

IQWiG-Berichte – Nr. 175

**Sitagliptin –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A13-02
Version: 1.0
Stand: 27.06.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sitagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.03.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-02

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Fritsche, Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Katrin Nink
- Lars Beckmann
- Gertrud Egger
- Wolfram Groß
- Elke Hausner
- Helmut Hörn
- Thomas Kaiser
- Stefan K. Lhachimi
- Regine Potthast
- Wiebke Sieben
- Min Zhou

Schlagwörter: Sitagliptin, Diabetes mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	xii
Abkürzungsverzeichnis	xiii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellungen	14
2.3 Fragestellung A: Monotherapie mit Sitagliptin	17
2.3.1 Informationsbeschaffung (Fragestellung A).....	17
2.3.2 Fragestellung A1: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	18
2.3.2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A1)	20
2.3.2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A1)	20
2.3.3 Fragestellung A2: Sitagliptin vs. Glipizid	21
2.3.3.1 Studienpool (Fragestellung A2).....	21
2.3.3.1.1 Eingeschlossene Studien	21
2.3.3.1.2 Studiencharakteristika	22
2.3.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A2)	33
2.3.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A2)	42
2.3.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	42
2.3.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	44
2.3.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	44
2.4 Fragestellung B: Kombination Sitagliptin plus Metformin	45
2.4.1 Informationsbeschaffung (Fragestellung B).....	45
2.4.2 Fragestellung B1: Sitagliptin plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	45
2.4.2.1 Eingeschlossene Studien.....	45
2.4.2.2 Studiencharakteristika (Fragestellung B1)	46
2.4.2.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B1)	55
2.4.2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B1).....	64

2.4.2.4.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	64
2.4.2.4.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	66
2.4.2.5	Liste der eingeschlossenen Studien	67
2.4.3	Fragestellung B2: Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin	68
2.4.3.1	Eingeschlossene Studien.....	68
2.4.3.2	Studiencharakteristika (Fragestellung B2)	68
2.4.3.3	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B2)	78
2.4.3.4	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B2).....	86
2.4.3.4.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	86
2.4.3.4.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	89
2.4.3.5	Liste der eingeschlossenen Studien	90
2.5	Fragestellung C: Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff	91
2.5.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)	91
2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)	91
2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)	91
2.6	Fragestellung D: Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff.....	92
2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung D)	92
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung D).....	92
2.6.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung D)	92
2.7	Fragestellung E: Kombination Sitagliptin plus Insulin.....	93
2.7.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung E).....	93
2.7.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung E)	95
2.7.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung E).....	95
2.8	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	96
2.9	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	98
2.9.1	Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	98
2.9.2	Kommentare zur Fragestellung A (Sitagliptin-Monotherapie)	99
2.9.2.1	Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie	99
2.9.2.2	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	99
2.9.2.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	101
2.9.2.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	104
2.9.2.4.1	Informationsbeschaffung.....	104
2.9.2.4.2	Studienpool	107
2.9.2.5	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
2.9.2.5.1	Studiendesign und Population.....	107

2.9.2.5.2	Verzerrungspotenzial	107
2.9.2.5.3	Ergebnisse	109
2.9.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	116
2.9.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	116
2.9.2.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	116
2.9.2.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	116
2.9.2.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	116
2.9.2.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	117
2.9.2.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	117
2.9.2.10.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	117
2.9.2.10.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	118
2.9.2.10.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	118
2.9.2.10.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	118
2.9.3	Kommentare zur Fragestellung B (Kombination Sitagliptin plus Metformin) ..	119
2.9.3.1	Zweckmäßige Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1).....	119
2.9.3.2	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	119
2.9.3.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	120
2.9.3.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	123
2.9.3.4.1	Informationsbeschaffung.....	123
2.9.3.4.2	Studienpool	124
2.9.3.5	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
2.9.3.5.1	Studiendesign und Population.....	124
2.9.3.5.2	Verzerrungspotenzial	125
2.9.3.5.3	Ergebnisse	125
2.9.3.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	131
2.9.3.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	131

2.9.3.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	131
2.9.3.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	131
2.9.3.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	131
2.9.3.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	132
2.9.3.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	132
2.9.3.10.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	132
2.9.3.10.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	133
2.9.3.10.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	133
2.9.3.10.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	133
2.9.4	Kommentare zur Fragestellung C (Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff)	134
2.9.5	Kommentare zur Fragestellung D (Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff).....	135
2.9.6	Kommentare zur Fragestellung E (Kombination Sitagliptin plus Insulin).....	136
2.9.6.1	Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie	136
2.9.6.2	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	137
2.9.6.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	137
2.9.6.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	137
2.9.6.4.1	Informationsbeschaffung.....	137
2.9.6.4.2	Studienpool	138
2.9.6.5	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
2.9.6.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	139
2.9.6.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	139
2.9.6.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	139
2.9.6.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	139
2.9.6.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	139

2.9.6.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	139
2.9.6.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	140
2.9.6.10.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	140
2.9.6.10.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	140
2.9.6.10.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	140
2.9.6.10.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	140
3	Kosten der Therapie	141
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	141
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	141
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	141
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	142
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	144
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	144
3.2.1	Behandlungsdauer	144
3.2.2	Verbrauch	145
3.2.3	Kosten.....	145
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	145
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	145
3.2.6	Versorgungsanteile	145
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	146
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	147
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	147
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	147
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) ...	147
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	149
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	149
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	149
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	151

5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	153
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	154
6	Literatur	156
Anhang A – Fragestellung A (Monotherapie): Darstellung der ausgeschlossenen Studien.....		160
Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		171

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Sitagliptin.....	4
Tabelle 3: Sitagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
Tabelle 4: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Sitagliptin.....	14
Tabelle 5: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – indirekter Vergleich: Fragestellung A1, Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid).....	19
Tabelle 6: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid.....	21
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid.....	23
Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid.....	24
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid (Gesamtpopulation)	31
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid	32
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid.....	34
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Fragestellung A, Sitagliptin vs. Glipizid.....	35
Tabelle 13: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Fragestellung A, Sitagliptin vs. Glipizid (Studie P063, Monotherapie mit Sitagliptin, relevante Teilpopulation).....	37
Tabelle 14: Subgruppen: Endpunkte nach Alter, RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid.....	41
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin vs. Glipizid.....	43
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid.....	44
Tabelle 17: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin	45
Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin.....	47
Tabelle 19: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin	48
Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin	54
Tabelle 21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid + Metformin	55
Tabelle 22: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin.....	56

Tabelle 23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin	57
Tabelle 24: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin	59
Tabelle 25: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin	60
Tabelle 26: Subgruppen: Endpunkte nach Geschlecht und Alter, RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin	63
Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin	64
Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin.....	66
Tabelle 29: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin	68
Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin	69
Tabelle 31: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin.....	70
Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulationen (allgemeine Angaben) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin	77
Tabelle 33 Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid + Metformin.....	78
Tabelle 34: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin	79
Tabelle 35: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin.....	80
Tabelle 36: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin	81
Tabelle 37: Subgruppen: Endpunkte nach Geschlecht und Alter, RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin	85
Tabelle 38: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin	87
Tabelle 39: Positive und negative Effekte aus der Bewertung der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin	89
Tabelle 40: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin plus Insulin (plus Metformin) vs. Humaninsulin (plus Metformin)	93
Tabelle 41: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin plus Insulin (plus Metformin) vs. Humaninsulin (plus Metformin).....	94
Tabelle 42: Sitagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	96
Tabelle 43: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU.....	143
Tabelle 44: Sitagliptin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	150
Tabelle 45: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	152

