussagekräftige Daten zur Bewertung der diabetischen Folgekomplikationen wie zu Retinopathien, aber auch zu Hypoglykämien und Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien durch Sitagliptin weiterhin fehlen. Nach Fristablauf hat der pU erneut ein Dossier eingereicht, das dem IQWiG am 28.09.2018 übermittelt wurde. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Für die relevante Fragestellung hat der G-BA die in der Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Aufgrund der besseren Nachvollziehbarkeit wird die Fragestellung im vorliegenden Bericht analog zur Erst- und Zweitbewertung von Sitagliptin als Fragestellung B bezeichnet.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin plus Metformin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
B	Sitagliptin plus Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)<sup>b</sup> plus Metformin</b> oder</li> <li>▪ Empagliflozin plus Metformin oder</li> <li>▪ Liraglutid<sup>c</sup> plus Metformin</li> </ul>
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden.</p> <p>c: Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [3]</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

## **Ergebnisse**

### ***Fragestellung B: Kombination Sitagliptin plus Metformin***

In der vorliegenden Bewertung wird der Zusatznutzen von Sitagliptin plus Metformin – in 2 separaten Fragestellungen – gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin (Fragestellung B1) und zusätzlich gegenüber Glipizid plus Metformin (Fragestellung B2) bestimmt.

### ***Fragestellung B1: Sitagliptin plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin***

#### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Für den Vergleich von Sitagliptin plus Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) lagen 2 Studien vor, in denen jeweils Sitagliptin plus Metformin mit Glimepirid plus Metformin verglichen wurde (Studie P803 und Studie HARMONY 3). Beide Studien wurden bereits in der vorangegangenen Bewertung von Sitagliptin vorgelegt und bewertet (siehe Dossierbewertung A16-44).

#### *Ergebnisse*

Die Ergebnisse der Studien P803 und HARMONY 3 sind in den vorhergehenden Bewertungen von Sitagliptin ausführlich dargestellt. Insgesamt ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin bei den nicht schwerwiegenden symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 70$  mg/dl).

Mit seinem Dossier hat der pU eine neue Auswertung zum Endpunkt nicht schwere symptomatische Hypoglykämien der Studie HARMONY 3 vorgelegt, und zwar mit einem Blutzuckergrenzwert von 50 mg/dl. Für diese Operationalisierung zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin. Damit bestätigt die neu vorgelegte Auswertung das Ergebnis der vorhergehenden Dossierbewertung.

Darüber hinaus hat der pU neue Auswertungen zu den Endpunkten Veränderung der Sehschärfe (Studie HARMONY 3) und diabetische Retinopathien (Studie P803 und Studie HARMONY 3) vorgelegt. Diese sind jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung ungeeignet.

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

#### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Für diese Fragestellung lag wie in den vorangegangenen Bewertungen 1 Studie vor, in der Sitagliptin plus Metformin mit Glipizid plus Metformin verglichen wurde (Studie P024). Diese Studie wurde bereits in den vorangegangenen Bewertungen von Sitagliptin vorgelegt und bewertet (siehe Dossierbewertungen A13-02 und A16-44).

### *Ergebnisse*

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen sind in der Erst- und in der Zweitbewertung von Sitagliptin ausführlich dargestellt. Dabei ergab sich für die 3 Endpunkte Gesamtmortalität, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 50$  mg/dl) sowie schwere Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied jeweils zugunsten von Sitagliptin.

Der pU hat mit dem vorliegenden Dossier neue Auswertungen zum Endpunkt diabetische Retinopathien vorgelegt. Diese sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

### *Subgruppen*

Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte erfolgt die Durchführung von Subgruppenanalysen nur dann, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst bzw. bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind. Daher entfällt – entgegen der Erst- und der Zweitbewertung von Sitagliptin plus Metformin – für die vorliegende Nutzenbewertung eine Darstellung der Subgruppenanalyse zur Gesamtmortalität nach Geschlecht. Die Aussage zum Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität erfolgt dementsprechend für die Gesamtpopulation und wird nicht wie zuvor auf die Subgruppe der Männer eingeschränkt. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid für den Endpunkt Gesamtmortalität.

### ***Kardiovaskuläre Langzeitstudie TECOS***

Für die Dossierbewertung A16-44 hat der pU die kardiovaskuläre Langzeitstudie TECOS vorgelegt. Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pU keine neuen Langzeitstudien vor, sondern diskutiert bekannte Daten der Studie TECOS zu einzelnen Endpunkten vor dem Befristungsgrund zu diabetischen Folgekomplikationen des G-BA. Zusätzlich legt er selektive, neue Subgruppenauswertungen zu diesen Endpunkten u. a. nach Region sowie Daten für die Subgruppe Westeuropa zu Patientencharakteristika und zum Studienverlauf vor.

Wie in der vorhergehenden Bewertung von Sitagliptin (Auftrag A16-44) hat der pU keine auf die Fragestellung B bezogenen Auswertungen der Studie TECOS vorgelegt. Aus den vom pU neu vorgelegten Daten zur Studie TECOS ergeben sich keine relevanten, über die vorhergehende Bewertung von Sitagliptin hinausgehenden Erkenntnisse zur Studie TECOS.

### *Ergebnisse aus der Studie TECOS*

Aus der Bewertung der Studie TECOS in A16-44 haben sich für die Anwendung von Sitagliptin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen „Standardbehandlung“ folgende Ergebnisse gezeigt:

- kein Vor- oder Nachteil von Sitagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität und
- ein 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 passt zu der Feststellung, dass im Vergleichsarm keine adäquate antihyperglykämische Therapie gewährleistet war, da Blutzuckerentgleisungen häufiger auftraten als im Sitagliptin-Arm.

### ***Weitere vom pU bearbeitete Themen***

Zusätzlich zur oben genannten Fragestellung gibt der pU an, weitere Themen hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen zu bearbeiten und legt entsprechende Evidenz im Abschnitt weitere Untersuchungen vor. Dazu führt er Informationsbeschaffungen nach randomisierten kardiovaskulären Langzeitstudien, nach RCTs für eine Metaanalyse zum Endpunkt diabetische Retinopathien (teilweise unter Verwendung individueller Patientendaten [IPD]) sowie zu nicht randomisierten vergleichenden Studien durch. Die vom pU angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien zu diesen Informationsbeschaffungen beschränken sich jedoch nicht auf die vorliegende Fragestellung und untersuchen u. a. andere Populationen, Interventionen und Vergleichstherapien. Zudem liegt die Studiendauer der vom pU eingeschlossenen Studien zum Teil unter 24 Wochen. Der pU legt nicht dar, dass diese Daten auf die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung übertragbar sind. Die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung insgesamt ungeeignet.

Unabhängig davon, dass die vom pU vorgelegten Untersuchungen nicht die Fragestellung der Dossierbewertung adressieren, können sie auch nicht die Ergebnisse der TECOS-Studie betätigen oder falsifizieren. Denn die vom pU vorgelegten Auswertungen entsprechen nicht den Vergleichen innerhalb der TECOS-Studie (Anpassung der „Standardtherapie“ mit Sitagliptin vs. Placebo), untersuchen nicht die TECOS-Population (kardiovaskulär vorerkrankte Patientinnen und Patienten) und sind auch in Bezug auf die Behandlungsdauer nicht lang genug.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen (Glimperid, Glibenclamid) bzw. im Vergleich zu Glipizid jeweils in Kombination mit Metformin wie folgt bewertet:

#### ***Fragestellung B1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen***

In der Gesamtschau verbleibt wie bereits in der vorhergehenden Bewertung zu Sitagliptin ein positiver Effekt für nicht schwere Hypoglykämien.

Bezüglich der Mortalität sowie diabetischer Folgekomplikationen hat der pU keine relevanten neuen Daten vorgelegt. Wie bereits in der Dossierbewertung zu A16-44 angemerkt zeigt sich

für diese Endpunkte 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 zu diesen Endpunkten wie bereits in der Erst- und der Zweitbewertung weiterhin keine ausreichenden Daten vor.

Insgesamt ändert sich das Ergebnis der vorhergehenden Bewertung daher nicht: Für Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin gibt es einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, maximal beträchtlichen Zusatznutzen.

***Fragestellung B2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen***

Zusammenfassend verbleiben auf Endpunktebene in der Gesamtschau nur positive Effekte (Gesamtmortalität, nicht schwere Hypoglykämien sowie schwere Hypoglykämien).

Bezüglich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen hat der pU keine relevanten neuen Daten vorgelegt. Wie bereits in der Dossierbewertung zu A13-02 angemerkt zeigt sich für diese Endpunkte 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 liegen zu diesen Endpunkten wie bereits in der Erst- und der Zweitbewertung weiterhin keine ausreichenden Daten vor.

Aufgrund der zielwertgerichteten Therapie auf einen einheitlichen Zielwert im normnahen Bereich beschränken sich die Aussagen auf Patientinnen und Patienten, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird.

Insgesamt ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid in der Kombination mit Metformin. Dieser Zusatznutzen ist jeweils auf Patientinnen und Patienten beschränkt, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird. Für Patientinnen und Patienten, bei denen ein solches Therapieziel nicht angestrebt wird, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin.

***Zusammenfassung***

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin in Kombination mit Metformin.

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

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
B1	Sitagliptin plus Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin</b> oder</li> <li>▪ Empagliflozin plus Metformin oder</li> <li>▪ Liraglutid<sup>b</sup> plus Metformin</li> </ul>	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich)
B2	Sitagliptin plus Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glipizid plus Metformin<sup>c</sup></li> </ul>	<i>Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung:</i> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen  <i>anderes Therapieziel:</i> Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [3]</p> <p>c: Gemäß Auftrag des G-BA wurden zusätzlich direkt vergleichende Studien von Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Sitagliptin ist ebenfalls zugelassen als Monotherapie, als andere orale Zweifach- oder als Dreifachtherapie sowie zusätzlich zu Insulin. Diese Indikationen sind jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Bewertung und wurden wie die vorliegende Fragestellung bereits in der Erst- bzw. Zweitbewertung von Sitagliptin adressiert [4,5].

Für die relevante Fragestellung hat der G-BA die in der Tabelle 4 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Aufgrund der besseren Nachvollziehbarkeit wird die Fragestellung im vorliegenden Bericht analog zur Erst- und Zweitbewertung von Sitagliptin [4,5] als Fragestellung B bezeichnet.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin plus Metformin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
B	Sitagliptin plus Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)<sup>b</sup> plus Metformin oder</li> <li>▪ Empagliflozin plus Metformin oder</li> <li>▪ Liraglutid<sup>c</sup> plus Metformin</li> </ul>
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden.</p> <p>c: Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [3]</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den vom G-BA genannten Optionen Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin aus.

Zusätzlich gibt der pU an auch Studien gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid zu berücksichtigen. Diese werden in der vorliegenden Bewertung gemäß Auftrag des G-BA ebenfalls berücksichtigt und analog zu den vorherigen Bewertungen von Sitagliptin [4,5] in einer eigenen Fragestellung betrachtet:

- Fragestellung B: Kombination Sitagliptin plus Metformin

- Fragestellung B1: Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glimepirid, Glibenclamid] plus Metformin)
- Fragestellung B2: Vergleich mit Glipizid plus Metformin

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **Weitere vom pU bearbeitete Themen**

Zusätzlich zur oben genannten Fragestellung gibt der pU an, weitere Themen hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen zu bearbeiten und legt entsprechende Evidenz im Abschnitt zu weiteren Untersuchungen vor. Die vom pU vorgelegte weitere Evidenz ist jedoch ungeeignet, Aussagen über Sitagliptin in Kombination mit Metformin in der vorliegenden Fragestellung zu treffen. Die Begründung hierfür wird nachfolgend in Abschnitt 2.3 beschrieben.

### **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Sitagliptin (Stand zum 10.07.2018)
- bibliografische Recherchen zu Sitagliptin (letzte Suche am 02.07.2018)
- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 02.07.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 11.10.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### **Studien zur Fragestellung B (Sitagliptin plus Metformin)**

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 plus Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) und 1 Studie (P024) untersucht den Vergleich von Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin. Alle 3 Studien wurden bereits in den vorhergehenden Bewertungen von Sitagliptin (siehe Aufträge A13-02 [5] und A16-44 [4]) vorgelegt und bewertet. Im vorliegenden Dossier präsentiert der pU lediglich neue Auswertungen aus allen 3 Studien zu dem Endpunkt diabetische Retinopathie, für die Studie HARMONY 3 legt der pU zusätzlich

neue Auswertungen zu den Endpunkten symptomatische Hypoglykämien und Veränderung der Sehschärfe sowie neue Subgruppenergebnisse vor. Die Bewertung der bekannten 3 Studien unter Berücksichtigung der vom pU hierzu neu vorgelegten Auswertungen findet sich in den Abschnitten 2.4 und 2.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

Darüber hinaus legt der pU die kardiovaskuläre Langzeitstudie TECOS vor. Diese untersucht eine Behandlung mit Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen „Standardtherapie“. Die TECOS-Studie wurde bereits in der vorherigen Dossierbewertung zu Sitagliptin (A16-44) vorgelegt und bewertet. Im vorliegenden Dossier diskutiert der pU bekannte Daten der TECOS-Studie, vereinzelt legt er neue Auswertungen zu bekannten Daten vor.

