

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. Die Nutzenbewertung ist Teil der Bewertung des Bestandsmarkts der Gliptine, die am 07.06.2012 vom G-BA veranlasst wurde. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 27.03.2013 übermittelt.

Fragestellung

Die Nutzenbewertung von Sitagliptin wurde gemäß Zulassung für das folgende Anwendungsgebiet durchgeführt: Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung.

Innerhalb dieses Anwendungsgebiets ergeben sich durch die Art der Vorbehandlung unterschiedliche Indikationen für den Einsatz von Sitagliptin und damit unterschiedliche Fragestellungen.

Der G-BA hat für die verschiedenen Indikationen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der Festlegung des G-BA wird in der Nutzenbewertung jeweils gefolgt.

Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Sitagliptin

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie
A	Monotherapie mit Sitagliptin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^b
B	Sitagliptin plus Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^b plus Metformin
C	Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)
D	Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
E	Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU.
b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden.
G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Abweichungen des pU

In den Indikationen **Monotherapie mit Sitagliptin** (Fragestellung A), der **Kombination Sitagliptin plus Metformin** (Fragestellung B) und der **Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff** (Fragestellung C) schließt der pU Studien mit Sulfonylharnstoffen ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe ein. Gemäß Auftrag des G-BA werden zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet. Solche Studien wurden für die Fragestellung A und B vorgelegt und separat bewertet (Fragestellung A2 bzw. B2).

In der Indikation Sitagliptin plus Insulin mit oder ohne Metformin (Fragestellung E) nennt der pU die konventionelle Insulin-Therapie (CT), die intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) sowie die Insulindosissteigerung als Vergleichstherapien. Dies stellt eine angemessene Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Für eine patientenindividuelle Optimierung können unterschiedliche Insulin-Therapieschemata medizinisch sinnvoll sein. In die vorliegende Nutzenbewertung werden Studien eingeschlossen, in denen die Patienten die Möglichkeit der Therapieoptimierung auf patientenindividueller Basis (inklusive Wechsel des Therapietyps und des Therapieregimes) haben.

Ergebnisse

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien eingegangen.

Monotherapie mit Sitagliptin

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

Fragestellung A1

Für die Fragestellung A1 lag keine relevante Studie vor.

Für die Fragestellung A1 schloss der pU 1 direkt vergleichende Studie (P251) und 11 randomisierte kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich ein. Diese Studien waren für die Bewertung des Zusatznutzens aus mehreren Gründen nicht geeignet, insbesondere weil die Patienten in den Studien die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin – nicht erfüllten, die beiden Behandlungsarme sich hinsichtlich ihrer HbA1c-Werte zu stark unterschieden, die Studiendauer zu kurz war oder nicht zulassungskonforme Dosierungen eingesetzt wurden.

Fragestellung A2

Für die Fragestellung A2 schloss der pU 3 direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid ein (P063, P010 und P073). Die Studie P010 ist für die Bewertung nicht relevant, da davon

auszugehen ist, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin – nicht erfüllten. Die Studie P073 ist nicht relevant, da Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz eingeschlossen wurden, für die der Einsatz des Komparators Glipizid nicht zulassungskonform ist. Damit verbleibt die Studie P063, von der allerdings nur eine Teilpopulation relevant war (Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung).

Bei der Studie P063 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte doppelblinde Zulassungsstudie über einen Zeitraum von 54 Wochen. Eingeschlossen wurden Patienten ab 30 Jahre mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einer mäßigen ($30\text{ml/min} \leq \text{eGFR} < 50\text{ml/min}$) oder schweren ($\text{eGFR} < 30\text{ml/min}$) Nierenfunktionsstörung.

Die Patienten wurden eingeschlossen, wenn ihr HbA1c-Wert 2 Wochen vor der Randomisierung zwischen 7 % und 9 % lag. Sofern die Patienten eine antidiabetische Vorbehandlung erhalten hatten, wurde diese während der bis zu 14 Wochen dauernden Run-in Phase mit Diät und Bewegung ausgewaschen. Die Randomisierung der Patienten auf die beiden Behandlungsarme erfolgte stratifiziert nach dem Nierenstatus der Patienten sowie nach kardiovaskulären Erkrankungen und Herzversagen in der Vorgeschichte. 426 Patienten wurden randomisiert (213 in den Sitagliptin-Arm und 213 in den Glipizidarm). Die relevante Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung umfasst in der Studie P063 71 % der gesamten Studienpopulation.