Tabelle 46: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	153
Tabelle 47: Fragestellungen und vorgelegte Studien: Monotherapie.....	160
Tabelle 48: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – direkter Vergleich: Fragestellung A1, Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid).....	161
Tabelle 49: Charakterisierung der Interventionen – direkter Vergleich: Fragestellung A1, Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	161
Tabelle 50: HbA1C-Wert Sitagliptin vs. Glimepirid für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung in der Studie P251 zu Beginn und Ende der Studie	162
Tabelle 51: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid, Fragestellung A1)	163
Tabelle 52: Charakterisierung der Interventionen – indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid, Fragestellung A1)	165
Tabelle 53: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid (nicht bewertungsrelevante Studien).....	168
Tabelle 54: Charakterisierung der Interventionen – direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid.....	169

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Veränderung des HbA1c-Wertes (adjustierter Mittelwert) nach Behandlungsgruppen im Studienverlauf (Full Analysis Set, LOCF).....	26
Abbildung 2: Nüchternplasmaglukose (mg/dl; adjustierter Mittelwert) nach Behandlungsgruppen im Studienverlauf (Full Analysis Set, LOCF).....	28
Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der Todesfälle bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung in der Studie P063 (Sitagliptin vs. Glipizid)	29
Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der kardialen Ereignisse bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung in der Studie P063	29
Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der kardialen Ereignisse bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung in der Studie P063	30
Abbildung 6: Verlauf der Änderungen des HbA1c Werts in der Studie P803 nach der Randomisierung (Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin, Full Analysis Set, LOCF).	50
Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der Todesfälle in der Studie P803 (Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin)	52
Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der kardialen Ereignisse in der Studie P803 (Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin)	52
Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der zerebralen Ereignisse in der Studie P803 (Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin)	53
Abbildung 10: Verlauf der Änderungen des HbA1c Werts nach der Randomisierung (Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin).....	73
Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der Todesfälle (Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin).....	75
Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der kardialen Ereignisse (Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin).	75
Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der zerebralen Ereignisse (Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin).	76

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Kovarianzanalyse
CT	konventionelle Insulintherapie
DIMDI	Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information
eGFR	estimated GFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Hämoglobin A1c
ICT	intensivierte konventionelle Insulintherapie
ITT	intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KI _o	obere Grenze des Konfidenzintervalls
LOCF	Last Observation Carried Forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
OAD	orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
PP	per protocol
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RIS	Research Information System
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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 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.

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

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu

dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitt 2.2	▪ Darstellung einer Übersicht der Fragestellungen dieser Nutzenbewertung
Abschnitte 2.3 bis 2.8	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.9	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung 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 intensiviertere 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.

2.2 Fragestellungen

Die Nutzenbewertung von Sitagliptin wurde gemäß Fachinformation [3] für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung in den folgenden Indikationen durchgeführt:

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

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

Der G-BA hat für die verschiedenen Indikationen jeweils eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Sitagliptin

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
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 ^c , 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: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU.
b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden.
c: Der pU hat für dieses Anwendungsgebiet keine Studien vorgelegt, so dass eine eventuelle zusätzliche Bewertung direkt vergleichender Studien gegenüber Glipizid (in Kombination mit Humaninsulin) nicht relevant ist.
G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Fragestellung A: Monotherapie mit Sitagliptin

Für diese Indikation hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) festgelegt. Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Zusatznutzen von Sitagliptin in der Monotherapie gegenüber folgenden Vergleichstherapien bewertet:

- Fragestellung A1: zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid])
- Fragestellung A2: Glipizid

Der pU gibt an, der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen. Er schließt aber dennoch Studien mit Sulfonylharnstoffen ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe ein (siehe Abschnitt 2.9.2.1).

Für die Frage, ob Glibenclamid oder Glimepirid zulassungskonform eingesetzt wurden, wurde die gültige Fachinformation des jeweiligen Wirkstoffs herangezogen [5,6]. Da Glipizid in Deutschland nicht mehr zugelassen ist, wurde für Glipizid die zuletzt für Deutschland gültige Fachinformation beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte angefragt und herangezogen [7]. Diese stammt aus dem Jahr 2000. Um den heutigen Erkenntnisstand zur zulassungskonformen Anwendung von Glipizid ebenfalls zu berücksichtigen, wurde daher ergänzend die aktuelle Fachinformation aus Österreich [8] herangezogen, wo Glipizid weiterhin zugelassen ist.

Fragestellung B: Kombination Sitagliptin plus Metformin

Für diese Indikation hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin festgelegt. Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden. Daher wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Zusatznutzen von Sitagliptin plus Metformin gegenüber folgenden Vergleichstherapien bewertet:

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

Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt der pU an, der Festlegung des G-BA zu folgen. Der pU schließt aber dennoch Studien mit Sulfonylharnstoffen ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe ein und keine separate Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und Glipizid (sondern gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt) vornimmt (siehe Abschnitt 2.9.3.1).

Für die Frage, ob Glibenclamid oder Glimepirid zulassungskonform eingesetzt wurden, wurde die gültige Fachinformation des jeweiligen Wirkstoffs herangezogen [5,6]. Auch für Frage B

wurde für Glipizid die zuletzt für Deutschland gültige Fachinformation [7] sowie die aktuelle Fachinformation aus Österreich [8] herangezogen.

Fragestellung C: Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff

Für diese Indikation hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimепirid, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) festgelegt. Der pU gibt an, der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen. Er schließt in seiner Fragestellung aber dennoch Studien mit Sulfonylharnstoffen ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe ein.

Fragestellung D: Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

Für diese Indikation hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.) festgelegt. Dies steht in Einklang mit dem Vorgehen des pU.

Fragestellung E: Kombination Sitagliptin plus Insulin

Für diese Indikation hat der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) festgelegt. Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 der Therapietypen und -regimes) haben.

Zusammenfassung

Zusammenfassend wird die Bewertung von Sitagliptin in den verschiedenen Indikationen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Für die Fragestellungen A (Sitagliptin) und B (Sitagliptin plus Metformin) wird zudem der Zusatznutzen gegenüber Glipizid (A2) bzw. Glipizid plus Metformin (B2) bewertet. Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in den Modulen 3A-E, jeweils in Abschnitt 3.1, sowie in den Modulen 4A-E, jeweils in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2, 2.9.3, 2.9.4, 2.9.5 sowie 2.9.6 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Fragestellung A: Monotherapie mit Sitagliptin

2.3.1 Informationsbeschaffung (Fragestellung A)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zur Monotherapie mit Sitagliptin (bis zum 01.02.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zur Monotherapie mit Sitagliptin (letzte Suche am 25.02.2013 – Stichtag 01.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zur Monotherapie mit Sitagliptin (letzte Suche am 01.02.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zu Sulfonylharnstoffen (letzte Suche am 27.02.2013 – Stichtag 01.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Sulfonylharnstoffen (letzte Suche am 01.02.2013)

Eigene Recherchen:

- bibliografische Literaturrecherche zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 19.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 21.03.2013)

Durch die eigenen Recherchen wurden keine zusätzlichen Studien identifiziert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2.2 sowie 2.9.2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

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

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin in der Monotherapie zu treffen. Dies wird nachfolgend begründet.