Eine Übersicht zur vom pU für Fragestellung B vorgelegten Evidenz findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Überblick über die vom pU vorgelegte Evidenz zu Fragestellung B

Fragestellung	Vorausgegangene Bewertung (A16-44)	Aktuelle Bewertung (A18-65)
<b>B1</b> Sitagliptin plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff <sup>a</sup> plus Metformin	Datengrundlage: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RCT HARMONY 3 (164 Wochen)</li> <li>▪ RCT P803 (30 Wochen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine neuen Studien</li> <li>▪ neue Auswertungen zu den Studien:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ HARMONY 3 (Retinopathie<sup>b</sup>; Hypoglykämie; Veränderung der Sehschärfe; Subgruppenergebnisse) und</li> <li>▫ P803 (Retinopathie<sup>b</sup>)</li> </ul> </li> </ul>
<b>B2</b> Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin	Datengrundlage: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RCT P024 (104 Wochen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine neuen Studien</li> <li>▪ neue Auswertungen zu der Studie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ P024 (Retinopathie<sup>b</sup>)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Kardiovaskuläre Langzeitstudien ohne Zuordnung zu einer Fragestellung</b>	Datengrundlage: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ RCT TECOS (mittlere Beobachtungsdauer ca. 3 Jahre)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ keine neuen Studien</li> <li>▪ Diskussion bekannter und Vorlage neuer Auswertungen zu bekannten Daten der Studie:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ TECOS (Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie; Hypoglykämie; diabetische Retinopathie; diabetesbedingte Erblindung; selektive Subgruppenergebnisse)</li> </ul> </li> </ul>
a: Glimperid, Glibenclamid b: Der pU legt zusätzlich eine metaanalytische Auswertung zu Retinopathien aus den Studien P024, P803 und HARMONY 3 vor. pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

### **Kardiovaskuläre Langzeitstudie TECOS**

In Bezug auf die kardiovaskulären Langzeitstudien identifiziert der pU die bereits in der Zweitbewertung von Sitagliptin (siehe Auftrag A16-44 [4]) vorgelegte Studie TECOS (siehe Tabelle 5). Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pU keine neuen Langzeitstudien vor,

sondern diskutiert bekannte Daten der Studie TECOS zu den Endpunkten diabetische Retinopathien, Hypoglykämien, diabetesbedingte Erblindung und Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien vor dem Befristungsgrund zu diabetischen Folgekomplikationen des G-BA [6]. Zusätzlich legt er neue Subgruppenauswertungen zu diesen Endpunkten u. a. nach Region sowie Daten für die Subgruppe Westeuropa zu Patientencharakteristika und zum Studienverlauf vor.

Wie in der vorhergehenden Bewertung von Sitagliptin (Auftrag A16-44 [4]) hat der pU keine auf die Fragestellung B bezogenen Auswertungen der Studie TECOS vorgelegt. Die vom pU neu vorgelegten Daten zur Studie TECOS werden in Anhang A der vorliegenden Dossierbewertung beschrieben. Insgesamt ergeben sich daraus keine relevanten, über die vorhergehende Bewertung von Sitagliptin hinausgehenden Erkenntnisse zur Studie TECOS.

### **Weitere vom pU bearbeitete Themen**

Der pU legt mit Verweis auf die Befristungsaufgaben des G-BA, weitere Analysen zum Thema diabetische Folgekomplikationen vor. Dazu führt er Informationsbeschaffungen nach randomisierten kardiovaskulären Langzeitstudien, nach RCTs für eine Metaanalyse zum Endpunkt diabetische Retinopathien (teilweise unter Verwendung individueller Patientendaten [IPD]) sowie zu nicht randomisierten vergleichenden Studien durch. Diese Evidenz legt er in Modul 4 B Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ vor. Die vom pU angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien zu diesen Informationsbeschaffungen beschränken sich jedoch nicht auf die vorliegende Fragestellung und untersuchen u. a. andere Populationen, Interventionen und Vergleichstherapien (siehe Abschnitt 2.7.2). Der pU legt nicht dar, dass diese Daten auf die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung übertragbar sind. Die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung insgesamt ungeeignet. Die Gründe hierfür sind in Tabelle 6 und im nachfolgenden Text näher beschrieben.

Tabelle 6: Überblick über weitere, vom pU vorgelegte Analysen zum Endpunkt diabetische Retinopathie

Analyse	Kommentar
<b>Evidenz aus RCTs mit Zugang zu individuellen Patientendaten</b>	
Metaanalyse aus 39 RCTs <sup>a</sup> mit Sitagliptin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 37 der 39 Studien (95 %) liegen nicht innerhalb der Fragestellung (kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, andere Interventionen und Patientenpopulation) bzw. haben eine Studiendauer &lt; 24 Wochen;</li> <li>▪ 2 der 39 Studien (5 %) sind geeignet (P024 und P803); die Ergebnisse dieser Studien sind bereits in Fragestellung B (siehe Tabelle 5) enthalten</li> </ul>
<b>Evidenz aus RCTs ohne Zugang zu individuellen Patientendaten</b>	
HARMONY 3 (NCT00838903)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zusätzliche Darstellung der Ergebnisse des Albiglutid-Arms</li> <li>▪ Albiglutid ist nicht Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie</li> <li>▪ Ergebnisse der relevanten Arme sind bereits in Fragestellung B (siehe Tabelle 5) enthalten</li> </ul>
Studie NN2211-1860 (vom pU als NCT00700817 [7] benannt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Die Patientenpopulation der Studie entspricht nicht den Vorgaben für Liraglutid als zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>b</sup>.</li> </ul>
<b>Evidenz aus weiteren Untersuchungen (keine RCTs)</b>	
MK-0431-201 [8]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pU sieht von Ergebnisdarstellung ab, da es sich um keine validen Versorgungsdaten wie vom G-BA gefordert handle</li> <li>▪ Es handelt sich um einen nicht randomisierten Vergleich verschiedener Therapien, die neben Sitagliptin plus Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff und Metformin auch andere antidiabetische Therapien umfassen. Der Vergleich (nicht randomisierte Beobachtungsstudie) entspricht daher für die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten nicht der vorliegenden Fragestellung.</li> </ul>
Studie 1245.31 (vom pU als NCT01289990 [9] benannt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pU sieht von Ergebnisdarstellung ab, da die Studie sich aufgrund des interventionellen Studiendesigns nicht als Versorgungsstudie eigne</li> <li>▪ unabhängig davon wurde z. B. Sitagliptin in dieser Studie nur als Monotherapie eingesetzt; die Intervention entspricht damit nicht der Fragestellung</li> </ul>
Chung_2016 [10]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studie liegt nicht innerhalb der Fragestellung (kein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, andere Intervention und Patientenpopulation; keine Angaben zu den Dosierungen)</li> </ul>
Wang_2018 [11]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studie liegt nicht innerhalb der Fragestellung (u. a. Vergleich DPP-4-Inhibitor Kohorte mit Sulfonylharnstoff-Kohorte bzw. Glitazone-Kohorte; keine Angaben zur Dosierung)</li> </ul>
Kim_2018 [12]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studie liegt nicht innerhalb der Fragestellung (u. a. Vergleich DPP-4-Inhibitor Kohorte mit Sulfonylharnstoff-Kohorte; keine Angaben zur Dosierung)</li> </ul>
Yang_2017 [13]	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Studie liegt nicht innerhalb der Fragestellung (u. a. Vergleich DPP-4-Inhibitor Kohorte mit Sulfonylharnstoff oder Metformin oder Glitazone-Kohorte; keine Angaben zur Dosierung)</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Überblick über weitere, vom pU vorgelegte Analysen zum Endpunkt diabetische Retinopathie (Fortsetzung)

a: P010 [14], P014 [15], P019 [16], P020 [17], P021 [18], P023 [19], P024 [20], P035 [21], P036 [22], P040 [23], P047 [24], P049 [25], P051 [26], P052 [27], P053 [28], P061 [29], P064 [30], P066 [31], P068 [32], P074 [33], P079 [34,35], P102 [36], P121 [37], P128 [38], P130 [39], P211 [40], P229 [41], P251 [42], P253 [43], P254 [44], P260 [45], P266 [46], P403 [47], P801 [48], P803 [49], P838 [50], MK-8835-P005 [51], MK-8835-P016 [52] und MK-8835-P017 [53]

b: Liraglutid wurde nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt. Solche Patientinnen und Patienten wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

DPP-4: Dipeptidylpeptidase-4; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Bis auf die in die Metanalyse mit 39 Studien eingeschlossenen Studien P024 und P803 liegen alle vom pU vorgelegten Studien und Vergleiche nicht innerhalb der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung und untersuchen andere Patientenpopulationen, Interventionen und / oder andere als die vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Zudem liegt die Studiendauer der vom pU eingeschlossenen Studien zum Teil unter 24 Wochen.

Unabhängig davon, dass die vom pU vorgelegten Untersuchungen nicht die Fragestellung der Dossierbewertung adressieren, können sie auch nicht die Ergebnisse der TECOS-Studie bestätigen oder falsifizieren. Denn die vom pU vorgelegten Auswertungen entsprechen nicht den Vergleichen innerhalb der TECOS-Studie (Anpassung der „Standardtherapie“ mit Sitagliptin vs. Placebo), untersuchen nicht die TECOS-Population (kardiovaskulär vorerkrankte Patientinnen und Patienten) und sind auch in Bezug auf die Behandlungsdauer nicht lang genug.

## **2.4 Fragestellung B1: Sitagliptin plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid) plus Metformin**

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

### **2.4.1 Studienpool**

#### **2.4.1.1 Eingeschlossene Studien**

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 7: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimperid plus Metformin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
HARMONY 3	nein	nein	ja
P803	nein	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Die Studien P803 und HARMONY 3 wurden bereits in der vorangegangenen Bewertung von Sitagliptin vorgelegt und bewertet (siehe Dossierbewertung A16-44 [4]). In seinem Dossier vom 28.09.2018 legt der pU neue Auswertungen zum Endpunkt diabetische Retinopathien aus den Studien P803 und HARMONY 3 sowie zu den Endpunkten Hypoglykämie und Veränderung der Sehschärfe aus der Studie HARMONY 3 vor. Für Letztere liefert der pU zusätzlich neue Subgruppenauswertungen.

Abschnitt 2.4.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

#### 2.4.1.2 Studiencharakteristika

Für die Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika sowie des Verzerrungspotenzials der bereits bekannten Studien P803 bzw. HARMONY 3 siehe Dossierbewertung A13-02 [5] bzw. A16-44 [4].

#### 2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die Ergebnisse der Studie P803 sind in der Erstbewertung von Sitagliptin [5] und die Ergebnisse der Studie HARMONY 3 in der Zweitbewertung von Sitagliptin [4] ausführlich dargestellt. Dabei wurde aufgrund der deutlich längeren Dauer der Studie HARMONY 3 (156 Wochen plus 8 Wochen Nachbeobachtung) gegenüber der Studie P803 (30 Wochen) für die Ableitung des Zusatznutzens von Sitagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimperid] plus Metformin) primär die Studie HARMONY 3 herangezogen. Die Studie P803 wurde ergänzend zur Beurteilung der Aussagesicherheit auf Endpunktebene herangezogen. Insgesamt ergab sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied bei den symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 70$  mg/dl) zwischen den Behandlungsarmen.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zu dem Endpunkt symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 50$  mg/dl) aus der Studie HARMONY 3, für die der pU neue Auswertungen vorgelegt hat, dargestellt.

Zu dem patientenrelevanten Endpunkt Veränderung der Sehschärfe (HARMONY 3) liegen keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung von Sitagliptin in Kombination mit Metformin vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Auch die vom pU vorgelegten Daten zum Endpunkt diabetische Retinopathie der Studien P803 und HARMONY 3 sind für die Nutzenbewertung ungeeignet (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

### **Verzerrungspotenzial Endpunkt Hypoglykämien (Blutzucker $\leq 70$ mg/dl und $\leq 50$ mg/dl)**

Das Verzerrungspotenzial für Endpunkte zu Hypoglykämien wird, wie bereits in der Dossierbewertung zu A16-44, als hoch eingestuft. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der Sulfonylharnstoff im Vergleichsarm auf einen Zielwert hin titriert wurde, während Sitagliptin im Interventionsarm in einer fixen Dosierung gegeben wurde. Außerdem bestehen Unsicherheiten zum Einsatz von Glimepirid in der Studie HARMONY 3 (relativ hohe fixe Anfangsdosis von 2 mg Glimepirid; Therapieintensivierung in Form einer 1-maligen Dosiserhöhung um gleich 2 Dosisschritte von 2 mg auf 4 mg). Eine ausführliche Beschreibung findet sich in der Dossierbewertung A16-44 [4] zu Sitagliptin.

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien, Blutzucker  $\leq 50$  mg/dl legt der pU lediglich eine Auswertung vor, bei der nur Ereignisse vor Notfallmedikation berücksichtigt wurden. In der vorliegenden Datensituation ergibt sich hieraus keine eingeschränkte Interpretierbarkeit, wie in Abschnitt 2.7.4.3.2 erläutert wird.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials weicht von derjenigen des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien als niedrig eingestuft hat.

### **Ergebnisse**

Die Ergebnisse zu symptomatischen Hypoglykämien (Blutzuckerwert  $\leq 70$  mg/dl und  $\leq 50$  mg/dl) finden sich in der folgenden Tabelle 8.

Tabelle 8: Ergebnisse (symptomatische Hypoglykämien) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin plus Metformin vs. Glimепirid plus Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sitagliptin + Metformin		Glimепirid + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Glimепirid + Metformin RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>HARMONY 3 (164 Wochen)</b>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
symptomatische Hypoglykämien					
Blutzucker $\leq 50$ mg/dl <sup>a</sup>	302	0 (0)	307	23 (7,5)	0,02 [0,00; 0,35] <sup>b</sup> ; < 0,001 <sup>c</sup>
Blutzucker $\leq 70$ mg/dl	302	9 (3,0)	307	66 (21,5)	0,14 [0,07; 0,27]; < 0,001
<p>a: Die vorliegende Analyse des Endpunkts berücksichtigt keine Ereignisse unter und nach Notfallmedikation. Wie in Abschnitt 2.7.4.3.2 beschrieben, sind jedoch alle Ereignisse vor, unter und nach Notfallmedikation von Interesse.</p> <p>b: Eigene Berechnung, asymptotisch. Abweichend vom pU wird das RR anstelle des POR herangezogen, da die Bedingungen für die Verwendung des POR nicht erfüllt waren (siehe Abschnitt 2.7.4.3.3).</p> <p>c: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [54])</p> <p>d: eigene Berechnung</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; POR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus</p>					

### **Nebenwirkungen**

#### *Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker $\leq 70$ mg/dl und $\leq 50$ mg/dl)*

Unter Sitagliptin plus Metformin traten über den Zeitraum bis 164 Wochen weniger symptomatische Hypoglykämien auf (bestätigt durch eine Blutzuckermessung mit einem Wert von  $\leq 70$  mg/dl) als unter Glimепirid plus Metformin. Das Ergebnis ist statistisch signifikant. Auch für die mit dem jetzigen Dossier neu vorgelegte 2. Operationalisierung der symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 50$  mg/dl) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimепirid plus Metformin. Es ergibt sich unter Berücksichtigung des hohen Verzerrungspotenzials für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimепirid) plus Metformin.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für symptomatische Hypoglykämien einen Beleg für einen geringeren Schaden gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt ableitet.