Die Patienten erhielten entweder eine fixe Dosis von 50 mg Sitagliptin/Tag oder Glipizid in einer Anfangsdosis von 2,5 mg/Tag. Glipizid konnte auf eine Maximaldosis von 20 mg/Tag auftitriert werden. Die Kriterien für die Titration beinhalten einen einheitlichen Zielwert für die Nüchternblutglukose (120 mg/dl) unter Berücksichtigung des Hypoglykämierisikos. Insgesamt zeigte sich trotz der unterschiedlichen eingesetzten Therapiestrategien jedoch weitgehend ein einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe in den beiden Behandlungsgruppen der Studie P063. Eine Interpretation der Ergebnisse der Studie P063 war daher möglich, die Ergebnisse können jedoch nur auf Patienten übertragen werden, für die eine normnahe Blutzuckersenkung angestrebt wird. Weitere Unsicherheiten ergaben sich aus den Diskrepanzen zwischen den Verläufen von HbA1c und Nüchternplasmaglukose und den fehlenden Verlaufsdaten für die relevante Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung. Daher konnten aus der Studie P063 höchstens Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Für die Gesamtmortalität sowie die kardialen und zerebralen Ereignisse bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei insgesamt wenigen Ereignissen. Ein Zusatznutzen von Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie P063 nicht erhoben. Ein Zusatznutzen von Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Für die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sitagliptin. Da die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls über dem Wert von 0,9 liegt und es sich um eine nicht schwerwiegende Nebenwirkung handelt, lässt sich daraus jedoch kein mehr als geringfügiger Vorteil für Sitagliptin gegenüber Glipizid ableiten.

Für die einzelnen Endpunkte zum Komplex Nebenwirkungen zeigte sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein größerer oder geringerer Schaden von Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid ist daher nicht belegt.

Zusammenfassend ergeben sich weder positive noch negative Effekte von Sitagliptin gegenüber Glipizid. Der Effekt bezüglich nicht schwerwiegender Hypoglykämien ist nicht größer als geringfügig. Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen liegen keine ausreichenden Daten vor. Ein Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid für die Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird, ist daher nicht belegt. Für die übrige Zielpopulation der Sitagliptin-Monotherapie liegen keine relevanten Daten vor. Der Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid ist damit für die gesamte Zielpopulation nicht belegt.

Die Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beansprucht für die gesamte Indikation der Monotherapie mit Sitagliptin einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt.

Kombination Sitagliptin plus Metformin

In der vorliegenden Bewertung wird der Zusatznutzen – in 2 separaten Fragestellungen – gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) (Fragestellung B1) und zusätzlich gegenüber Glipizid plus Metformin bestimmt (Fragestellung B2).

Fragestellung B1

Für diese Fragestellung lag 1 Studie vor, in der Sitagliptin plus Metformin mit Glimepirid plus Metformin verglichen wurde (Studie P803).

Die Studie P803 ist eine vom pU gesponserte, randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie mit einer Laufzeit von 30 Wochen. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosis von ≥ 1500 mg/Tag über mindestens 12 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 9,0$ %).

Es wurden 1035 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 516 Patienten im Sitagliptin plus Metformin Arm und 519 Patienten im Glimepirid plus Metformin Arm. Bei gut 70 % der Patienten lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn unter 8 %, und mehr als 20 % der Patienten hatten einen HbA1c Wert < 7 %.

Die Patienten erhielten nach der Randomisierung entweder eine feste Dosis von 100 mg/Tag Sitagliptin oder zunächst 1 mg/Tag Glimepirid (Anfangsdosis) sowie ein Placebo der jeweils anderen Medikation. Während der gesamten Studiendauer (inklusive der Run-In-Phase) sollten die Patienten ihre jeweilige Metformindosis aus der Vorbehandlung bzw. der mindestens 12-wöchigen stabilen Phase vor Studienbeginn unverändert fortführen.

Über einen Zeitraum von 18 Wochen konnte die Glimepiriddosis nach Ermessen des Prüfarztes und abhängig von den vom Patienten selbst gemessenen Blutglukosewerten auf eine maximale Dosis von 6 mg/Tag auftitriert werden. Die Tagesdosis konnte dabei zunächst auf 2 mg und dann in Schritten von 1 oder 2 mg erhöht werden. Das übergeordnete Ziel der Dosititration war es, die Wahrscheinlichkeit zu maximieren, einen HbA1c-Zielwert $\leq 6,5\%$ zu erreichen. Die Dosis konnte jederzeit reduziert werden, um Hypoglykämien zu vermeiden. Insgesamt zeigte sich trotz der unterschiedlichen eingesetzten Therapiestrategien weitgehend ein einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe in den beiden Behandlungsgruppen der Studie P803. Eine Interpretation der Ergebnisse der Studie P803 war daher möglich, die Ergebnisse können jedoch nur auf Patienten übertragen werden, für die eine normnahe Blutzuckersenkung angestrebt wird. Weitere Unsicherheiten ergaben sich aus den fehlenden Daten zum zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien und der Auftitrierung von Glimepirid in Schritten von 2 mg bei einem Teil der Patienten (maximal 20 %). Daher konnten aus der Studie P803 höchstens Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Für die Gesamtmortalität, die kardialen und zerebralen Ereignisse sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei insgesamt wenigen Ereignissen. Ein Zusatznutzen von Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Für den Komplex Nebenwirkungen war das Bild uneinheitlich: Bei schweren Hypoglykämien, Pankreatitis, Nierenfunktionsstörungen und SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Für die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sitagliptin plus Metformin. Für den Therapieabbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Sitagliptin plus Metformin. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin.