Direkter Vergleich

Der pU schließt die Studie P251 in seine Nutzenbewertung ein. Dies ist eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie mit einer 30-wöchigen Behandlungsdauer zum Vergleich von Sitagliptin mit Glimepirid. Sie wurde mit erwachsenen Patienten zwischen 65 und 85 Jahren mit Diabetes mellitus Typ2 durchgeführt, die entweder keine antihyperglykämische Therapie erhalten oder nach Absetzen dieser Therapie in der Run-In-Phase einen (unter Diät und Bewegung) einen unzureichend eingestellten Blutzuckerwert aufweisen (HbA1c-Wert zwischen 7,0 % und 9,0 %).

Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin – nicht erfüllten. Eine Unverträglichkeit gegenüber Metformin war keine Voraussetzung für die Studienteilnahme. An der Studie nahmen allerdings 35 Patienten (7,3 % von 480 randomisierten Patienten) mit einer mäßigen Störung der Nierenfunktion teil (einer Kontraindikation für Metformin). Es zeigen sich jedoch bereits zu Studienbeginn deutliche Unterschiede in der Blutzuckereinstellung zwischen dem Sitagliptin- und Glimepirid-Arm dieser Teilpopulation (Sitagliptin-Arm: 7,93 % (Mittelwert); Glimepirid-Arm: 7,56 % (Mittelwert)). Dieser Unterschied vergrößert sich am Studienende (Sitagliptin-Arm: 8,00 % (Mittelwert); Glimepirid-Arm: 7,22 % (Mittelwert)), so dass eine Interpretation der relevanten Endpunkte nicht mehr möglich ist. Aus diesem Grund werden die Daten der Subgruppe der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung nicht für die Bewertung herangezogen.

Ein ausführliche Darstellung der Studie P251 und der Gründe für den Ausschluss aus der Bewertung finden sich in Anhang A.

Indirekter Vergleich

Der pU legt ergänzend zur Darstellung der direkt vergleichenden Studie einen einfach adjustierten indirekten Vergleich von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen vor. Als Brückenkompator wählt er Placebo. Für den adjustierten indirekten Vergleich legt der pU 11 Studien vor. Auf der Sitagliptin-Seite schließt der pU 5 Studien ein, die Sitagliptin gegenüber Placebo vergleichen. Auf der Sulfonylharnstoffseite schließt er 6 Studien ein. In diesen wird Glibenclamid oder Glimepirid ebenfalls gegenüber Placebo verglichen.

Alle 11 vom pU eingeschlossenen Studien sind jedoch zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ungeeignet (siehe Tabelle 5). Es ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten der 11 Studien die Bedingungen der Zulassung von

Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin – nicht erfüllt. Ein Teil der Studien war zudem aufgrund einer kürzeren Studiendauer als 24 Wochen (Studien P023, P040, Garber 2002 und Schade 1998) oder einer nicht zulassungskonformen Anwendung des Sulfonylharnstoffs (Johnston 1998, Schade 1998, Hoffmann 1994, Kovacevic 1997 und Segal 1997) für die Bewertung nicht geeignet.

Ein ausführliche Darstellung der Studien des indirekten Vergleichs und der Gründe für den Ausschluss finden sich in Anhang A.

Tabelle 5: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – indirekter Vergleich: Fragestellung A1, Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Studie	Ausschlussgründe			
	Population	Studiendauer	Überschreitung zugelassene Maximaldosis Sulfonylharnstoff	Fehlende oder nicht zulassungskonforme Titration Sulfonylharnstoff
Sitagliptin vs. Placebo				
P021	●			
P023	●	●		
P036	●			
P040	●	●		
P047	●			
Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) vs. Placebo				
Garber 2002	●	●		
Hoffmann 1994	●			●
Johnston 1998	●		●	
Kovacevic 1997	●			●
Schade 1998	●	●	●	
Segal 1997	●			●

Zusammenfassung

Insgesamt liegen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens der Monotherapie mit Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid, Glimepirid) vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2.4.1 sowie 2.9.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A1)

Für die Fragestellung Monotherapie mit Sitagliptin liegen keine relevanten Daten vor, weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich. Damit ist der Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid]) nicht belegt.

2.3.2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A1)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet unter zusätzlichem Einbezug von 3 Studien zum Vergleich von Sitagliptin mit Glipizid einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt ab.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.9.2.9 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.3 Fragestellung A2: Sitagliptin vs. Glipizid

In diesem Abschnitt wird ausschließlich der Vergleich von Sitagliptin in der Monotherapie gegenüber Glipizid betrachtet.

2.3.3.1 Studienpool (Fragestellung A2)

Der pU zieht insgesamt 3 direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid heran: P010 (einschließlich der beiden Extensionsphasen P010-10 und P010-20), P063 und P073. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Für die vorliegende Fragestellung wird ausschließlich einer Teilpopulation der Studie P063 herangezogen.

Die Studien P010 und P073 sind für die Bewertung nicht relevant. So entsprechen die untersuchten Patienten in der Studie P010 nicht der Zulassungspopulation von Sitagliptin in der Monotherapie. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin – nicht erfüllten. Eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin war keine Voraussetzung für die Studienteilnahme.

Die Studie P073 ist für die Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls nicht geeignet. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz besteht zwar eine Kontraindikation gegenüber Metformin, so dass in dieser Studie Patienten eingeschlossen sind, für die eine Zulassung für die Monotherapie mit Sitagliptin besteht. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist jedoch der Einsatz des Komparators Glipizid nicht zulassungskonform. Wie der pU selbst beschreibt, ist Glipizid seit dem Jahr 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen. Um den aktuellen zugelassenen Erkenntnisstand zum Einsatz von Glipizid heranziehen zu können, wurde daher die in Österreich derzeit aktuelle Fachinformation für Glipizid zugrunde gelegt. Laut dieser Fachinformation ist Glipizid für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert [8]. Eine ausführliche Darstellung der Studien P010 und P073 sowie der Ausschlussgründe findet sich in Anhang A.

2.3.3.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in der folgenden Tabelle aufgelistete Zulassungsstudie eingeschlossen.