### 2.4.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Der pU legt zu der Studie HARMONY 3 neue Daten zu Subgruppenanalysen vor. Für die vorliegende Bewertung werden folgende Subgruppen herangezogen:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Ethnie (weiß vs. nicht weiß)

Die genannten Subgruppenmerkmale und Trennwerte waren nicht präspezifiziert und wurden gemäß den Angaben des pU post hoc gemäß den Anforderungen in der Verfahrensordnung des G-BA durchgeführt. Der pU legt Subgruppenanalysen für die relevanten Endpunkte Gesamtmortalität, Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 70$  mg/dl; Blutzucker  $\leq 50$  mg/dl, schwere Hypoglykämien), SUEs und Abbruch wegen UEs vor.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die vorliegende Fragestellung wurde gemäß der oben beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation identifiziert. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

### 2.4.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [55].

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.

#### 2.4.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von dem in Abschnitt 2.4.2 dargestelltem Ergebnis zu symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 50$  mg/dl) sowie den Ergebnissen aus der Dossierbewertung A16-44 sowie A13-02 wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimperid plus Metformin

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Sitagliptin + Metformin vs. Glimperid + Metformin Ereignisanteil (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0,7 % vs. 2,0 % RR: 0,37 [0,09; 1,49] p = 0,212 <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Morbidität</b>		
kardiale Morbidität	1,7 % vs. 1,6 % RR: 1,02 [0,30; 3,48] p > 0,999 <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
zerebrale Morbidität	0,3 % vs. 0,7 % Peto-OR: 0,52 [0,05; 5,03] p = 0,683 <sup>c</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand	Endpunkt wurde in der Studie HARMONY 3 nicht erhoben <sup>d</sup>	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
	Endpunkt wurde nicht erhoben	
<b>Nebenwirkungen</b>		
Gesamtrate SUE	10,6 % vs. 11,7 % RR: 0,90 [0,58; 1,42] p = 0,712 <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Therapieabbrüche wegen UE	4,3 % vs. 5,5 % RR: 0,78 [0,38; 1,57] p = 0,533 <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
symptomatische Hypoglykämien		
Blutzucker ≤ 70 mg/dl	3,0 % vs. 21,5 % RR: 0,14 [0,07; 0,27] p < 0,001 <sup>c</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Blutzucker ≤ 50 mg/dl	0 % vs. 7,5 % RR: 0,02 [0,00; 0,35] p = 0,001 <sup>c</sup> Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere Hypoglykämien	0,3 % vs. 0,3 % Peto-OR: 1,02 [0,06; 16,29] p > 0,999 <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimperid plus Metformin (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sitagliptin + Metformin vs. Glimperid + Metformin Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>		
Nierenfunktionsstörung	0 % vs. 0,3 % RR: 0,34 [0,01; 8,28] p = 0,515 <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Pankreatitis	0 % vs. 0 % Peto-OR: nicht berechnet <sup>c</sup>	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen  b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)  c: Ergebnisse konsistent zu Studie P803  d: Für diesen Endpunkt liegen Ergebnisse aus der Studie P803 vor. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.  e: Ergebnisse inkonsistent zu Studie P803 bezüglich Effektrichtung und Signifikanz (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden, Ausmaß: gering): in der Studie P803 traten bei 10 (Sitagliptin) vs. 2 (Glimperid) Patientinnen und Patienten Ereignisse auf. Hieraus ergeben sich ein RR von 3,86 [1,24: 12,05] und ein p-Wert von 0,020. Aufgrund der wesentlich längeren Studiendauer der Studie HARMONY 3 kann trotz Inkonsistenz hierdurch jedoch nicht von einem größeren Schaden ausgegangen werden.  KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

#### 2.4.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 10 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

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

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: symptomatische Hypoglykämien)	–
Zur Mortalität und zu diabetischen Folgekomplikationen lagen keine ausreichenden Daten vor.	

In der Gesamtschau verbleibt wie bereits in der vorhergehenden Bewertung zu Sitagliptin ein positiver Effekt für nicht schwere Hypoglykämien.

Bezüglich der Mortalität sowie diabetischer Folgekomplikationen hat der pU keine relevanten neuen Daten vorgelegt. Wie bereits in der Dossierbewertung zu A16-44 angemerkt zeigt sich für diese Endpunkte 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 zu diesen Endpunkten wie bereits in der Erst- und der Zweitbewertung weiterhin keine ausreichenden Daten vor.

Insgesamt ändert sich das Ergebnis der vorhergehenden Bewertung daher nicht: Für Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin gibt es einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, maximal beträchtlichen Zusatznutzen.

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) insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

### **Zusätzliche Informationen: nachgereichte Ergebnisse aus der Studie TECOS**

Wie in der Zweitbewertung von Sitagliptin (A16-44) legt der pU Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie TECOS vor, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sitagliptin heran. 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 Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist für Aussagen zur Fragestellung B auch deshalb ungeeignet, weil nur 30 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine Monotherapie mit Metformin erhielten und damit der Zielpopulation für Fragestellung B entsprechen. Die Ergebnisse aus der Studie TECOS zeigen für die Anwendung von Sitagliptin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen „Standardbehandlung“:

- keinen Vor- oder Nachteil 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 passt zu der Feststellung, dass im Vergleichsarm keine adäquate antihyperglykämische Therapie gewährleistet war, da Blutzuckerentgleisungen häufiger auftraten als im Sitagliptin-Arm.

Die vom pU für die vorliegende Nutzenbewertung vorgelegten Daten zur Studie TECOS liefern diesbezüglich keine neuen Erkenntnisse und stellen die genannten Limitationen und Ergebnisse nicht infrage (siehe Anhang A.2).

## 2.4.5 Liste der eingeschlossenen Studien

### HARMONY3

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: study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.01.2017 [Zugriff: 27.11.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00838903>.

GlaxoSmithKline. Efficacy and safety of albiglutide in treatment of type 2 diabetes: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 09.01.2017 [Zugriff: 27.11.2018]. 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 [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 27.11.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2008-007660-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41).

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: clinical trial results [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. 19.02.2016 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007660-41/results>.

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*. 30.06.2013 [Zugriff: 26.11.2018]. URL: <https://s3.amazonaws.com/ctr-gsk-7381/112753/e66c836e-28f8-4015-8c1b-f8b157745820/5b1b4cd7-6c29-4e8c-8f0b-3b4d152ef0a4/gsk-112753-clinical-study-report-redact-v1.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 (protocol: MK-0431-803); Ergebnisbericht [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 11.08.2010 [Zugriff: 27.11.2018]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-4033889-2-0-7C89F0-20130808121252.pdf>.

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: 27.11.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-000145-35>

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/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: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 31.07.2018 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-000145-35/results>.

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; supplemental statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2009.

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 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 details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 10.03.2017 [Zugriff: 27.11.2018]. 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. 10.03.2017 [Zugriff: 27.11.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00701090>.

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

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

## 2.5.1 Studienpool

### 2.5.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 11: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
P024	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.  
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Die Studie P024 wurde bereits in den vorherigen Bewertungen von Sitagliptin vorgelegt und bewertet (siehe Dossierbewertungen A13-02 [5] und A16-44 [4]). In seinem Dossier vom 28.09.2018 legt der pU neue Auswertungen zum Endpunkt diabetische Retinopathien vor.

Abschnitt 2.5.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

### 2.5.1.2 Studiencharakteristika

Für die Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika sowie des Verzerrungspotenzials der bereits bekannten Studie P024 siehe Dossierbewertung A13-02 [5].

## 2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen sind in der Erst- und in der Zweitbewertung von Sitagliptin [4,5] ausführlich dargestellt. Dabei ergab sich für die 3 Endpunkte Gesamtmortalität, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 50$  mg/dl) sowie schwere Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Der pU hat mit seinem Dossier vom 28.09.2018 neue Auswertungen zum Endpunkt diabetische Retinopathien, die über die unerwünschten Ereignisse erhoben wurden, vorgelegt. Diese sind für die vorliegende Nutzenbewertung von Sitagliptin nicht geeignet (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

## 2.5.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert  $< 0,05$ ) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte erfolgt die Durchführung von Subgruppenanalysen jedoch nur dann, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst bzw. bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind [55]. Daher entfällt – entgegen der Erst- und der Zweitbewertung von Sitagliptin plus Metformin – für die vorliegende Nutzenbewertung eine Darstellung der Subgruppenanalyse zur Gesamtmortalität nach Geschlecht. Die Aussage zum Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität erfolgt dementsprechend für die Gesamtpopulation und wird nicht wie bisher auf die Subgruppe der Männer eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.5.4).

#### **2.5.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des oben beschriebenen Vorgehens zu Subgruppenanalysen auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [55].

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.

##### **2.5.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von der in Abschnitt 2.5.3 beschriebenen Methodik zu Subgruppenergebnissen sowie den Ergebnissen aus der Dossierbewertung A13-02 und A16-44 wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin

<b>Endpunktkategorie Endpunkt</b>	<b>Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin Ereignisanteil (%) Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	0,2 % vs. 1,4 % RR: 0,14 [0,02; 1,15] <sup>c</sup> p = 0,033 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>O</sub> > 1,0 Zusatznutzen, Ausmaß: gering <sup>d</sup>
<b>Morbidität</b>		
kardiale Morbidität	2,6 % vs. 1,9 % RR: 1,35 [0,63; 2,92] p = 0,553	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
zerebrale Morbidität	0,3 % vs. 1,4 % RR: 0,25 [0,05; 1,16] <sup>c</sup> p = 0,058	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
	Es liegen keine Daten vor.	Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
Gesamtrate SUE	10,9 % vs. 12,5 % RR: 0,87 [0,64; 1,19] p = 0,414	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Therapieabbrüche wegen UE	3,9 % vs. 5,0 % RR: 0,79 [0,46; 1,35] p = 0,398	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) nach Woche 104	0,9 % vs. 8,2 % RR: 0,10 [0,04; 0,26] <sup>c</sup> p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>O</sub> < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere Hypoglykämien nach Woche 104	0,2 % vs. 1,5 % RR: 0,11 [0,01; 0,87] <sup>c</sup> p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>O</sub> < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Nierenfunktionsstörung	0,7 % vs. 0,7 % Peto-OR: 0,99 [0,25; 3,99] p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Pankreatitis	0,3 % vs. 0 % RR: 4,97 [0,24; 103,22] <sup>c</sup> p = 0,212	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen                  b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)                  c: Eigene Berechnung, asymptotisch. Abweichend von der Dossierbewertung A13-02 wird das RR anstelle des Peto-OR herangezogen, da die Bedingungen für die Verwendung des Peto-OR nicht erfüllt sind [56].                  d: Aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden gibt es eine Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt nach CSZ-Methode) und KI (asymptotisch).</p> <p>KI: Konfidenzintervall, KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
---

### 2.5.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 13 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 13: Positive und negative Effekte aus der Bewertung der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering (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 (Gesamtmortalität, nicht schwere Hypoglykämien sowie schwere Hypoglykämien).

Bezüglich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen hat der pU keine relevanten neuen Daten vorgelegt. Wie bereits in der Dossierbewertung zu A13-02 angemerkt zeigt sich für diese Endpunkte 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 liegen zu diesen Endpunkten wie bereits in der Erst- und der Zweitbewertung weiterhin keine ausreichenden Daten vor.

Aufgrund der zielwertgerichteten Therapie auf einen einheitlichen Zielwert im normnahen Bereich beschränken sich die Aussagen auf Patientinnen und Patienten, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird.

Insgesamt ergibt sich somit ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid in der Kombination mit Metformin. Dieser Zusatznutzen ist jeweils auf Patientinnen und Patienten beschränkt, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird. Für Patientinnen und Patienten, bei denen ein solches Therapieziel nicht angestrebt wird, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin.

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab, der insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

### **Zusätzliche Informationen: nachgereichte Ergebnisse aus der Studie TECOS**

Wie in der Zweitbewertung von Sitagliptin (A16-44) legt der pU Auswertungen der Gesamtpopulation der Studie TECOS vor, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sitagliptin heran. 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 Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist für Aussagen zur Fragestellung B auch deshalb ungeeignet, weil nur 30 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine Monotherapie mit Metformin erhielten und damit der Zielpopulation für Fragestellung B entsprechen. Die Ergebnisse aus der Studie TECOS zeigen für die Anwendung von Sitagliptin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen „Standardbehandlung“

- keinen Vor- oder Nachteil 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 passt zu der Feststellung, dass im Vergleichsarm keine adäquate antihyperglykämische Therapie gewährleistet war, da Blutzuckerentgleisungen häufiger auftraten als im Sitagliptin-Arm.

Die vom pU für die vorliegende Nutzenbewertung vorgelegten Daten zur Studie TECOS liefern diesbezüglich keine neuen Erkenntnisse und stellen die genannten Limitationen und Ergebnisse nicht infrage (siehe Anhang A.2).

## 2.5.5 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-431 compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin monotherapy: study P024; supplemental statistical data analysis plan [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 therapy: study P024; clinical study report [unveröffentlicht]. 2007.

Merck Sharp & Dohme. An investigational drug study in patients with type 2 diabetes mellitus (0431-024): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 26.08.2016 [Zugriff: 27.11.2018]. 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*. 26.08.2016 [Zugriff: 27.11.2018]. 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, Sisk CM, 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.

Suomen MSD. 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 [online]. In: *EU Clinical Trials Register*. [Zugriff: 29.11.2018]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2004-002159-16](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002159-16).

Suomen MSD. 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: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 28.07.2016 [Zugriff: 29.11.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-002159-16/results>.

## 2.6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 14 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimpirid) plus Metformin bzw. gegenüber Glipizid plus Metformin dar.

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

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
B1	Sitagliptin plus Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid) plus Metformin</b></li> <li>oder</li> <li>▪ Empagliflozin plus Metformin oder</li> <li>▪ Liraglutid<sup>b</sup> plus Metformin</li> </ul>	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich)
B2	Sitagliptin plus Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glipizid plus Metformin<sup>c</sup></li> </ul>	<p><i>Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung:</i>                      Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p><i>anderes Therapieziel:</i>                      Zusatznutzen nicht belegt</p>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.  
 b: Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [3]  
 c: Gemäß Auftrag des G-BA wurden zusätzlich direkt vergleichende Studien von Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet.  
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Kombination von Sitagliptin plus Metformin insgesamt 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**

Die Angaben des pU in seinem Dossier werden im Folgenden – sofern nicht anders angegeben – nur dann kommentiert, wenn sie nicht schon in den vorherigen Nutzenbewertungen von Sitagliptin (siehe Dossierbewertungen A13-02 [5] und A16-44 [4]) kommentiert wurden, sich im Vergleich zu diesen unterscheiden oder ergänzt werden.