Zusammenfassend verbleiben auf Endpunktebene positive und negative Effekte. Dabei steht ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich) einem Anhaltspunkt für einen größeren Schaden (Ausmaß: gering) gegenüber. Für Nebenwirkungen liegen somit widerstrebende Aussagen vor, die insgesamt einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ergeben. Bezüglich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Kombination Sitagliptin plus Metformin

gegenüber Glimepirid plus Metformin, allerdings lagen zu diesen Endpunkten keine ausreichenden Daten vor. Dies führt zu einer zusätzlichen Unsicherheit. Daraus ergibt sich, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber Glimepirid nicht quantifizierbar ist, es ist auf Basis der vorliegenden Daten allerdings höchstens gering.

Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin für Patienten, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird. Für Patienten, bei denen ein solches Therapieziel nicht angestrebt wird, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin.

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

Fragestellung B2

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

Bei der Studie P024 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie mit einer Laufzeit von 104 Wochen. Untersucht werden sollten Patienten, deren Blutzucker trotz einer Therapie mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin unzureichend kontrolliert (HbA1c-Wert $\geq 6,5$ % bis $\leq 10,0$ %) war.

Es wurden 1172 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 588 Patienten im Sitagliptin plus Metformin Arm und 584 Patienten im Glipizid plus Metformin Arm. Bei ca. 65 % der Patienten lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn unter 8 %. Es wurden Patienten eingeschlossen, die vor dem Studieneinschluss eine Metformin-Monotherapie, eine Metformin-Kombinationstherapie oder noch keine antidiabetische Therapie erhalten hatten. In Abhängigkeit von der Therapie und dem HbA1c-Wert beim Studieneinschluss durchliefen die Patienten einen Therapiealgorithmus, der darauf angelegt war, eine Patientenpopulation zu erlangen, die trotz Monotherapie mit Metformin in einer Dosis ≥ 1500 mg täglich eine unzureichende Blutzuckerkontrolle hatte. Er war jedoch nicht dazu geeignet sicherzustellen, dass nur solche Patienten eingeschlossen und behandelt wurden, die trotz maximal tolerierter Dosis von Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle hatten. So waren auch Patienten eingeschlossen, die keine antidiabetische Vortherapie oder weniger als 50 % der maximal zugelassenen Metformindosis erhielten. Angaben zum Anteil dieser Patientenpopulationen fehlen.

Die Patienten erhielten nach der Randomisierung entweder eine fixe Dosis von 100 mg Sitagliptin/Tag oder Glipizid in einer Anfangsdosis von 5 mg/Tag und ein Placebo der jeweils anderen Medikation. Während der Behandlungsdauer sollten die Patienten die tägliche Metformindosis nicht verändern.

Die Anfangsdosis von 5 mg Glipizid (+ Placebo) konnte über einen Zeitraum von 18 Wochen erhöht werden. Die erstmalige Dosiserhöhung war dabei nach 3 Wochen möglich und danach in einem 3-wöchigen Intervall. Falls der Patient nach Ermessen des Arztes von einer rascheren Auftitration profitierte, war dies auch in kürzeren Intervallen (≥ 1 Woche) möglich. Die Dosiserhöhung erfolgte jeweils in Schritten von 5 mg/Tag. Die Glipiziddosis sollte nur erhöht werden, sofern der Nüchternblutzucker am Tag der Visite und in der Woche davor > 110 mg/dl war, seit der letzten Dosiserhöhung keine Hypoglykämie aufgetreten waren und die Dosiserhöhung nach Einschätzung des Studienarztes den Patienten nicht durch Hypoglykämien gefährdete. Die Dosis konnte jederzeit reduziert werden, um Hypoglykämien zu vermeiden. Insgesamt zeigte sich trotz der unterschiedlichen eingesetzten Therapie-strategien jedoch weitgehend ein einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe in den beiden Behandlungsgruppen der Studie P024. Eine Interpretation der Ergebnisse der Studie P024 war daher möglich, die Ergebnisse können jedoch nur auf Patienten übertragen werden, für die eine normnahe Blutzuckersenkung angestrebt wird. Weitere Unsicherheiten ergaben sich aus den fehlenden Daten zum zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien und der Unklarheit, wie viele Patienten eine maximal tolerierbare Metformindosis erhielten ohne eine ausreichende Blutzuckersenkung zu erreichen. Daher konnten aus der Studie P024 höchstens Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Bei der Gesamtmortalität zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin. Insgesamt traten 8 Todesfälle unter Glipizid (1,4 %) und 1 Todesfall unter Sitagliptin (0,2 %) auf. Alle Ereignisse traten bei Männern auf. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimperid plus Metformin für die Gesamtmortalität bei Männern.