Tabelle 6: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
P063	ja	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Abschnitt 2.3.3.4 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2.4.1 sowie 2.9.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.3.1.2 Studiencharakteristika

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
P063	RCT, doppelblind, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch, double-dummy	Patienten ≥ 30 Jahre mit Typ 2 Diabetes mellitus und unzureichend eingestelltem Blutzucker (HbA1c-Wert zwischen $\geq 7,0\%$ und $\leq 9\%$) unter Diät und Bewegung alleine und mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 50 ml/min), keine Dialysebehandlung im Verlauf der Studie erwartet	Sitagliptin 25 mg/Tag oder 50 mg/Tag ^b (N = 213) Glipizid 2,5–20 mg/Tag (N = 213) Davon relevante Teilpopulation: Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung: Sitagliptin 50 mg/Tag (n = 149) Glipizid 2,5–20 mg/Tag (n = 154)	Diät und Bewegung run-in Phase: bis zu 14 Wochen Placebo-Run in: 2 Wochen Randomisierte Behandlung: 54 Wochen	177 Studienzentren in Asien, Europa, Südamerika, Vereinigte Staaten von Amerika 10/2007 – 03/2011	Primär: Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert nach 54 Wochen, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Dosierung Sitagliptin zulassungskonform nach Nierenfunktionsstatus der Patienten.</p> <p>eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Subpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid

Studie	Sitagliptin	Glipizid	Begleitmedikation
P063	<p>Relevante Teilpopulation: Mäßige Nierenfunktionsstörung (30ml/min ≤ eGFR < 50ml/min): Sitagliptin (50mg/Tag) + Glipizid-Placebo (Dosiserhöhung und -reduktion analog zum Glipizid-Verum-Arm)</p>	<p>Glipizid (5–20mg/Tag) + Sitagliptin-Placebo</p> <p>Glipizid: <i>Titration, Dosissteigerung</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anfangsdosis: 2,5 mg einmal täglich vor dem Frühstück. ▪ Ab der 2. Woche mögliche Auftitration in 4 Schritten auf bis zu 4 Tabletten (zu 5 mg, Maximaldosis 20 mg) täglich, in Intervallen von mindestens 2 Wochen. Ab 10 mg wurde die Dosis auf 2 Gaben pro Tag verteilt. <p><i>Entscheidungsbasis Auftitration</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Auftitration erfolgte im Ermessen des Studienarztes nach folgenden Kriterien: Nüchtern- und präprandialer Fingerstick Blutzuckerwert (aus der Vorwoche der Visite) ist ≥ 120 mg/dl und ▪ der Patient hatte seit der letzten Visite keine Hypoglykämie oder Symptome, die nach Einschätzung des Prüfarztes Anzeichen für eine Hypoglykämie waren. ▪ Der Studienarzt konnte außerdem unabhängig von den dargestellten Kriterien titrieren, wenn er dies für klinisch angemessen hielt. <p><i>Titration, Dosisreduktion</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine Dosisreduktion aufgrund des Verdachts von Hypoglykämien war jederzeit möglich. Glipizid wurde abgesetzt, wenn unter der minimalen Dosis von 2,5 mg weiter Hypoglykämien auftraten. Eine erneute Erhöhung der Dosis war möglich, wenn dies klinisch angemessen erschien. 	<p>Alle vor Studienbeginn verwendeten Antidiabetika wurden abgesetzt.</p> <p>Patienten erhielten vor Randomisierung ein bis zu 14-wöchiges Diät- und Fitnessprogramm.</p> <p>Insulin als Notfallmedikation bei unzureichender Blutzuckereinstellung.</p>
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

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 ml/min ≤ eGFR < 50 ml/min) oder schweren (eGFR <30 ml/min) Nierenfunktionsstörung.

Die Studie umfasste eine 1-wöchige Screening-Periode, eine bis zu 14-wöchige Phase mit Diät und Bewegung sowie der Auswaschung oraler Antidiabetika, eine 2-wöchige Placebo-Run-In-Phase und eine Behandlungsphase von 54 Wochen.

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 einer 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. Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Wertes, der jedoch kein patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung ist.

Relevante Teilpopulation

Die Zulassung von Sitagliptin in der Monotherapie beschränkt sich auf Patienten, für die eine Monotherapie mit Metformin entweder wegen einer Unverträglichkeit oder wegen einer Kontraindikation nicht in Frage kommt (siehe Abschnitt 2.3). Für Metformin bestehen Kontraindikationen für Patienten mit Nierenversagen oder mit Störungen der Nierenfunktion (Kreatinin-clearance < 60 ml/min). Da in der Studie P063 ausschließlich Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung eingeschlossen sind, deckt diese Studie somit einen Teil der Zielpopulation für die Sitagliptin-Monotherapie ab.

In der vorliegenden Bewertung können jedoch nur Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung und damit nur eine Teilpopulation der Studie P063 berücksichtigt werden, da Glipizid für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. Die relevante Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung umfasst in der Studie P063 knapp 72 % der gesamten Studienpopulation. Auch der pU stellt in Modul 4A zu den von ihm betrachteten Endpunkten separat die Ergebnisse zu Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung dar. Die weiteren Ausführungen beziehen sich auf die relevante Teilpopulation.

Therapieregime

Nach der Randomisierung erhielten die Patienten in der Studie P063 entweder eine fixe Dosis von 50 mg Sitagliptin/Tag oder Glipizid in einer Anfangsdosis von 2,5 mg/Tag.

Die Anfangsdosis von 2,5 mg Glipizid/Tag konnte auf Veranlassung des Studienarztes im Abstand von mindestens 2 Wochen in 4 Schritten auf eine Maximaldosis von 20 mg/Tag auftitriert werden. Ab einer Dosis von 10 mg/Tag wurde diese auf eine zweimal tägliche Gabe verteilt. Die Kriterien für die Titration sind in Tabelle 8 dargestellt und beinhalten einen einheitlichen Zielwert für die Nüchternblutglukose (120 mg/dl) unter Berücksichtigung des Hypoglykämierisikos.

Aus dem Therapieregime der Studie P063 ist ersichtlich, dass nur in der Glipizid-Gruppe, nicht jedoch in der Sitagliptin-Gruppe eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff auf einen vorgegebenen einheitlichen Zielwert (Nüchternblutglukose < 120 mg/dl) möglich war. In der Sitagliptin-Gruppe erfolgte die Titration entsprechend mit dem Glipizid-Placebo. Die Studie P063 stellt daher einen Vergleich von 2 Therapieregimes und nicht zweier Wirkstoffe dar. Zudem ist anzumerken, dass das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutzucker < 120 mg/dl) niedrig war. Ein einheitlicher Zielwert von 120 mg/dl ist für die eingeschlossenen Patienten mit bestehender Nierenerkrankung ein Zielwert, der auf eine normnahe Blutzuckereinstellung abzielt.

Um zu beurteilen, inwieweit die unterschiedlichen Therapieregimes einen Einfluss auf den in der Studie beobachteten Effekt haben, ist vor allem die Betrachtung des HbA1c-Verlaufs in der Studie erforderlich. Abbildung 1 zeigt die Veränderung des HbA1c-Werts (adjustierte Mittelwerte) während der 54-wöchigen Behandlungsphase der Studie. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt. Die Abbildung bezieht sich auf die Gesamtpopulation der Studie P063. Entsprechende Daten für die relevante Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktion lagen nicht vor.