### **2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)**

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

Der G-BA hat für die vorliegende Fragestellung B folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid

Gemäß G-BA kommt Liraglutid nur für Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

Der pU folgt weitgehend der Festlegung des G-BA und wählt wie in den vorangegangenen Bewertungen Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin aus den Optionen aus. Zusätzlich gibt der pU an auch Studien gegenüber Glipizid gemäß bisheriger Beschlüsse im Bereich Diabetes mellitus Typ 2 zu berücksichtigen.

Abweichend von der Einschätzung des pU kommt Metformin plus Empagliflozin in der vorliegenden Indikation für alle Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 infrage, unabhängig vom Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung. Diese Abweichung ist aber ohne weitere Konsequenz, da der pU diese Option nicht ausgewählt hat.

Wie in den vorangegangenen Nutzenbewertungen von Sitagliptin plus Metformin wird für die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Nutzenbewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zugrunde gelegt (bearbeitet als Fragestellung B1, siehe Abschnitt 2.4). Gemäß Auftrag des G-BA wird in einer separaten Fragestellung der Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber einer Therapie mit Glipizid plus Metformin bewertet (bearbeitet als Fragestellung B2, siehe Abschnitt 2.5).

### **2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B)**

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

Die Fragestellung des pU ist es, das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin in Kombination mit Metformin für erwachsene Patientinnen und 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 einer Therapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) in Kombination mit Metformin sowie gegenüber Glipizid in Kombination mit Metformin anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen erfolgen. Die Fragestellung deckt sich damit mit der Fragestellung des pU in der Erst- und Zweitbewertung von Sitagliptin.

Dieser Fragestellung des pU sowie den dazu definierten Ein- und Ausschlusskriterien wird gefolgt.

### **Endpunkte**

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden sowie in der Erst- bzw. Zweitbewertung von Sitagliptin [4,5].

Zusätzlich zur oben genannten Fragestellung gibt der pU an, weitere Themen hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen zu bearbeiten und legt entsprechende Evidenz im Abschnitt zu weiteren Untersuchungen vor. Die vom pU vorgelegte weitere Evidenz ist jedoch ungeeignet Aussagen über den Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit Metformin in der vorliegenden Fragestellung zu treffen. Dies wird nachfolgend begründet.

### **Weitere vom pU bearbeitete Themen**

Der pU legt mit Verweis auf die Befristungsaufgaben des G-BA weitere Analysen zum Thema diabetische Folgekomplikationen vor. Dazu führt er Informationsbeschaffungen nach randomisierten kardiovaskulären Langzeitstudien, nach RCTs für eine Metaanalyse zum Endpunkt diabetische Retinopathien (teilweise unter Verwendung individueller Patientendaten [IPD]) sowie zu nicht randomisierten vergleichenden Studien durch. Diese Evidenz legt er in Modul 4 B Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ vor. Die vom pU angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien zu diesen Informationsbeschaffungen beschränken sich jedoch nicht auf die vorliegende Fragestellung:

- **Patientenpopulation:** Der pU definiert die Patientenpopulation für alle Suchen als erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und schränkt diese nicht weiter auf solche Patientinnen und Patienten ein, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- **Intervention:** Der pU schränkt die Intervention nicht auf Sitagliptin in Kombination mit Metformin (Anwendung entsprechend der Zulassung) ein, sondern sucht nach Sitagliptin als Hinzugabe zu einer bestehenden stabilen antidiabetischen Standardversorgung (Suche

nach kardiovaskulären Langzeitstudien) oder nach Sitagliptin als Monopräparat oder in Kombination mit anderen antihyperglykämischen Medikamenten (Suche nach RCTs mit und ohne Zugang zu IPD; Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien).

- **Vergleichstherapie:** Der pU schränkt die Intervention nicht auf Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid) in Kombination mit Metformin (Anwendung gemäß Zulassung) ein, sondern nimmt entweder keine Einschränkung vor (Suche nach kardiovaskulären Langzeitstudien) oder sucht nach Studienarmen ohne Sitagliptin (Suche nach RCTs mit und ohne Zugang zu IPD; Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien).
- **Behandlungsdauer:** Der pU schränkt die Suche nicht auf Studien mit einer Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen ein, sondern sucht nach Studien mit einer Mindeststudiendauer von 12 Wochen (Suche nach RCTs mit und ohne Zugang zu IPD; Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien). Die Mindeststudiendauer von 24 Wochen ist jedoch notwendig, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- bzw. Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können.

Für die Suche nach kardiovaskulären Langzeitstudien schränkt der pU die Suche auf Studien mit einer Mindeststudiendauer von 18 Monaten ein. Dies entspricht der Empfehlung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) [57,58] in Bezug auf kardiovaskuläre Langzeitstudien.

Die vorliegende Bewertung wird anhand der eingangs genannten Fragestellung (Sitagliptin in Kombination mit Metformin für erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken) und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) durchgeführt. In einer separaten Fragestellung werden gemäß Auftrag des G-BA zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid berücksichtigt. Zudem würden Studien ergänzend berücksichtigt, die die Fragestellung der TECOS-Studie adressieren, also Langzeitdaten zu diabetischen Folgekomplikationen umfassen, unabhängig davon, ob sie die genaue Fragestellung der vorliegenden Bewertung abbilden. Die vom pU unter weiteren Untersuchungen vorgelegten Vergleiche untersuchen jedoch andere Patientenpopulationen, Interventionen und Vergleichstherapien und liegen weder innerhalb der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung noch liefern sie zusätzliche Informationen zur Ergänzung der TECOS-Daten. Die so vom pU identifizierten Daten sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung insgesamt ungeeignet.

### **2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B)**

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung

- Studienpool

### **2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (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 RCTs 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 RCTs durch.

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

##### ***Zusammenfassung***

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools 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 in Kombination mit Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

#### **Weitere Untersuchungen**

Zur Identifizierung weiterer Untersuchungen hat der pU Informationsbeschaffungen zu kardiovaskulären Langzeitstudien sowie für den Endpunkt diabetische Retinopathie durchgeführt.

##### ***Suche nach kardiovaskulären Langzeitstudien mit Sitagliptin***

##### ***Studienliste des pU***

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

### *Bibliografische Recherche*

Zur Identifizierung relevanter kardiovaskulärer Langzeit-RCTs mit Sitagliptin hat der pU eine separate bibliografische Recherche durchgeführt.

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

### *Suche in Studienregistern*

Zur Identifizierung relevanter kardiovaskulärer Langzeit-RCTs mit Sitagliptin hat der pU eine separate Suche in Studienregistern durchgeführt.

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

### *Studienselektion*

Eine Überprüfung der vom pU identifizierten Publikationen zeigte, dass die Selektion in großen Teilen nicht nachvollziehbar ist. So identifiziert der pU bei der bibliografischen Recherche zu kardiovaskulären Langzeitstudien insgesamt 14 Publikationen zu der Studie TECOS als relevante Treffer, schließt jedoch nur die Primärpublikation von Green 2015 [59] in den Studienpool ein. Die 13 Sekundärpublikationen werden vom pU als nicht relevant erachtet und ohne weitere Begründung ausgeschlossen. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat, für die vorliegende Bewertung jedoch ohne Bedeutung, da zur TECOS-Studie der Studienbericht vorliegt.

### *Zusammenfassung*

Die Informationsbeschaffung des pU für randomisierte kontrollierte kardiovaskuläre Langzeitstudien mit Sitagliptin ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools 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 in Kombination mit Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

### ***Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt Diabetische Retinopathien***

Der pU führt Informationsbeschaffungen zu unterschiedlichen Auswertungen durch:

- Metaanalyse zu Sitagliptin + Metformin versus Sulfonylharnstoff + Metformin (Die Prüfung und Bewertung der Informationsbeschaffung findet sich bei der Kommentierung zum direkten Vergleich.)
- Metaanalyse mit IPD mit Sitagliptin

- Suche nach weiteren RCTs mit Sitagliptin, für die dem pU die IPD nicht vorliegen
- systematische Übersicht von nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin

Die Informationsbeschaffungen zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für den Endpunkt diabetische Retinopathien sind insgesamt nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

So zog der pU beispielsweise für die Durchführung der Metaanalyse mit IPD lediglich seine Studienliste als primäre Informationsquelle heran. Darüber hinaus ist die Informationsbeschaffung des pU durch seine Selektion in weiten Teilen nicht nachvollziehbar, da der pU nicht konsistent mit den einzelnen eingeschlossenen Studien und den dazugehörigen Dokumenten, wie Publikationen oder Studienregistereinträgen, umgeht. So schließt der pU u. a. für seine Metaanalyse mit IPD mit Sitagliptin 39 Studien als relevant bezüglich diabetischer Retinopathien ein und listet zu diesen Studien auch die Publikationen auf. Diese Publikationen wiederum werden aber bei seiner Informationsbeschaffung zu weiteren RCTs mit Sitagliptin ohne IPD als nicht relevant bezüglich diabetischer Retinopathien eingestuft.

Zudem schließt er selektiv nicht randomisierte vergleichende Studien zu diabetischen Retinopathien ein, wie Wang 2018 [11] und Kim 2017 [12], die er nicht über seine Recherche in bibliografischen Datenbanken identifiziert hatte.

Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten Vergleiche nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet sind.

### **2.7.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken, legt der pU die 3 RCTs HARMONY 3, P803 und P024 vor. In diesen Studien wurde Sitagliptin plus Metformin mit Glimperid plus Metformin (P803 und HARMONY 3) bzw. mit Glipizid plus Metformin (P024) verglichen. Die Studien sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin plus Metformin geeignet und lagen bereits für die Erstbewertung (P803 und P024) bzw. für die Zweitbewertung (HARMONY 3) von Sitagliptin vor.

Zusätzlich zu der genannten Evidenz legt der pU in Modul 4 B in Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ weitere Evidenz vor (siehe Abschnitt 2.3).

Insgesamt sind die weiteren vom pU vorgelegten Daten nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet. Die Gründe hierfür sind in Abschnitt 2.3 der vorliegenden Dossierbewertung angegeben. Die weiteren vorgelegten Daten werden daher nachfolgend auch nicht weiter kommentiert.

## **2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)**

### **2.7.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Die Angaben des pU entsprechen denen in seinen beiden vorangegangenen Dossiers zu Sitagliptin im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Das Studiendesign und die Patientenpopulation der Studien P024 und P803 sind in der Dossierbewertung A13-02 [5] beschrieben. Für die Studie HARMONY 3 findet sich die Beschreibung in der Dossierbewertung A16-44 [4].

### **Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext begründet der pU in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers durch die Behandlung der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten gemäß dem Stufenschema der Nationalen VersorgungsLeitlinie zur Therapie des Typ-2-Diabetes [60]. Weiterhin argumentiert der pU, dass von September 2016 bis August 2017 ca. 20 % der gesetzlich versicherten Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin behandelt wurden.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

### **2.7.4.2 Verzerrungspotenzial**

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Studienebene) befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1, 4.3.2.2.3.1, 4.3.2.3.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Das endpunktübergreifende und endpunktspezifische Verzerrungspotenzial der Studien P024 und P803 wurde bereits in der Dossierbewertung A13-02 [5] umfassend kommentiert und bewertet. Für die Studie HARMONY 3 finden sich selbige Angaben in der Dossierbewertung A16-44 [4].

### **Hypoglykämien – Studie HARMONY 3**

Der pU legt zusätzlich zu den bisherigen Dossiers Auswertungen zum Endpunkt symptomatische Hypoglykämien, Blutzucker  $\leq 50$  mg/dl der Studie HARMONY 3 vor und stuft das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämie insgesamt als niedrig ein. Abweichend zur Einschätzung des pU sind die Ergebnisse zu allen Hypoglykämie-Endpunkten (schwere und symptomatische) aufgrund des Anwendungsregimes von Glimепirid (relativ hohe fixe Anfangsdosis von 2 mg Glimепirid; Therapieintensivierung in Form einer 1-maligen Dosiserhöhung um gleich 2 Dosisschritte von 2 mg auf 4 mg) in der Studie als potenziell hoch verzerrt eingestuft (siehe Dossierbewertung A16-44).

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien, Blutzucker  $\leq 50$  mg/dl legt der pU lediglich eine Auswertung vor, bei der nur Ereignisse vor Notfallmedikation berücksichtigt wurden. In der vorliegenden Datensituation ergibt sich hieraus keine eingeschränkte Interpretierbarkeit, wie in Abschnitt 2.7.4.3.2 erläutert wird.

#### **2.7.4.3 Ergebnisse**

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

##### **2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse**

Im Folgenden wird nur die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Der pU gibt an, bei Ereigniszahlen von  $\leq 1$  % bzw.  $\geq 99$  % in mindestens 1 Studienarm, das Peto Odds Ratio (POR) statt dem relativen Risiko (RR) zu verwenden. Das POR bietet in bestimmten Situationen eine gute Approximation des relativen Risikos. Basierend auf den Untersuchungen Brockhaus 2014 [56] wird das POR bei seltenen Ereignissen ( $\leq 1$  %) als Schätzer für das relative Risiko 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 liegt.

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.