Für die kardialen und zerebralen Ereignisse bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei insgesamt wenigen Ereignissen. Ein Zusatznutzen von Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde in der Studie P024 nicht erhoben. Ein Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Unter Sitagliptin plus Metformin traten weniger symptomatische Hypoglykämien (bestätigt durch eine Blutzuckermessung mit einem Wert ≤ 50 mg/dl) und weniger schwere Hypoglykämien als unter Glipizid plus Metformin auf. Diese Ergebnisse waren jeweils statistisch signifikant. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin für diese beiden Endpunkte.

Die Behandlung mit Sitagliptin plus Metformin ergab im Vergleich zu Glipizid plus Metformin keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Nebenwirkungen Pankreatitis, Nierenfunktionsstörungen, SUE und Therapieabbruch wegen UE. Ein Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Zusammenfassend verbleiben auf Endpunktebene nur positive Effekte für Sitagliptin. Diese bestehen in einem Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen bei der Gesamtmortalität (nur für Männer) sowie einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes jeweils für die symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) und die schweren Hypoglykämien. Bezüglich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin, allerdings lagen zu diesen Endpunkten keine ausreichenden Daten vor. Dies führt zu einer zusätzlichen Unsicherheit. Es erscheint jedoch nicht angemessen, den bei Männern beobachteten Vorteil in der Gesamtmortalität hierdurch in Frage zu stellen, sodass sich für Männer insgesamt ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid ergibt. Für Frauen ergibt sich aus der zusätzlichen Unsicherheit, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber Glipizid nicht quantifizierbar ist, es ist auf Basis der vorliegenden Daten allerdings höchstens beträchtlich. Aufgrund der zielwertgerichteten Therapie auf einen einheitlichen Zielwert im normnahen Bereich beschränken sich die Aussagen in beiden Fällen (Männer und Frauen) auf Patienten, bei denen einen normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird. Für Patienten, bei denen ein solches Therapieziel nicht angestrebt wird, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin.

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

Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff

Der pU identifiziert keine Studie zur Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

Der pU identifiziert keine Studie zur Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)

Der pU schließt die Studie Hong 2012 in seine Bewertung ein, in der die zusätzliche Gabe von Sitagliptin im Vergleich zu einer Insulindosissteigerung auf Grundlage einer bestehenden Insulintherapie und zusätzlicher oraler antidiabetischer Therapie untersucht wurde. Die Studie ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da ein relevanter Teil der Patienten nicht zulassungskonform behandelt wurde. So fand in erheblichem Umfang Begleitmedikation mit

nicht in dieser Kombination zugelassenen anderen oralen Antidiabetika statt. Auswertungen für die zulassungskonform behandelten Patienten lagen nicht vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sitagliptin wie folgt bewertet:

Tabelle 3: Sitagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Monotherapie mit Sitagliptin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	Zusatznutzen nicht belegt
A2	Monotherapie mit Sitagliptin	Glipizid ^a	Zusatznutzen nicht belegt
B1	Sitagliptin plus Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	<i>Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung:</i> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen <i>Anderes Therapieziel:</i> Zusatznutzen nicht belegt
B2	Sitagliptin plus Metformin	Glipizid plus Metformin ^a	<i>Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung:</i> Männer: Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen Frauen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich) <i>Anderes Therapieziel:</i> Zusatznutzen nicht belegt
C	Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Zusatznutzen nicht belegt
D	Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
E	Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
a: Gemäß Auftrag des G-BA wurden zusätzlich direkt vergleichende Studien von Sitagliptin gegenüber Glipizid (Fragestellung A2) sowie Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin (Fragestellung B2) bewertet.			

Ergänzend ist anzumerken, dass die vom pU vorgelegten Daten zu langfristigen Folgekomplikationen (insbesondere zur Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Ereignisse) nicht ausreichend sind. Die Vermeidung mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen ist ein wichtiges Ziel in der Behandlung von Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus. Es ist nicht nachvollziehbar, dass solche Daten für Sitagliptin bis heute fehlen. Zum Zeitpunkt der vorliegenden Bewertung ist Sitagliptin bereits seit über 6 Jahren europaweit zugelassen (seit März 2007). Zu dem erst deutlich später zugelassenen (Oktober 2009) Gliptin Saxagliptin liegen solche Daten offenbar bereits vor und werden in Kürze präsentiert. Langzeitdaten zu Sitagliptin sollen frühestens 2015 vorliegen.

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