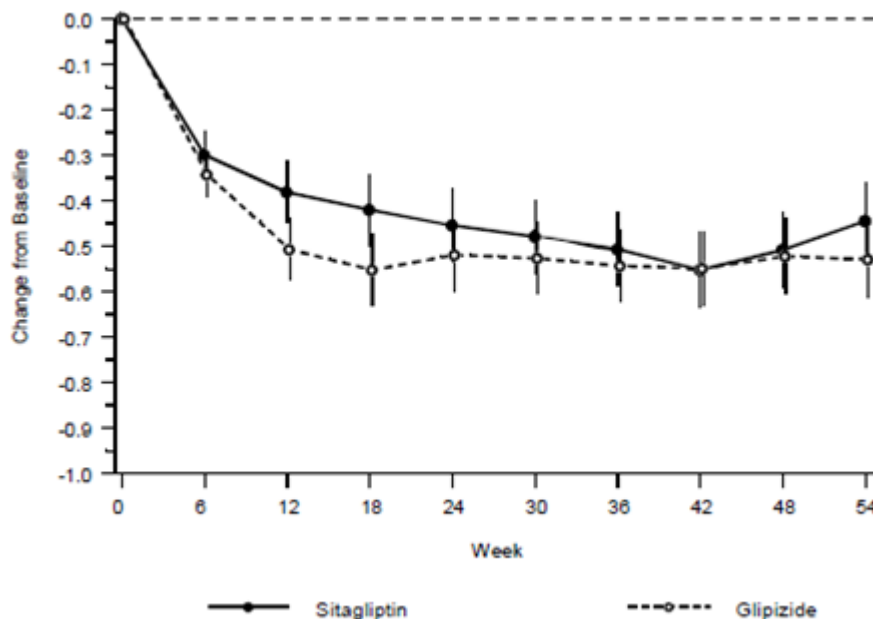


Abbildung bezieht sich auf gesamte Studienpopulation (kleinste Quadrate Schätzer aus ANCOVA-Modell, adjustiert für Behandlung, Niereninsuffizienz, Vortherapie und HbA1c zur Baseline).

Abbildung 1: Veränderung des HbA1c-Wertes (adjustierter Mittelwert) nach Behandlungsgruppen im Studienverlauf (Full Analysis Set, LOCF)

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf, so zeigt sich in beiden Behandlungsarmen ein rasches Absinken des HbA1c-Wertes. Dieser verläuft in den ersten 6 Wochen parallel. In den Wochen 6 bis 18 ist die Absenkung im Glipizid-Arm etwas stärker ausgeprägt als im Sitagliptin-Arm.

Die Differenz zwischen den Armen erreicht in den Wochen 12 bis 18 Wochen ihr Maximum, liegt aber in grober Abschätzung anhand der Abbildung maximal bei ca. 0,15 Prozentpunkten. Im weiteren Studienverlauf nähern sich die Kurven wieder an. Zum Studienende nach 54 Wochen besteht laut Studienbericht eine statistisch nicht signifikante Differenz von 0,09 % 95 %-KI [-0,13; 0,30].

Insgesamt zeigt sich in Abbildung 1 trotz der unterschiedlichen eingesetzten Therapie- strategien weitgehend ein einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe in den beiden Behandlungsgruppen der Studie P063. Dies ist in Studien mit unterschiedlichen Therapieregimes in den Behandlungsgruppen nicht zwingend der Fall. So ergab sich in den Studien, die in der Dossierbewertung von Linagliptin (Studie 1218.20) [9] und dem Addendum zur Bewertung der Fixkombination Saxagliptin/Metformin (Studie D1680L00002) [10] beschrieben wurden, in dem jeweiligen Sulfonylharnstoff-Arm mit einer zielwertgerichteten Therapie nach den ersten 16 bzw. 24 Wochen eine deutlich stärkere HbA1c-Wert-Senkung als in dem Vergleichsarm (Linagliptin bzw. Saxagliptin) ohne Zielwertvorgabe. In beiden Studien erfolgten die Hochtitrierungen des Sulfonylharnstoffs sobald die Patienten einen Nüchtern-glukosewert > 110 mg/dl erreichten. Die Vorgaben in der Studie P063 waren sowohl bezüglich des Nüchtern-glukose-Zielwerts von < 120 mg/dl als auch bezüglich der Vorgaben an den Prüfarzt weniger strikt.

Für die Studie P063 zeigte sich allerdings im Gegensatz zu den anderen oben genannten Studien ein auffälliger Unterschied zwischen den Verläufen des HbA1c-Wertes und der Nüchternplasmaglukose. Dies zeigt die nachfolgende Abbildung 2.

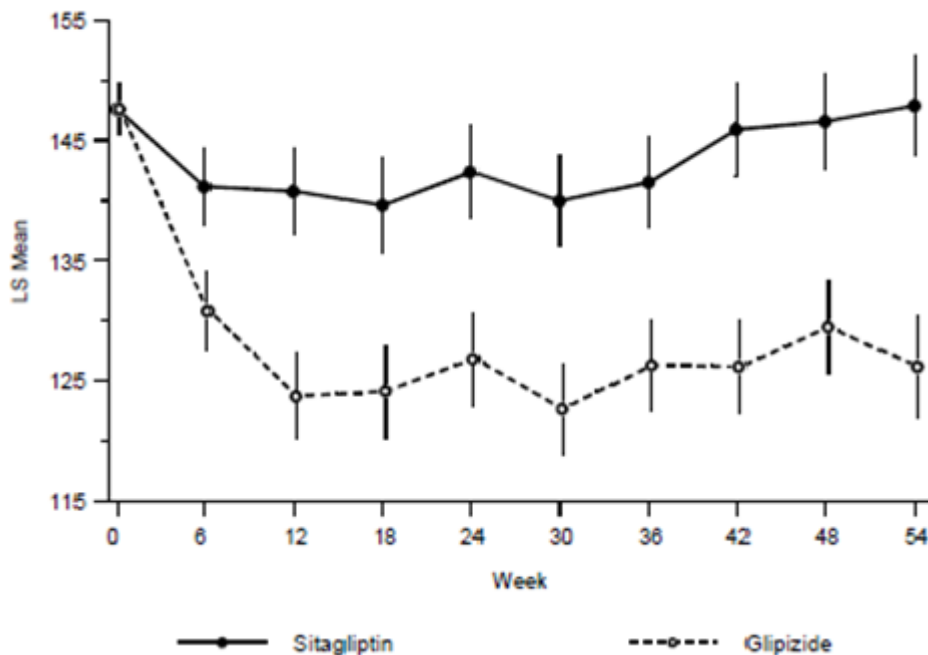


Abbildung bezieht sich auf gesamte Studienpopulation (kleinste Quadrate Schätzer aus ANCOVA-Modell, adjustiert für Behandlung, Niereninsuffizienz, Vortherapie und HbA1c zur Baseline).