#### **Metaanalysen**

Der pU gibt an, auf eine metaanalytische Zusammenfassung der Studien P024, P803 und HARMONY 3 mit Ausnahme des Endpunkts diabetische Retinopathien zu verzichten, da sich die Studien hinsichtlich der Kontrollintervention (Glipizid vs. Glimепirid) und der Studiendauer (30 Wochen, 104 Wochen und 164 Wochen) unterscheiden würden. Diesem Vorgehen wird bis auf die metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse zum Endpunkt

diabetische Retinopathien gefolgt. Wie vom pU selber angemerkt und wie bereits in der Erst- und Zweitbewertung von Sitagliptin erläutert wurde, unterscheiden sich die Studien maßgeblich hinsichtlich der Vergleichsarme und der Studiendauer und werden daher in getrennten Fragestellungen bearbeitet. In die Fragestellung B1 (Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA [Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid, jeweils plus Metformin]) werden die beiden Studien P803 und HARMONY 3 eingeschlossen, für die Ableitung des Zusatznutzens wird allerdings aufgrund der wesentlich längeren Studiendauer primär die Studie HARMONY 3 herangezogen. In der Fragestellung B2 (Vergleich gegenüber Glipizid plus Metformin) wird nur die Studie P024 herangezogen. Aus diesem Grund ist auch die im Dossier präsentierte Metaanalyse zum Endpunkt diabetische Retinopathien für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Zusätzlich legt der pU unter weitere Untersuchungen eine Metaanalyse aus 39 RCTs zu dem Endpunkt diabetische Retinopathien vor. Auch diese Metaanalyse ist aus den in Abschnitt 2.3 bzw. 2.7.2 genannten Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Da beide vom pU vorgelegten Metaanalysen nicht relevant sind, wird die vom pU dargestellte Methodik zur Durchführung von Metaanalysen auch nicht weiter kommentiert.

#### **2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte**

Wie in Abschnitt 2.7.2 bereits beschrieben, wurden alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob der Endpunkt bzw. eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht. Wie bereits zu Beginn von Abschnitt 2.7 beschrieben, werden nur solche Aspekte kommentiert, die nicht schon in den vorherigen Nutzenbewertungen von Sitagliptin (siehe Dossierbewertungen A13-02 [5] und A16-44 [4]) kommentiert wurden, sich im Vergleich zu diesen unterscheiden oder ergänzt werden. Ansonsten sei auf die vorangegangenen Bewertungen verwiesen.

#### ***Morbidität***

- diabetische Retinopathien: relevant, vorgelegte Operationalisierung jedoch ungeeignet

Der pU stellt in Modul 4 B des Dossiers Ergebnisse zu diabetischen Retinopathien, die in den Studien P024, P803 und HARMONY 3 über Nebenwirkungen erhoben wurden, als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse dar. Als Grund gibt er an Ergebnisse zu diabetischen Retinopathien, die über die TECOS-Studie hinausgehen, diskutieren zu wollen.

Diabetische Retinopathien wurden in den Studien P024 und P803 durch die Studienärzte als UE erhoben und gemäß dem MedDRA-System kodiert. Die Erfassung dieses Endpunkts allein über den Preferred Term (PT) diabetische Retinopathien ist jedoch nicht adäquat, da grundsätzlich nicht alle Symptome, die einer diabetischen Retinopathie zuzuordnen sind, auch in diesem PT erfasst werden. Dies zeigt sich z. B. auch in der Studie P024, in der Ereignisse

wie verschwommenes Sehen oder reduzierte Sehschärfe, welches auch Symptome einer fortgeschrittenen diabetischen Retinopathie sein können, als eigene PTs erfasst werden. Eine übergreifende Erfassung dieser Ereignisse durch den pU ist nicht erfolgt.

In der Studie HARMONY 3 wurden diabetische Retinopathien als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse präspezifiziert über den elektronischen Patientenfragebogen (eCRF) erhoben. Gemäß Anweisung im eCRF werden dabei lediglich diabetische Retinopathien erfasst, die nach der Einwilligung zur Studienteilnahme diagnostiziert wurden. Dieses Kriterium ist für die Beurteilung des Einflusses von Sitagliptin plus Metformin auf den Endpunkt diabetische Retinopathien nicht ausreichend. Vielmehr sind auch symptomatische Retinopathien von Interesse, die bereits vor dem Studieneinschluss diagnostiziert wurden und sich während der Studienteilnahme verschlechtert haben. Ob eine Erfassung dieser Ereignisse im Rahmen der Erhebung des Endpunkts diabetische Retinopathien in der Studie HARMONY 3 stattgefunden hat oder nicht wird anhand der im eCRF angegebenen Operationalisierung nicht deutlich.

Insgesamt sind daher die vom pU vorgelegten Daten zu diabetischen Retinopathien aus den Studien P024, P803 und HARMONY 3 für die vorliegende Nutzenbewertung von Sitagliptin plus Metformin nicht verwertbar.

- Sehschärfe: nicht eingeschlossen

In der Studie HARMONY 3 wurde die Sehschärfe im Rahmen der körperlichen Untersuchung der Patientinnen und Patienten zu Baseline, zu Woche 52, 104 und 156 untersucht. Die Erhebung der Sehschärfe in der Studie erfolgt dabei über die sogenannte Snellen-Methode. Hierbei liest der Patient bzw. die Patientin Buchstaben von einer Snellen-Buchstaben-Tafel ab. Weitere Angaben zur Operationalisierung dieses Endpunkts sind weder in Modul 4 B des pU noch in den entsprechenden Studienunterlagen aufgeführt. Daher ist insgesamt unklar, wie genau die Sehschärfe in der Studie über die Snellen-Methode bestimmt wurde, z. B. welche Snellen-Tafel verwendet wurde, wie viele Buchstaben abgelesen werden mussten, welches Abbruchkriterium in Form von falsch abgelesenen Buchstaben angewendet wurde und welche Auswertungsart verwendet wurde. Diese Faktoren haben einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse der Sehschärfemessung [61].

Der pU legt Auswertungen zur Sehschärfe vor, ohne dass er deutlich macht, wie diese Auswertungen entstanden sind. In den Studienunterlagen der Studie HARMONY 3 finden sich keine Angaben hierzu. Die Auswertung eines Endpunkts Sehschärfe war in der Studie HARMONY 3 auch nicht geplant.

Weiterhin gibt der pU an die in der Studie HARMONY 3 über die Snellen-Methode erhobenen Werte zur Sehschärfe in sogenannte Early-Treatment-Diabetic-Retinopathy-Study(ETDRS)-Buchstaben umzurechnen, da diese die international gebräuchlichste Methode zur Messung der Sehschärfe sei. Es ist unverständlich, warum der pU die Werte der HARMONY-3-Studie, die mit der Snellen-Methode erhoben wurden, überhaupt in ETDRS-Buchstaben umrechnet und nicht direkt die Ergebnisse nach der Snellen-Methode heranzieht. Eine Umrechnung in

ETDRS-Buchstaben könnte z. B. im Falle einer Metaanalyse notwendig sein, wenn in den Studien unterschiedliche Methoden zur Erhebung der Sehschärfe angewandt wurden, was auch in der vom pU zitierten Literatur angegeben wird [62]. So ein Fall liegt jedoch nicht vor. Der pU legt auch keine Unterlagen vor, denen sich entnehmen lässt, dass die Snellen-Methode geeignet ist, Sehschärfe als Endpunkt in klinischen Studien zu erfassen.

Unabhängig davon sind die Messungen der Sehschärfe nach Snellen und nach ETDRS nicht vergleichbar [61]. Die Methode nach Snellen ist nicht standardisiert: die Buchstabengröße, der Abstand („crowding“-Effekt) und die Anzahl der Buchstaben pro Reihe variieren und die verschiedenen Buchstaben haben nicht immer die gleiche Lesbarkeit. Dies führt zu einer schlechten Test-Retest-Variabilität und Abweichungen zwischen den Messmethoden. Insbesondere im schlechteren Sehschärfebereich ist die ETDRS-Methode im Vergleich zur Snellen-Methode sensitiver, was insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit bereits bestehender Augenerkrankung zum Tragen kommt.

Insgesamt ist die Veränderung der Sehschärfe ein patientenrelevanter Endpunkt, jedoch liegen wie oben beschrieben, keine geeigneten Daten zu diesem Endpunkt vor. Zudem war die Studie HARMONY 3 auch nicht darauf ausgelegt, diabetische Folgekomplikationen zu erfassen.

### ***Nebenwirkungen***

#### ***Hypoglykämien***

Der pU stellt für die Studie HARMONY 3 die folgende neue Operationalisierung des Endpunkts Hypoglykämien dar:

- symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 50$  mg/dl): eingeschlossen

In Bezug auf symptomatische Hypoglykämien sind zum einen hypoglykämische Ereignisse, die allein auf einer Schilderung der Symptome durch die Patientin oder den Patienten ohne eine bestätigte erniedrigte Blutzuckermessung beruhen, nicht ausreichend valide. Zum anderen sind nicht symptomatische Blutzuckerabweichungen nicht per se patientenrelevant. Es werden daher nur Operationalisierungen der Hypoglykämien in die vorliegende Bewertung eingeschlossen, die beide Kriterien berücksichtigen: Symptomatik und Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwerts.

Hinsichtlich der bestätigten nicht schweren symptomatischen Hypoglykämien betrachtet der pU 2 verschiedene Blutzuckergrenzwerte. Diese sind ein Blutzuckergrenzwert von  $\leq 50$  mg/dl sowie ein normnaher Blutzuckergrenzwert von  $\leq 70$  mg/dl. Letzterer wurde in der Dossierbewertung A16-44 bereits vorgelegt und bewertet. Obwohl eine Blutzuckerschwelle von  $\leq 50$  mg/dl eine höhere Validität besitzt, werden in der vorliegenden Bewertung sowohl bestätigte, nicht schwere symptomatische Ereignisse mit einem Blutzuckergrenzwert von  $\leq 50$  mg/dl als auch von  $\leq 70$  mg/dl betrachtet. Dies begründet sich darin, dass nur die Analysen zum Blutzuckergrenzwert von  $\leq 70$  mg/dl in der Studie a priori geplant waren, diejenigen zum Blutzuckergrenzwert  $\leq 50$  mg/dl nachträglich für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden.

Des Weiteren wurden in der Auswertung in Modul 4 B des Dossiers nur hypoglykämische Ereignisse vor Notfallmedikation erfasst (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Es sind jedoch alle Ereignisse vor, unter und nach Notfallmedikation von Interesse. Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 70$  mg/dl) liegen aus der vorangegangenen Dossierbewertung zu A16-44 Auswertungen vor, in denen die Ereignisse unter und nach Notfallmedikation einfließen und die nur kleine Abweichungen zur Auswertung bei Ausschluss dieser Ereignisse zeigten (Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor Notfallmedikation: 5/302 [1,7 %] vs. 61/307 [19,9 %]; Patientinnen und Patienten mit Ereignis vor, unter und nach Notfallmedikation: 9/302 [3,0 %] vs. 66/307 [21,5 %]). Dasselbe Verhalten wird für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 50$  mg/dl) angenommen. Aus diesen Gründen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung beide genannten Operationalisierungen eingeschlossen und zusammenfassend interpretiert.

### **2.7.4.3.3 Studienergebnisse**

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4.2 hinausgehenden Anmerkungen.

### **2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren**

#### **Methodik**

Das Dossier enthält in Modul 4 B in den Abschnitten 4.2.5.5 und 4.3.1.3.2 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Der pU berechnet Interaktionstests auf Basis eines Vergleichs der Lage der Effektschätzer in den Subgruppen und geht von einer relevanten Interaktion bei einem p-Wert des Interaktionstests von kleiner 0,05 aus. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

#### **Subgruppenmerkmale**

Der pU legt für die vorliegende Nutzenbewertung neue Daten zu Subgruppenanalysen aus der Studie HARMONY 3 zu Alter (< 65 Jahre,  $\geq 65$  Jahre), Geschlecht (männlich, weiblich) und Ethnie (weiß, nicht weiß) vor. Die Auswertungen wurden ihm vom Sponsor der Studie HARMONY 3 zur Verfügung gestellt. Die Subgruppenmerkmale Alter und Geschlecht waren in der Studie präspezifiziert, während die Subgruppenanalyse nach Ethnie als Proxy für Zentrums- und Ländereffekte post hoc durchgeführt wurden. Er gibt dabei an ausschließlich binäre Endpunkte für die Studie HARMONY 3 rekonstruiert zu haben, weswegen Subgruppenanalysen für kontinuierliche Endpunkte nicht verfügbar seien. Dies ist ohne weitere Konsequenz, da es sich bei allen relevanten Endpunkten um binäre Endpunkte handelt.

Die vorliegende Nutzenbewertung zieht Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Ethnie heran.

### **2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B)**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin plus Metformin herangezogen.

### **2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)**

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

### **2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B)**

Der pU legt zur Bewertung diabetischer Folgekomplikationen Ergebnisse der kardiovaskulären Langzeitstudie TECOS vor. Diese werden analog zur Dossierbewertung A16-44 in Anhang A kommentiert. Weiterhin stellt der pU Ergebnisse zu dem Endpunkt diabetische Retinopathien aus der Metaanalyse mit 39 RCTs mit Sitagliptin, der Metaanalyse der Studien P024, P803 und HARMONY, den RCTs HARMONY 3 (NCT00838903) und NN2211-1860 (NCT00700817) sowie aus den Beobachtungsstudien MK-0431-201, Chung 2016, Wang 2018, Kim 2017, Yang 2017 und 1245.31 (NCT01289990) dar. Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht zur Nutzenbewertung von Sitagliptin plus Metformin (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu Studienergebnissen sind daher nicht relevant.

### **2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B)**

#### **2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossenen Studien P024, P803 und HARMONY 3, die er der Evidenzstufe 1b zuordnet und allen patientenrelevanten Endpunkten eine hohe Ergebnissicherheit zuspricht.

Der Zuordnung der oben genannten Studien zu der Evidenzstufe 1b durch den pU wird gefolgt. Allerdings wird die endpunktspezifische Ergebnissicherheit für die Studien teilweise als eingeschränkt angesehen. Weitere Ausführungen hierzu sind den Dossierbewertungen A13-02 bzw. A16-44 zu entnehmen.

Weiterhin bezieht sich der pU auf die von ihm unter weiteren Untersuchungen vorgelegte Evidenz (siehe auch Tabelle 6). Da diese jedoch nicht zur Nutzenbewertung geeignet ist, werden die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise nicht weiter kommentiert (siehe Abschnitt 2.3).

### **2.7.8.2 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 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber Sulfonylharnstoffen plus Metformin. Dabei nimmt der pU analog zur Erst- und Zweitbewertung von Sitagliptin plus Metformin keine Einschränkung auf einzelne Wirkstoffe in Bezug auf Sulfonylharnstoffe vor. Die Ableitung des Zusatznutzens des pU basiert vielmehr auf der gemeinsamen Betrachtung der 3 Studien P024, P803 und HARMONY 3, in denen die Kombination Sitagliptin plus Metformin mit den Sulfonylharnstoffen Glimepirid (Studien HARMONY 3 und P803) oder mit Glipizid (Studie P024) jeweils in Kombination mit Metformin verglichen wurde.

Der pU argumentiert weiterhin, dass es erhebliche Unsicherheiten in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff plus Metformin gebe und daher der Beleg der kardiovaskulären Sicherheit von Sitagliptin in der Studie TECOS einen patientenrelevanten Vorteil darstelle.

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 2.4.1 und 2.5.1), der Relevanz der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 bzw. Dossierbewertungen A13-02 und A16-44) sowie der Ergebnissicherheit der Endpunkte (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.5.2 bzw. Dossierbewertungen A13-02 und A16-44).

Eine detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist den Abschnitten 2.4.4 und 2.5.4 zu entnehmen.

### **2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 B)**

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin plus Metformin eingesetzt.

#### **2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Der pU führt in Modul 4 B (Abschnitt 4.5.2.) keine Gründe für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen an, obgleich er in Modul 4 B Abschnitt 4.3.2.3 des Dossiers weitere Untersuchungen vorlegt (siehe Abschnitt 2.7.3.2 der vorliegenden

Bewertung). In Abschnitt 4.3.2.3 seines Dossiers gibt er jedoch an, dass diese Untersuchungen die Befristungsaufgaben des G-BA adressieren sollen. Die vorgelegten weiteren Untersuchungen sind nicht für die Nutzenbewertung von Sitagliptin plus Metformin geeignet (siehe Abschnitt 2.3). Daher werden die Begründungen des pU nicht weiter kommentiert.

### **2.7.9.3 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.

### **2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

Der G-BA macht differenzierte Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Patientengruppe mit oder ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (siehe Abschnitt 2.2). Angaben zur Anzahl an Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung fehlen im Dossier.

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar und plausibel dargestellt. Um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zu verbessern, ist Sitagliptin grundsätzlich als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt [63,64]. Entsprechend der Befristung des Beschlusses des G-BA zu Sitagliptin aus dem Jahr 2016 [65] bezieht sich die vorliegende Dossierbewertung lediglich auf die Teilpopulation, wenn eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkt.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

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

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU legt eine IQVIA-Disease-Analyzer-Studie [66,67] für die Einschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation zugrunde.

Die Datenbank des Unternehmens IQVIA greift auf Patientenakten aus einem Panel von Praxen niedergelassener Ärztinnen und Ärzte in Deutschland zurück. Im Rahmen dieser Analyse wurden die Daten aus 449 Praxen mit 557 Ärztinnen und Ärzten (Allgemeinmediziner, Praktiker, hausärztlich tätige Internisten, Diabetologen) mit kontinuierlicher (monatlicher) Datenlieferung im Zeitraum 07/2016 bis 12/2017 eingeschlossen. Für die Bestimmung des Umfangs der Zielpopulation wurden gesetzlich krankenversicherte Patientinnen und Patienten mit einer gesicherten ICD-10-codierten Diagnose E11 und / oder einer Verordnung eines oralen Antidiabetikums (OAD) oder Glucagon-like-Peptide-1(GLP-1)-Rezeptoragonisten im Zeitraum 01/2017 bis 12/2017 berücksichtigt. Unter Verwendung eines Hochrechnungsfaktors von 77,8 (Verhältnis der 557 Ärztinnen und Ärzte der Stichprobe zur Gesamtzahl von 53 254 Ärztinnen und Ärzten 2016 in Deutschland und Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit Konsultationen mehrerer API-Praxen innerhalb von 12 Monaten von 0,186) ermittelt der pU eine Gesamtzahl von 6 354 367 Patientinnen und Patienten in der gesetzlichen

Krankenversicherung (GKV) mit einer Diabetes-mellitus-Typ-2-Diagnose in Deutschland, davon werden 5 059 975 medikamentös behandelt.

Des Weiteren wurden Daten zu Verordnungen verschiedener Antidiabetika im Auswertungszeitraum (01/2017 bis 12/2017) analysiert. Zusätzlich wurden Verordnungsdaten aus dem Vorzeitraum von 07/2016 bis 12/2016 zur Berechnung der Therapieepisoden mitberücksichtigt, da die Verordnungsreichweite in den Auswertungszeitraum hineinreichen kann.

Der pU operationalisiert die Zielpopulation über die Zweifachtherapien Metformin + OAD oder GLP-1-Rezeptoragonisten (siehe Tabelle 15).

Für die Zuordnung der Patientinnen und Patienten zu einer Therapie war laut pU die Therapie mit der längsten Verordnungsdauer maßgeblich. Für die Basisanalyse wird folgende Methodik verwendet:

- 1) Für Verordnungen von OADs mit dokumentierter Dosierungsinformation wurde die Verordnungsdauer berechnet, dabei wurde die verordnete Menge durch die dokumentierte Tagesdosis dividiert. Darüber hinaus wurde auf diese Art für jede Packung die produktspezifische Verordnungsdauer ermittelt (auf Produktformebene).
- 2) Für Verordnungen von OADs ohne dokumentierte Dosierungsinformation wurde die Verordnungsdauer über die produktspezifische Verordnungsdauer ermittelt.
- 3) Für Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten und Insuline wurde die Verordnungsdauer patientenindividuell über den Abstand zur nächsten Folgeverordnung der gleichen Produktform ermittelt.
- 4) Des Weiteren wurde die Verordnungsdauer der aktuellsten Verordnung über die maximale Verordnungsdauer des Therapieregimes der betrachteten Patientin bzw. des betrachteten Patienten ergänzt.
- 5) Für die Patientengruppe mit nur einer Verordnung (ohne Folgeverordnung im Analysezeitraum) wurde der Median der Verordnungsdauer auf Produktebene verwendet.
- 6) Für die GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid, Exenatid LAR und Dulaglutid wurden zusätzlich spezifisch definierte Tagesdosen berücksichtigt.

Um die Robustheit der Basisanalyse zu testen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die ersten 2 Punkte wurden dahin gehend geändert, dass die dokumentierte Dosierungsinformation vernachlässigt wurde und der mediane produktspezifische Abstand zur nächsten Folgeverordnung entscheidend war.

Tabelle 15: Operationalisierung der GKV-Zielpopulation und die hochgerechnete Anzahl der Patientinnen und Patienten

<b>Orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin</b>	<b>Basisanalyse<sup>a</sup></b>	<b>Sensitivitätsanalyse<sup>a</sup></b>
Freie Kombination: Metformin + einer der folgenden Wirkstoffe	<b>342 354</b>	<b>353 639</b>
A10BB Sulfonylharnstoffe	122 419	114 481
A10BF Alpha-Glukosidasehemmer	3424	3191
A10BH Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP-4)-Inhibitoren	143 354	154 873
A10BJ Glucagon-like-Peptide-1(GLP-1)-Rezeptoragonisten	25 371	27 784
A10BK Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT2)-Inhibitoren	45 217	50 587
A10BX Andere Antidiabetika, exkl. Insuline	2568	2724
<b>Festkombination:</b>	<b>424 460</b>	<b>442 749</b>
A10BD02 Metformin/Sulfonylharnstoffe	0	0
A10BD07 Metformin/Sitagliptin	387 882	404 770
A10BD10 Metformin/Saxagliptin	36 033	37 512
A10BD14 Metformin/Repaglinid	0	0
A10BD15 Metformin/Dapagliflozin	545	467
A10BD17 Metformin/Acarbose	0	0
A10BD31 Metformin/Glibenclamid	0	0
<b>Summe</b>	<b>766 814</b>	<b>796 387</b>
a: Angaben aus der IQVIA-Disease-Analyzer-Studie [66] GKV: gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-like Peptide 1; SGLT-2: Natrium Glucose Cotransporter 2		

Somit berechnet der pU eine Anzahl von 766 800 (Basisanalyse, gerundet) bis 796 400 (Sensitivitätsanalyse, gerundet) Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation. Der pU merkt an, dass sich die höhere Patientenzahl in der Sensitivitätsanalyse ansatzweise durch die Incompliance erklären lässt.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Der pU beschreibt die wesentlichen Schritte der durchgeführten Sekundärdatenanalyse. Das Vorgehen zur Selektion der Zielgruppe ist nicht in allen Schritten nachvollziehbar. Bei dem vom pU gewähltem Vorgehen zur Bestimmung der Größe der GKV-Zielpopulation bleiben inhaltliche Unklarheiten in einzelnen Schritten. Für eine transparente Darstellung von Sekundärdatenanalysen wird eine Orientierung an Berichtsstandards z. B. der standardisierten Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) empfohlen [68].

Die Unklarheiten betreffen unter anderem folgende Punkte:

- Die Hochrechnung der Ärztinnen und Ärzte wurde vom pU beschrieben, ist aber inhaltlich nicht eindeutig nachvollziehbar. Beispielsweise ist es nicht nachvollziehbar, wie der Faktor dafür, dass Patientinnen und Patienten mehrere API-Praxen innerhalb von

12 Monaten konsultieren, in Höhe von 0,186 bestimmt wurde. Des Weiteren fehlen Angaben zur Zusammensetzung der Stichprobe (z. B. Charakteristika der Ärztinnen und Ärzte sowie derer Patientinnen und Patienten), sodass die Repräsentativität nicht abschließend beurteilt werden kann.

- Es ist unklar, ob in der Basisanalyse für DPP-4-Inhibitoren die Verordnungsdauer über den Median auf Produktformebene (siehe Punkt 1) oder über den Abstand zur nächsten Folgeverordnung berechnet wird (siehe Punkt 3).
- Bei GLP-1-Rezeptoragonisten macht der pU Angaben ausschließlich zu Liraglutid, Exenatid LAR und Dulaglutid. Es ist unklar, wie der pU mit sonstigen GLP-1-Rezeptoragonisten umgeht.

In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung fehlen im Dossier.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU vermutet, dass die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Zukunft steigt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.6 zu entnehmen.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Der G-BA bestimmt die zweckmäßigen Vergleichstherapien wie folgt:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder
- Metformin + Empagliflozin oder
- Metformin + Liraglutid (in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung).

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [63,64,69-73].

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [63,64,69-73].

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU gibt die Kosten für Sitagliptin, Empagliflozin und Liraglutid korrekt gemäß der Lauer-Taxe vom Stand 01.07.2018 wieder.

Bei den Angaben der Kosten für die festbetragsfähigen Arzneimittel Metformin, Glimperid und Glibenclamid berücksichtigt der pU nicht den Herstellerrabatt.

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

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

Für die Anwendung von Liraglutid setzt er Kosten für Einmalnadeln an. Dies ist plausibel.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Für Sitagliptin, Empagliflozin und Liraglutid sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für Metformin sind, trotz der fehlenden Berücksichtigung des Herstellerrabatts, in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für Glimperid und Glibenclamid sind überschätzt, da der pU erstens den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt, zweitens Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt, welche die Fachinformation nicht regelhaft vorsieht.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU gibt an, dass gemäß den Fachinformationen [63,64] als Kontraindikation für Sitagliptin eine Überempfindlichkeit gegen den jeweiligen Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile zu nennen ist. Er geht davon aus, dass nur sehr wenige Patientinnen und Patienten von dieser Gegenanzeige betroffen sind.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung fehlen im Dossier.

Für Sitagliptin, Empagliflozin und Liraglutid sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für Metformin sind, trotz der fehlenden Berücksichtigung des Herstellerrabatts, in der Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für Glimepirid und Glibenclamid sind überschätzt, da der pU erstens den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt, zweitens Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt, welche die Fachinformation nicht regelhaft vorsieht.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Sitagliptin ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen [64]. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Sitagliptin in Kombination mit Metformin zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 16 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar. Zusätzlich erfolgt gemäß Auftrag des G-BA auch eine Darstellung des Zusatznutzens unter Verwendung des Sulfonylharnstoffs Glipizid (Fragestellung B2).

Tabelle 16: Sitagliptin plus Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
B1	Sitagliptin plus Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sulfonylharnstoff (<b>Glibenclamid oder Glimепirid</b>) plus Metformin oder</li> <li>▪ Empagliflozin plus Metformin oder</li> <li>▪ Liraglutid<sup>b</sup> plus Metformin</li> </ul>	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich)
B2	Sitagliptin plus Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glipizid plus Metformin<sup>c</sup></li> </ul>	<p><i>Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung:</i>                      Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p><i>anderes Therapieziel:</i> Zusatznutzen nicht belegt</p>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b: Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [3]

c: Gemäß Auftrag des G-BA wurden zusätzlich direkt vergleichende Studien von Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

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 Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 17: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Sitagliptin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker durch Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin nicht ausreichend gesenkt werden kann	766 800–796 400	In der Gesamtschau sind die Angaben des pU zur GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung fehlen im Dossier.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Sitagliptin+Metformin	erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker durch Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin nicht ausreichend gesenkt werden kann	539,49–608,48	Für Sitagliptin, Empagliflozin und Liraglutid sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten plausibel. Die Jahrestherapiekosten sind für Metformin, trotz der fehlenden Berücksichtigung des Herstellerrabatts, in der Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Glimperid und Glibenclamid sind überschätzt, da der pU erstens den Herstellerrabatt nicht berücksichtigt, zweitens Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt, welche die Fachinformation nicht regelhaft vorsieht.
Glimperid+Metformin		70,74–304,23	
Glibenclamid+Metformin		53,46–220,53	
Empagliflozin+Metformin		693,42–762,41	
Liraglutid+Metformin		1449,18–2172,59	
a: Angabe des pU 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 Anpassung dargestellt.

##### **„Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels**

*Sitagliptin ist bei Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Mono- oder Kombinationstherapie zugelassen. Das Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, ist in Abschnitt 1.3 differenziert beschrieben.*

*Bei einer qualitätsgesicherten Anwendung von Sitagliptin gilt es unter Berücksichtigung der entsprechenden Dosierung der jeweiligen Patientenpopulationen insbesondere die Gegenanzeigen sowie die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten (siehe unten, Abschnitt 4.3 sowie Zusammenfassung Abschnitt 4.4 der Fachinformation).*

*Sitagliptin sollte während Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden; 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).*

*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 entsprechend überwacht werden (siehe unten, Zusammenfassung Abschnitt 4.5 der Fachinformation und „Notwendigkeit kurz- oder langfristiger Überwachungsmaßnahmen“).*

*Besondere Maßnahmen zum Nebenwirkungsmanagement sind in der Fachinformation nicht vorgegeben. Im Kapitel „Warnhinweise“ sind Pankreatitis, Hypoglykämien bei Kombination mit anderen Antidiabetika, bullöses Pemphigoid und Überempfindlichkeitsreaktionen genannt. Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen, supportiven Maßnahmen ergriffen werden (Abschnitt 4.9 der Fachinformation).*

***Dosierung und Art der Anwendung (Zusammenfassung Abschnitt 4.2 der Fachinformation)***

##### **Dosierung**

*Die Dosis beträgt 100 mg Sitagliptin einmal täglich. In Kombination mit Metformin und/oder einem PPAR $\gamma$ -Agonisten, Beibehaltung der Dosis von Metformin und/oder des PPAR $\gamma$ -Agonisten. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin, ggf. Dosisanpassung des Sulfonylharnstoffs oder Insulins.*

### Spezielle Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

*In Kombination mit einem anderen Antidiabetikum: Überprüfung der Voraussetzungen für die Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.*

*Bei leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR  $\geq$  60 bis  $<$  90 ml/min) bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR  $\geq$  45 bis  $<$  60 ml/min): keine Dosisanpassung. Bei mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR  $\geq$  30 bis  $<$  45 ml/min): Januvia 50 mg einmal täglich. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR  $\geq$  15 bis  $<$  30 ml/min) oder Nierenerkrankung im Endstadium (GFR  $<$  15 ml/min): Januvia 25 mg einmal täglich.*

#### *Leberfunktionsstörung*

*Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score  $\leq$  9) benötigen keine Dosisanpassung. Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit Januvia bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score  $>$  9). Da Sitagliptin jedoch überwiegend renal eliminiert wird, geht man davon aus, dass eine schwere Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Sitagliptin nicht beeinflussen wird.*

#### *Ältere Patienten*

*Keine altersabhängige Dosisanpassung.*

#### *Kinder und Jugendliche*

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

### Art der Anwendung

*Einnahme unabhängig von der Nahrungsaufnahme.*

### **Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.*

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Zusammenfassung Abschnitt 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 Sitagliptin sowie anderer potenziell eine Pankreatitis verursachender Arzneimittel; bei Bestätigung einer akuten Pankreatitis, Therapie mit Sitagliptin nicht wieder aufnehmen. Vorsicht bei Pankreatitis in der Krankengeschichte.*

#### Hypoglykämien bei Kombination mit anderen Antidiabetika

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

#### Nierenfunktionsstörung

*Bei einer eGFR < 45 ml/min sowie bei einer Nierenerkrankung im Endstadium mit Hämo- oder Peritonealdialyse: geringere Dosierungen.*

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

*Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschl. Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschl. Stevens-Johnson-Syndrom: bei Verdacht Absetzen von Sitagliptin. Abklärung anderer möglicher Ursachen und Einleitung alternativer Diabetesbehandlung.*

#### Bullöses Pemphigoid

*Bei Verdacht auf bullöses Pemphigoid: Absetzen von Sitagliptin.*

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Zusammenfassung Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

#### 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 besitzt eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität sollten jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.*

### **Anforderungen an die Diagnostik**

*Aus der Fachinformation für Sitagliptin ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik. Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Modul 3 Abschnitt 3.4.1 (bzw. entsprechende Kapitel der Fachinformation).*

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

*Aus der Fachinformation für Sitagliptin 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 (bzw. 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 sind der Fachinformation nicht zu entnehmen.*

### **Anforderungen an die Behandlungsdauer**

*Eine generelle Beschränkung der Dauer der Behandlung der Patienten - über die in Abschnitt „Warnhinweise“ hinaus beschriebenen Bedingungen - ist derzeit nicht gegeben.*

### **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. Es sind hier vor allem die Unterabschnitte „Dosierung“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ (siehe oben) 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 Sitagliptin abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis, ist die Therapie mit Sitagliptin nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist generell Vorsicht geboten.*

*Unter Kombinationstherapie mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen wird zur Verringerung des Risikos von Hypoglykämien ggf. eine Dosisanpassung von Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen empfohlen. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen werden geringere Dosierungen von Sitagliptin empfohlen.*

*Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion oder auf bullöses Pemphigoid ist Sitagliptin abzusetzen.*

*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 unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.*

*Bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium könnte die Metabolisierung 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 Elektrokardiogramms (EKG)) und evtl. erforderliche unterstützende Behandlungen einleiten.*

#### **Interaktion mit Arzneimitteln**

*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 unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.*

*Bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium könnte die Metabolisierung 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 werden in der Fachinformation nicht beschrieben. Da die gleichzeitige Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin hatte, kann Sitagliptin unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.“*

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375(4): 311-322.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-44 [online]. 30.09.2016 [Zugriff: 28.11.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 444). URL: [https://www.iqwig.de/download/A16-44\\_Sitagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A16-44_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-02 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 28.11.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 175). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-02\\_Sitagliptin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
6. Gemeinsamer B. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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] 2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin\\_D-245\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4131/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_TrG.pdf).
7. Novo Nordisk. The effect of liraglutide compared to sitagliptin, both in combination with metformin on glycaemic control in subjects with type 2 diabetes mellitus [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 02.07.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00700817>.
8. Valensi P, De Pourville G, Benard N, Chanut-Vogel C, Kempf C, Eymard E et al. Treatment maintenance duration of dual therapy with metformin and sitagliptin in type 2 diabetes: the ODYSSEE observational study. Diabetes Metab 2015; 41(3): 231-238.
9. Boehringer Ingelheim. Safety and efficacy of empagliflozin (bi 10773) and sitagliptin versus placebo over 76 weeks in patients with type 2 diabetes [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 02.07.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01289990>.

10. Chung YR, Park SW, Kim JW, Kim JH, Lee K. Protective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Retina* 2016; 36(12): 2357-2363.
11. Wang T, Hong JL, Gower EW, Pate V, Garg S, Buse JB et al. Incretin-based therapies and diabetic retinopathy: real-world evidence in older U.S. adults. *Diabetes Care* 2018; 41(9): 1998-2009.
12. Kim NH, Choi J, Kim NH, Choi KM, Baik SH, Lee J et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use and risk of diabetic retinopathy: a population-based study. *Diabetes Metab* 2018; 44(4): 361-367.
13. Yang BR, Kim YJ, Shin JY, Kim MS, Park BJ, Lee J. Risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients treated with DPP-4 inhibitor and metformin vs. sulfonylurea and metformin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017; 26(Suppl 2): 368.
14. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007; 61(1): 171-180.
15. Hanefeld M, Herman GA, Wu M, Mickel C, Sanchez M, Stein PP. Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(6): 1329-1339.
16. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006; 28(10): 1556-1568.
17. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006; 29(12): 2638-2643.
18. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29(12): 2632-2637.
19. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49(11): 2564-2571.
20. 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.

21. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Fanurik D, Khatami H, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(5): 733-745.
22. Erratum for "Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE, for the Sitagliptin 036 Study Group: Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30:1979–1987, 2007". *Diabetes Care* 2008; 31(8): 1713.
23. Mohan V, Yang W, Son HY, Xu L, Noble L, Langdon RB et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83(1): 106-116.
24. Barzilai N, Guo H, Mahoney EM, Caporossi S, Golm GT, Langdon RB et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(5): 1049-1058.
25. Aschner P, Katzeff HL, Guo H, Sunga S, Williams-Herman D, Kaufman KD et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(3): 252-261.
26. Vilsboll T, Rosenstock J, Yki-Jarvinen H, Cefalu WT, Chen Y, Luo E et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12(2): 167-177.
27. Dobs AS, Goldstein BJ, Aschner P, Horton ES, Umpierrez GE, Duran L et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and rosiglitazone combination therapy in a randomized placebo-controlled 54-week trial in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes* 2013; 5(1): 68-79.
28. Raz I, Chen Y, Wu M, Hussain S, Kaufman KD, Amatruda JM et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(2): 537-550.
29. Alba M, Ahren B, Inzucchi SE, Guan Y, Mallick M, Xu L et al. Sitagliptin and pioglitazone provide complementary effects on postprandial glucose and pancreatic islet cell function. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(12): 1101-1110.
30. Yoon KH, Shockey GR, Teng R, Golm GT, Thakkar PR, Meehan AG et al. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and pioglitazone on glycemic control and measures of beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2011; 65(2): 154-164.
31. Wainstein J, Katz L, Engel SS, Xu L, Golm GT, Hussain S et al. Initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin results in greater improvement in glycaemic control compared with pioglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(5): 409-418.

32. Perez-Monteverde A, Seck T, Xu L, Lee MA, Sisk CM, Williams-Herman DE et al. Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2011; 65(9): 930-938.
33. Yang W, Guan Y, Shentu Y, Li Z, Johnson-Levonas AO, Engel SS et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes* 2012; 4(3): 227-237.
34. Reasner C, Olansky L, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(7): 644-652.
35. Olansky L, Reasner C, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L et al. A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(9): 841-849.
36. Henry RR, Staels B, Fonseca VA, Chou MZ, Teng R, Golm GT et al. Efficacy and safety of initial combination treatment with sitagliptin and pioglitazone: a factorial study. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16(3): 223-230.
37. Ji L, Han P, Wang X, Liu J, Zheng S, Jou YM et al. Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig* 2016; 7(5): 727-736.
38. Fonseca V, Staels B, Morgan JD 2nd, Shentu Y, Golm GT, Johnson-Levonas AO et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin and pioglitazone combination therapy in a randomized, placebo-controlled, 26-week trial in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2013; 27(2): 177-183.
39. Wang W, Ning G, Ma J, Liu X, Zheng S, Wu F et al. A randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by acarbose alone. *Curr Med Res Opin* 2017; 33(4): 693-699.
40. Merck Sharp & Dohme. A study of the co-administration of sitagliptin and atorvastatin in inadequately controlled type 2 diabetes mellitus (MK-0431E-211) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 02.07.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477853>.
41. Moses RG, Round E, Shentu Y, Golm GT, O'Neill E A, Gantz I et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *J Diabetes* 2016; 8(5): 701-711.

42. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, Golm GT, Sisk CM, Engel SS et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Drugs Aging* 2015; 32(6): 469-476.
43. Ba J, Han P, Yuan G, Mo Z, Pan C, Wu F et al. Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin. *J Diabetes* 2017; 9(7): 667-676.
44. Shankar RR, Bao Y, Han P, Hu J, Ma J, Peng Y et al. Sitagliptin added to stable insulin therapy with or without metformin in Chinese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2017; 8(3): 321-329.
45. 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.
46. Merck Sharp & Dohme. A Study of the efficacy and safety of MK-0431D (a fixed-dose combination of sitagliptin and simvastatin) for the treatment of participants with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with inadequate glycemic control on metformin monotherapy (MK-0431D-266) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 02.07.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01678820>.
47. Charbonnel B, Steinberg H, Eymard E, Xu L, Thakkar P, Prabhu V et al. Efficacy and safety over 26 weeks of an oral treatment strategy including sitagliptin compared with an injectable treatment strategy with liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: a randomised clinical trial. *Diabetologia* 2013; 56(7): 1503-1511.
48. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(10): 959-969.
49. 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* 2010; 13(2): 160-168.
50. Merck Sharp & Dohme. A study to assess the addition of sitagliptin to metformin compared with the addition of dapagliflozin to metformin in participants with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and mild renal impairment WHO have inadequate glycemic control on metformin with or without a sulfonylurea (MK-0431-838) [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. [Zugriff: 02.07.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02532855>.

51. Pratley RE, Eldor R, Raji A, Golm G, Huyck SB, Qiu Y et al. Ertugliflozin plus sitagliptin versus either individual agent over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: the VERTIS FACTORIAL randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(5): 1111-1120.
52. Amin NB, Wang X, Jain SM, Lee DS, Nucci G, Rusnak JM. Dose-ranging efficacy and safety study of ertugliflozin, a sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, in patients with type 2 diabetes on a background of metformin. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(6): 591-598.
53. Miller S, Krumins T, Zhou H, Huyck S, Johnson J, Golm G et al. Ertugliflozin and sitagliptin co-initiation in patients with type 2 diabetes: the VERTIS SITA randomized study. *Diabetes Ther* 2018; 9(1): 253-268.
54. 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.
55. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
56. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. *Stat Med* 2014; 33(28): 4861-4874.
57. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [online]. [Zugriff: 01.07.2018]. URL: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf).
58. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus: draft [online]. [Zugriff: 01.07.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2018/02/WC500243464.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2018/02/WC500243464.pdf).
59. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232-242.
60. 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>.
61. Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009; 107: 311-324.

62. Khoshnood B, Mesbah M, Jeanbat V, Lafuma A, Berdeaux G. Transforming scales of measurement of visual acuity at the group level. *Ophthalmic Physiol Opt* 2010; 30(6): 816-823.
63. Berlin-Chemie. Fachinformation Xelevia: Stand Mai. 2018.
64. MSD Sharp & Dohme. Fachinformation Januvia: Stand August. 2018.
65. 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 [online]. 15.12.2016 [Zugriff: 30.11.2018]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2791/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin\\_D-245\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2791/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_BAnz.pdf).
66. MSD Sharp & Dohme. Berechnungsgrundlage MSD Modul 3 B - PDF. 2018.
67. MSD Sharp & Dohme. Berechnungsgrundlage MSD Modul 3 B - Excel. 2018.
68. Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D et al. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA): ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. *Gesundheitswesen* 2016; 78(Suppl 1): e145-e160.
69. AbZ Pharma. Fachinformation Glimepirid AbZ 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg Tabletten: Stand Juli. 2013.
70. AbZ Pharma. Fachinformation Glibenclamid AbZ Tabletten: Stand November. 2014.
71. AbZ Pharma. Fachinformation Metformin AbZ 500 mg/ 850 mg/ 1000 mg Filmtabletten: Stand Januar. 2017.
72. Boehringer Ingelheim International. Fachinformation Jardiance Filmtabletten: Stand Mai. 2018.
73. Novo Nordisk. Fachinformation Victoza 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: Stand Juli. 2017.
74. Bethel MA, Green JB, Milton J, Tajar A, Engel SS, Califf RM et al. Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(4): 395-402.
75. Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013; 166(6): 983-989.e7.
76. Merck Sharp & Dohme. Sitagliptin cardiovascular outcomes study (MK-0431-082) (TECOS): study details [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 17.08.2018 [Zugriff: 30.11.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790205>.

77. Merck Sharp & Dohme. Sitagliptin cardiovascular outcomes study (MK-0431-082) (TECOS): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.08.2018 [Zugriff: 30.11.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00790205>.
78. Merck Sharp & Dome. TECOS: a randomized, placebo controlled clinical trial to evaluate cardiovascular outcomes after treatment with sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control; clinical study report [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. 28.09.2015 [Zugriff: 30.11.2018]. URL: <https://portal.dimdi.de/data/ctr/O-2703376-1-0-43EAA1-20180316175902.pdf>.
79. Merck Sharp & Dome. TECOS: a randomized, placebo controlled clinical trial to evaluate cardiovascular outcomes after treatment with sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control on mono- or dual combination oral antihyperglycemic therapy; study 0431-082; clinical protocol [unveröffentlicht]. 2008.
80. Merck Sharp & Dome. TECOS: a randomized, placebo controlled clinical trial to evaluate cardiovascular outcomes after treatment with sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control; study 0431-082; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
81. Merck Sharp & Dome. TECOS: a randomized, placebo controlled clinical trial to evaluate cardiovascular outcomes after treatment with sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control [online]. In: EU Clinical Trails Register. [Zugriff: 03.12.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=TECOS>.
82. Merck Sharp & Dome. TECOS: A randomized, placebo controlled clinical trial to evaluate cardiovascular outcomes after treatment with sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control; clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trails Register. 18.08.2016 [Zugriff: 03.12.2018]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006719-20/results>.

## **Anhang A – Kommentar zu der Studie TECOS**

Der pU bearbeitet im Abschnitt weitere Untersuchungen seines Dossiers zusätzliche Themen hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen. Dazu führt er u. a. eine systematische Informationsbeschaffung nach randomisierten kardiovaskulären Langzeitstudien durch (siehe Abschnitte 2.3 und 2.7.3) und identifiziert die bereits in der Zweitbewertung von Sitagliptin (siehe Auftrag A16-44 [4]) vorgelegte Studie TECOS [59,74-82] (siehe Tabelle 5). Diese legt er in Modul 4 B in dem Abschnitt 4.3.2.3 zu weiteren Untersuchungen vor, zieht die Studie jedoch analog zur Dossierbewertung A16-44 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens von Sitagliptin plus Metformin heran.

Die Angaben des pU in seinem Dossier werden im Folgenden – sofern nicht anders angegeben – nur dann kommentiert, wenn sie nicht schon in der Dossierbewertung zu A16-44 [4] kommentiert wurden, sich im Vergleich zu diesen unterscheiden oder ergänzt werden.

### **A.1 – Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Dossierbewertung A16-44**

Bei der Studie TECOS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte bei Patientinnen und 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.

Eine ausführliche Beschreibung und Bewertung der Studie TECOS findet sich in der Dossierbewertung zu A16-44.

### **Limitationen der TECOS-Studie**

Wie in der Zweitbewertung von Sitagliptin (Auftrag A16-44) bereits angeführt, ist die Studie TECOS für Aussagen zur vorliegenden Fragestellung ungeeignet, da zum einen nur ein kleiner Teil der Studienpopulation der Zielpopulation für Fragestellung B entspricht, zum anderen kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde. Davon unabhängig wurde die Studie TECOS in der Zweitbewertung von Sitagliptin aufgrund der Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität) dargestellt und bewertet. Nachfolgend werden die in A16-44 identifizierten Limitationen der Studie TECOS in Bezug auf die vorliegende Fragestellung kurz zusammengefasst:

- Die Darstellungen im Dossier ermöglichen keine Aussagen zum Zusatznutzen für die vorliegende Fragestellung (Sitagliptin plus Metformin B vs. Sulfonylharnstoff [Glimepirid, Glibenclamid]), 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 Hämoglobin-A1c(HbA1c)-Einschlusskriteriums von 6,5 % bis 8 % ist zudem fraglich, ob für einen Großteil der Patientinnen und Patienten der Studie TECOS nach heutigen Maßstäben überhaupt ein Eskalationsbedarf ihrer antidiabetischen Therapie bestand. Eine Zusatztherapie mit Sitagliptin ist jedoch nur bei Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten, für die bereits zu Studienbeginn eine unzureichende Blutzucker- bzw. Blutdruckeinstellung bestand, im Studienverlauf die Therapie sachgerecht eskaliert wurde.

### **Ergebnisse der Studie TECOS**

Aus der Bewertung der Studie TECOS in A16-44 haben sich für die Anwendung von Sitagliptin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen „Standardbehandlung“ folgende Ergebnisse gezeigt:

- kein Vor- oder Nachteil von Sitagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität und
- ein 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 passt zu der Feststellung, dass im Vergleichsarm keine adäquate antihyperglykämische Therapie gewährleistet war, da Blutzuckerentgleisungen häufiger auftraten als im Sitagliptin-Arm.

Die vom pU für die vorliegende Nutzenbewertung vorgelegten Daten zur Studie TECOS liefern diesbezüglich keine neuen Erkenntnisse und stellen die genannten Limitationen und Ergebnisse nicht infrage (siehe Anhang A.2).

## **A.2 – Kommentar zu den vom pU vorgelegten Daten der vorliegenden Nutzenbewertung**

Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pU keine neuen Studien vor, sondern diskutiert bekannte Daten der Studie TECOS zu den Endpunkten diabetische Retinopathien, Hypoglykämien, diabetesbedingte Erblindung und Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien vor dem Befristungsgrund zu diabetischen Folgekomplikationen des G-BA [6]. Zusätzlich legt er neue Subgruppenauswertungen zu diesen Endpunkten als auch für die Subgruppe Westeuropa zu Patientencharakteristika und zum Studienverlauf vor.

Insgesamt liefern diese vom pU vorgelegten Daten der Studie TECOS jedoch keine neuen oder zusätzlichen Informationen bezüglich diabetischer Folgekomplikationen. Dies wird im Folgenden näher begründet.

### **Vorgelegte Auswertungen zu regionalen Einflüssen weiterhin unzureichend**

Der pU hat in Modul 4 B seines Dossiers Subgruppenanalysen zu den Endpunkten Hypoglykämien, diabetische Retinopathien, diabetesbedingte Erblindung und Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien vorgelegt. Subgruppenanalysen zu weiteren Endpunkten fehlen. Damit sind die im Dossier vorgelegten Auswertungen der Studie TECOS inhaltlich unvollständig. Unabhängig davon zeigen die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen keine potenzielle Effektmodifikation in den Subgruppen Alter, Geschlecht und Region.

Der pU legt in seinem Dossier zudem neue Auswertungen für die post hoc definierte Subgruppe Westeuropa zu den Studienpopulationscharakteristika, der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf, der Begleittherapie der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie zum Verlauf des HbA1c und des systolischen Blutdrucks im Studienverlauf vor. Gemäß den Angaben des pU würden sich dabei lediglich geringe Unterschiede zeigen, sodass von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen sei.

Die vorgelegten Daten stützen die Schlussfolgerungen des pU nicht, im Gegenteil. Zum einen legt der pU für die vorliegende Nutzenbewertung Daten zu der Subgruppe Westeuropa lediglich deskriptiv vor, adressiert jedoch etwaige Unterschiede im Vergleich zur Population exklusive Westeuropa nicht. Dies zeigt sich insbesondere auch darin, dass deutliche und statistisch signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ) zwischen Westeuropa und Nichtwesteuropa bezüglich der antidiabetischen Versorgung mit Sulfonylharnstoffen und Insulin zu Studienbeginn bestehen. Dies bestätigt die Annahme unterschiedlicher Versorgungsstandards in Abhängigkeit von der Region in Bezug auf die antihyperglykämische Behandlung.

Insgesamt sind daher die vom pU vorgelegten Auswertungen zu regionalen Einflüssen nach wie vor unzureichend und es kann entgegen der Aussage des pU nicht von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie TECOS auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

### **Kommentar zu weiteren vom pU diskutierten Endpunkten**

Wie bereits erläutert, diskutiert der pU die Ergebnisse zu diabetischen Retinopathien, Hypoglykämien und Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien vor dem Hintergrund diabetischer Folgekomplikationen, präsentiert jedoch bis auf die bereits genannten Subgruppenanalysen keine neuen Daten.

#### ***Diabetische Retinopathien***

In Bezug auf den Endpunkt diabetische Retinopathien zeigte sich bei der Dossierbewertung zu A16-44 ein statistisch signifikanter Nachteil für Sitagliptin im Vergleich zu Placebo.

Der pU diskutiert daher im vorliegenden Dossier die Patientenrelevanz dieses Endpunkts und führt auch einen Test auf Nichtunterlegenheit im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Studie HARMONY 3 zu diesem Endpunkt durch. Dabei schließt das 95 %-Konfidenzintervall aus der Studie HARMONY 3 einen Effekt in Höhe des Retinopathie-Punktschätzers aus der Studie TECOS aus. Der pU schlussfolgert daraus, dass in der zu bewertenden Therapiesituation Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff, wenn Metformin nicht ausreicht, ein relatives Risiko in Höhe des Retinopathie-Punktschätzers der Studie TECOS mit 95%iger Sicherheit ausgeschlossen werden könnte. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Sowohl die Patientenpopulationen als auch die Interventionen und Vergleichsinterventionen der Studien HARMONY 3 und TECOS unterscheiden sich maßgeblich. Zudem war die Studie HARMONY 3 auch nicht darauf ausgelegt diabetische Folgekomplikationen zu erheben. Daher ist ein Vergleich der Studien in Form eines Tests auf Nichtunterlegenheit in der vorliegenden Situation nicht sinnvoll und auch nicht aussagekräftig.

Wie bereits in Abschnitt 2.3 erläutert liefert die weitere vom pU vorgelegte Evidenz zu dem Endpunkt diabetische Retinopathien insgesamt keine Informationen, die über die Ergebnisse der TECOS-Studie hinausgehen. Es liegen daher nach wie vor keine ausreichenden Daten vor, um die diabetische Folgekomplikation diabetische Retinopathien valide beurteilen zu können.

#### ***Hypoglykämien***

In Bezug auf den Endpunkt Hypoglykämien konnten in der Dossierbewertung zu A16-44 keine Aussagen getroffen werden, da keine Auswertungen in einer validen Operationalisierung vorlagen. Es wurden nur hypoglykämische Ereignisse erfasst, welche Fremdhilfe irgendeiner Art bedurften, unabhängig davon, ob diese Fremdhilfe erfolgte oder nicht. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von Kohlenhydraten gegeben wäre. Durch diese Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden.

Im vorliegenden Dossier liefert der pU keine neuen Daten zu Hypoglykämien, sondern gibt an, dass vor dem oben genannten Hintergrund Auswertungen der Hypoglykämien in einer validen Operationalisierung nicht möglich seien.

Insgesamt liegen somit weiterhin keine ausreichenden Daten vor, um valide Aussagen zu diesem Endpunkt treffen zu können. Es fehlen im Dossier patientenindividuelle Daten, aus denen insbesondere in Bezug auf schwere Hypoglykämien Informationen bezüglich der Art der Fremdhilfe hätten abgeleitet werden können.

### ***Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien***

In Bezug auf den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien zeigte sich bei der Dossierbewertung zu A16-44 ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo. Dies passt zu der Feststellung, dass im Vergleichsarm keine adäquate antihyperglykämische Therapie gewährleistet war, da Blutzuckerentgleisungen häufiger auftraten als im Sitagliptin Arm.

Der pU legt hierzu keine neuen Daten vor, diskutiert jedoch „individuell vereinbarte Therapieziele“ vor dem Hintergrund der Angaben aus der Nationalen VersorgungsLeitlinie und gibt an, dass die Ergebnisse nach Ende der Therapieeskalierungskarenzphase (also nach Woche 16) eine Beurteilung des Eskalationsbedarfs erlauben sollten. Außerdem legt er Ergebnisse aus Subgruppenauswertungen nach medianen HbA1c-Werten zu Studienbeginn ( $\leq 7,2\%$  vs.  $> 7,2\%$ ) für diesen Endpunkt vor. Hier zeigt sich keine potenzielle Effektmodifikation durch den HbA1c-Wert nach Studienbeginn und auch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Der pU argumentiert, dass dies zeigen würde, dass auch Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien bei einem HbA1c-Wert unterhalb von  $7,2\%$ , welches das Einschlusskriterium für die Studie gewesen sei, auftreten würden. Dies würde widerlegen, dass Patientinnen und Patienten in der Studie TECOS keiner blutzuckersenkenden Therapie bedurft hätten, insbesondere jene, die einen niedrigeren Ausgangs-HbA1c-Wert gehabt hätten.

Dieser Aussage wird nicht gefolgt. Wie bereits in der Dossierbewertung zu A16-44 ausgeführt, bestand bei der Betrachtung glykämischer Schwellenwerte zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten (4 und 12 Monate) bei den Patientinnen und Patienten, bei denen ein Eskalationsbedarf wahrscheinlich ist, über den Behandlungsverlauf keineswegs eine gleichwertige Blutzuckerkontrolle in beiden Studienarmen. Auswertungen unter der Annahme einer Normalverteilung zeigen, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem HbA1c-Wert  $\geq 7,5\%$  sowohl nach 4 als auch nach 12 Monaten im Placeboarm deutlich über dem im Sitagliptin-Arm lag. Demnach bestand auch nach der vom pU genannten Therapieeskalierungskarenzphase von 16 Wochen ein Eskalierungsbedarf. Subgruppenauswertungen nach dem HbA1c-Ausgangswert zu Studienbeginn sind nicht geeignet um dies zu widerlegen.

### ***Diabetesbedingte Erblindung***

In Bezug auf den Endpunkt diabetesbedingte Erblindung zeigte sich bei der Dossierbewertung zu A16-44 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Im vorliegenden Dossier diskutiert der pU die Ergebnisse zu diesem Endpunkt vor dem Hintergrund der landesspezifischen Legaldefinition einer Erblindung nach deutschem Recht.

Demnach handele es sich bei den beobachteten Fällen von Erblindung überwiegend um Fälle von Sehbehinderung oder hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung bzw. Hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung. Diese Aussagen liefern keine zusätzlich relevanten Informationen für die vorliegende Nutzenbewertung.

## **Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, 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 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 Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Egidi, Günther	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	ja

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen 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 Betroffenen 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 bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

*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 (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

*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 (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, 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 oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*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?

*Frage 5:* Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, 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? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?