Abbildung 2: Nüchternplasmaglukose (mg/dl; adjustierter Mittelwert) nach Behandlungsgruppen im Studienverlauf (Full Analysis Set, LOCF)

Der Verlauf der Nüchternplasmaglukose zeigt im Gegensatz zum HbA1c-Verlauf (Abbildung 1) für die Gesamtpopulation über den gesamten Studienzeitraum auffällige Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die relevante Teilpopulation der Studie lagen keine Daten vor. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die beobachteten Unterschiede durch die unterschiedlichen Behandlungsstrategien zu erklären sind. Um beurteilen zu können, ob die unterschiedlichen Therapiestrategien des Sitagliptin- und Glipizid-Arms insbesondere während der Titrationsphase zu Studienanfang das Hypoglykämierisiko oder das Auftreten weiterer Endpunkte beeinflusst haben, muss der zeitliche Verlauf dieser Ereignisse betrachtet werden. Information zum zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien liegen für die Studie P063 jedoch nicht vor. Für schwerwiegende kardiale und zerebrale Ereignisse sowie für Todesfälle zeigen sich keine auffälligen Häufungen während der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs (Abbildung 3, Abbildung 4 und Abbildung 5). Darüber hinaus liegt der mittlere HbA1c-Wert in der Studie P063 über den gesamten Studienzeitraum oberhalb von 7 % und damit höher als etwa in den oben genannten Studien zu Linagliptin und Saxagliptin, so dass die fehlenden zeitlichen Verläufe für die Hypoglykämien nicht zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit führen.

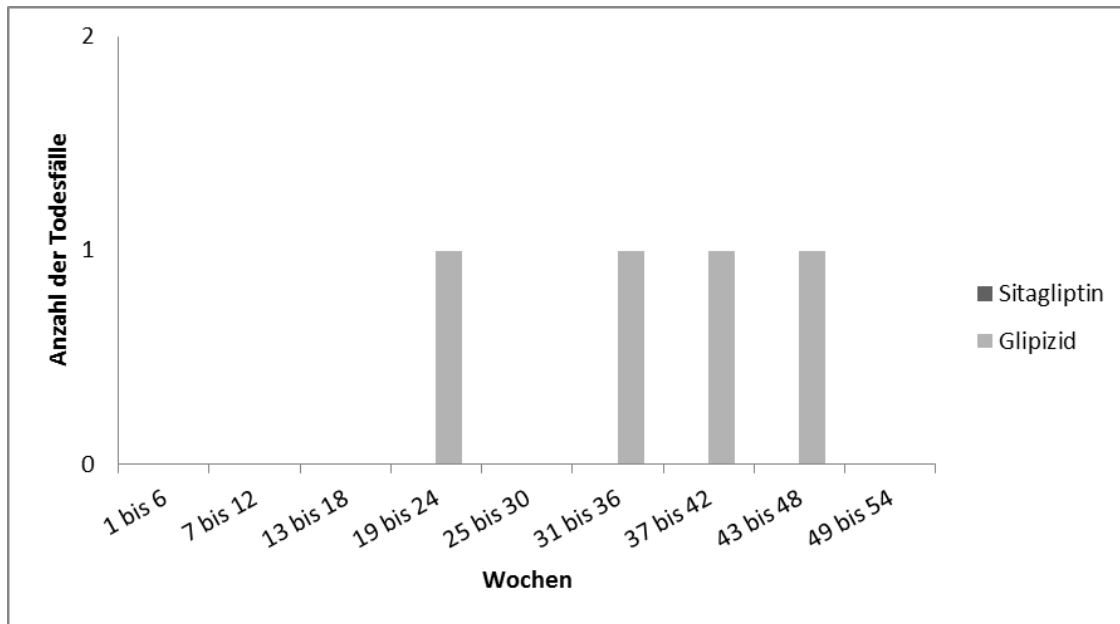
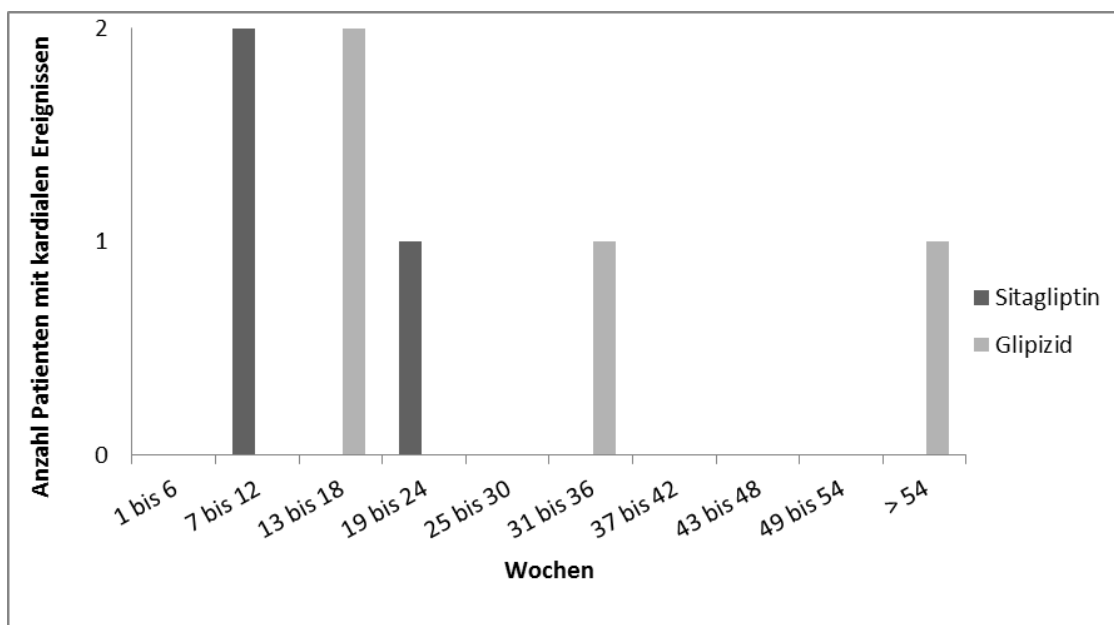
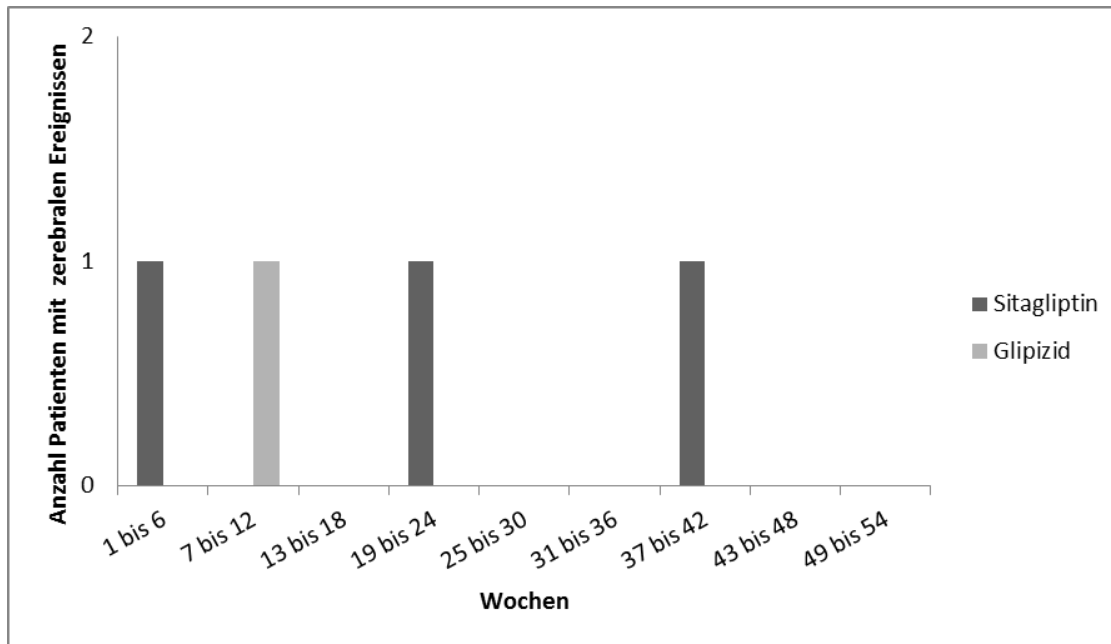


Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der Todesfälle bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung in der Studie P063 (Sitagliptin vs. Glipizid)



Dargestellt sind die kardialen Ereignisse, operationalisiert als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ (gemäß MedDRA)

Abbildung 4: Zeitlicher Verlauf der kardialen Ereignisse bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung in der Studie P063



Dargestellt sind die zerebralen Ereignisse, operationalisiert als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ (gemäß MedDRA)

Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der kardialen Ereignisse bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung in der Studie P063

Konsequenzen für den Studieneinschluss und die Bewertung

Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich die unterschiedlichen Therapiestrategien in der Studie P063 so erheblich ausgewirkt haben, dass eine Interpretation der Studie für den Vergleich der beiden Wirkstoffe nicht möglich ist.

Die Studie P063 wird als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber Glipizid betrachtet.

Unsicherheiten ergeben sich aus:

- den Diskrepanzen bei den Verläufen von HbA1c und Nüchternplasmaglukose,
- den fehlenden Verlaufsdaten für die relevante Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung.

Die beschriebenen Unsicherheiten führen zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit der Studie P063.

Darüber hinaus können die Ergebnisse aus der Studie P063 nur auf Patienten übertragen werden, für die eine normnahe Blutzuckereinstellung geeignet ist.

Charakterisierung der Studienpopulation

Angaben zu den Charakteristika der relevanten Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung lagen im Dossier – mit Ausnahme des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn – nicht vor. Dies wäre jedoch sinnvoll, da gegenüber den Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung – also Patienten mit einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium – Unterschiede etwa bei Alter, Krankheitsdauer oder Blutzuckereinstellung zu erwarten wären.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie für die Gesamtpopulation.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid (Gesamtpopulation)

Studie Merkmal Kategorie	Sitagliptin	Glipizid
P063		
N	211	212
Alter [Jahre]: MW (SD)	64,2 (10,7)	64,2 (9,4)
Geschlecht w / m [%]	62,1 / 37,9	57,5 / 42,5
Körpergewicht (kg): MW (SD)	70,1 (16,4)	70,5 (15,1)
BMI (kg/m ²): MW (SD)	27,0 (5,0)	26,9 (4,5)
Diabetesdauer [Jahre]: MW (SD)	10,9 (7,6)	11,2 (8,0)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: MW (SD) ^a	7,84 (0,79)	7,94 (0,74)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: [n (%)]		
< 7,0	18 (8,5)	9 (4,2)
≥ 7,0 bis < 8,0	104 (49,3)	111 (52,4)
≥ 8,0 bis < 9,0	71 (33,6)	77 (36,3)
≥ 9,0	17 (8,1)	15 (7,1)
Ethnische Gruppe [n (%)]		
Kaukasisch	63 (29,9)	62 (29,2)
Asiatisch	114 (54,0)	121 (57,1)
Schwarz / afroamerikanisch	4 (1,9)	5 (2,4)
andere	30 (14,2) ^a	24 (11,3) ^b
a: Daten für die relevante Teilpopulation. b: eigene Berechnung BMI: Body Mass Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten in Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus		

Für die Gesamtpopulation ergaben sich keine maßgeblichen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Der HbA1c-Wert (Langzeitmarker für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel) lag zum Studienbeginn sowohl in der Gesamtpopulation als auch der relevanten Teilpopulation im Mittel bei 7,8 % bzw. 7,9 %. Bei mehr als der Hälfte der Patienten lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn unter 8 %. Für einen Teil der Patienten kann daher nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, die einer Therapieintensivierung bedurft hätte.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
P063	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2.5.1, 2.9.2.5.2 sowie Anhang A der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A2)

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung und Operationalisierung siehe Abschnitt 2.9.2.5.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Kardiale Morbidität
 - Zerebrale Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Hypoglykämien (Interpretation im Zusammenhang mit HbA1c-Wert-Veränderung über die Zeit)
 - Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl)
 - Schwere Hypoglykämien
 - Pankreatitis
 - Nierenfunktionsstörungen
 - Dialysebeginn
 - Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
 - Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE)

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab. Der pU betrachtet die kardiale und zerebrale Morbidität nicht als separate Endpunkte, sondern als einen kombinierten Endpunkt „schwere kardiovaskuläre Ereignisse“, ohne die Einzelkomponenten darzustellen. Darüber hinaus werden in der vorliegenden Bewertung die Endpunkte Nierenfunktionsstörungen, Dialysebeginn und Pankreatitis einbezogen. Diese Endpunkte waren vom pU nicht vordefiniert. Die vom pU herangezogenen Ergebnisse zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und zur Änderung des Körpergewichts werden in der vorliegenden Bewertung lediglich ergänzend dargestellt. Eine ausführliche Erläuterung ist Abschnitt 2.9.2.5.3 zu entnehmen.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte der eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid

Studie	Endpunkte										
	Gesamtmortalität	Kardiale Morbidität	Zerebrale Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien	Pankreatitis	Nierenfunktionsstörungen	Dialysebeginn	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
P063	ja	ja ^a	ja ^a	- ^b	ja	ja	ja ^c	ja ^d	ja ^e	ja	ja
<p>a: Vom pU anhand eines kombinierten Endpunkts kardialer und zerebraler Ereignisse herangezogen. In der vorliegenden Bewertung über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der MedDRA SOC "Herzerkrankungen" bzw. "Erkrankungen des Nervensystems" operationalisiert.</p> <p>b: Endpunkt wurde in der Studie P063 nicht erhoben.</p> <p>c: Über den Preferred Term "Pankreatitis" gemäß MedDRA operationalisiert. Kein vordefinierter Endpunkt des pU.</p> <p>d: Über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der MedDRA SOC "Erkrankungen der Nieren und Harnwege" operationalisiert.</p> <p>e: Zusätzlich eingeschlossen</p> <p>MedDRA: Medical Dictionary for Regulators Activities; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse gemäß MedDRA)</p>											

Zwar lagen zu den meisten Endpunkten Daten vor, aufgrund der Studiengröße und –dauer sind die Ergebnisse insbesondere zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen jedoch nicht ausreichend.

Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Fragestellung A, Sitagliptin vs. Glipizid

Studie	Studieebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Kardiale Morbidität	Zerebrale Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien	Pankreatitis	Nierenfunktionsstörungen	Dialysebeginn	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
P063	n	n	h ^a	h ^a	- ^b	h ^c	h ^c	h ^d	h ^d	n	n	n
<p>a: Abweichend vom pU in der vorliegenden Bewertung näherungsweise über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der MedDRA SOC "Herzerkrankungen" bzw. "Erkrankungen des Nervensystems" operationalisiert. Kein prädefinierter Nutzenendpunkt, daher aufgrund eingeschränkter Datengrundlage hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>b: Endpunkt wurde nicht erhoben.</p> <p>c: Informationen zum zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien fehlen. Einfluss der unterschiedlichen Therapiestrategien nicht abschätzbar, daher hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>d: Näherungsweise über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der MedDRA SOC "Erkrankungen der Nieren und Harnwege" bzw. "Pankreatitis" operationalisiert. Kein prädefinierter Nutzenendpunkt, daher aufgrund eingeschränkter Datengrundlage hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>h: hoch; HbA1c: Hämoglobin A1c; MedDRA: Medical Dictionary for Regulators Activities; n: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class (Systemorganklasse gemäß MedDRA)</p>												

Die Bestimmung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene weicht von der Bestimmung des pU wie folgt ab:

- Für die Endpunkte kardiale Morbidität, zerebrale Morbidität, Nierenfunktionsstörungen, Dialysebeginn und Pankreatitis hat der pU kein Verzerrungspotenzial bestimmt, da er diese in Modul 4A nicht als separate bzw. vordefinierte Endpunkte aufführt. Für kardiale Morbidität, zerebrale Morbidität, Nierenfunktionsstörungen und Pankreatitis wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der eingeschränkten Datengrundlage als hoch eingeschätzt.
- Für symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl) und schwere Hypoglykämien hat der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Abweichend von dieser Bewertung wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der fehlenden Informationen zum zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien als hoch eingeschätzt.

Darüber hinaus sind die in Abschnitt 2.3.3.1 beschriebenen Unsicherheiten zu beachten.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2.5.2 und 2.9.2.5.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich der Monotherapie von Sitagliptin mit Glipizid zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Das Odds Ratio bietet bei geringen Ereigniszahlen eine gute Approximation des relativen Risikos. Daher wurde bei Ereignisraten von $\leq 1\%$ (in mindestens einer Zelle) das Peto-OR statt des relativen Risikos als Effektmaß berechnet und zur Bewertung verwendet.

Die Endpunkte kardiale Morbidität, zerebrale Morbidität und Nierenfunktionsstörungen konnten aufgrund fehlender oder nicht geeigneter Daten in Modul 4A nur näherungsweise anhand der nicht tödlichen SUE der entsprechenden MedDRA-Systemorganklassen betrachtet werden. Der Endpunkt Pankreatitis wurde anhand des MedDRA-Preferred Terms „Pankreatitis“ bewertet. Die Daten zum Endpunkt Dialysebeginn wurde aus den Angaben zum Monitoring der Nierenfunktion entnommen.

Tabelle 13: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Fragestellung A, Sitagliptin vs. Glipizid (Studie P063, Monotherapie mit Sitagliptin, relevante Teilpopulation)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sitagliptin		Glipizid		Sitagliptin vs. Glipizid RR / Peto-Odds Ratio ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
P063					
Mortalität					
Gesamtmortalität	149	0 (0)	154	4 (2,6) ^d	0,14 [0,02; 0,98] ^{c,d} 0,051
Morbidität					
Kardiale Morbidität ^e	149	3 (2,0)	154	4 (2,6)	0,78 [0,18; 3,40] ^d 0,808 ^d
Zerebrale Morbidität ^f	149	3 (2,0)	154	1 (0,6)	3,1 [0,33; 29,48] ^d 0,312 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Nicht erhoben		
Nebenwirkungen					
Hypoglykämien					
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	149	4 (2,7)	154	13 (8,4)	0,32 [0,11; 0,95]; 0,030 ^d
Schwere Hypoglykämien	149	3 (2,0)	154	3 (1,9)	1,03 [0,21; 5,04]; > 0,999 ^d
HbA1c-Veränderung	Angaben zum Verlauf der HbA1c-Änderung siehe Abbildung 1. Es ergeben sich Unsicherheiten aus den Diskrepanzen bei den Verläufen von HbA1c und Nüchternplasmaglukose.				
Pankreatitis	149	0 (0)	154	0 (0)	n. b.
Nierenfunktions- störung^g	149	1 (0,7)	154	2 (1,3)	0,53 [0,05; 5,12] ^d 0,605 ^d
Beginn einer Dialyse	149	0 (0)	154	0 (0)	n. b.
Gesamtrate UE^h	149	111 (74,5)	154	113 (73,4)	
Gesamtrate SUE^h	149	27 (18,1)	154	25 (16,2)	1,12 [0,68; 1,83]; 0,711 ^d
Therapieabbruch wegen UE^h	149	9 (6,0)	154	11 (7,1)	0,85 [0,36; 1,98]; 0,762 ^d
Ergänzender Endpunkt Körpergewicht					
Körpergewicht in kg nach Woche 54	Im vorliegenden Bericht nicht dargestellt ⁱ				

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Fragestellung A, Sitagliptin vs. Glipizid (Studie P063, Monotherapie mit Sitagliptin, relevante Teilpopulation) (Fortsetzung)

a: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.
 b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [11]).
 c: Die Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) ergibt sich aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.
 d: Eigene Berechnung.
 e: Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzerkrankungen“, ohne Todesfälle
 f: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, ohne Todesfälle
 g: Schwerwiegende renale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“, ohne Todesfälle
 h: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.
 i: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten im Sitagliptin-Arm > 30 % war, werden die Daten nicht dargestellt.
 FPG: Nüchternplasmaglukose; HbA1c: Hämoglobin A1c; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Behandlung mit Sitagliptin ergab für die relevante Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Glipizid keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Gesamtmortalität. Diese Einschätzung basiert auf insgesamt wenigen in der Studie beobachteten Ereignissen. Auch der pU leitet keinen statistisch signifikanten Vorteil von Sitagliptin für den Endpunkt Gesamtmortalität ab.

Morbidität

Kardiale und zerebrale Morbidität

Für kardiale und für zerebrale Ereignisse (jeweils operationalisiert als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ohne Todesfälle der jeweiligen MedDRA SOC) zeigen sich nur wenige Ereignisse und keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen der Monotherapie mit Sitagliptin gegenüber Glipizid ist für die Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung für die kardiale und zerebrale Morbidität ist nicht belegt.

Insgesamt erlaubt die Datenlage zur Morbidität nur sehr begrenzte Aussagen zum Vergleich von Sitagliptin und Glipizid. Die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte zu diabetischen Folgekomplikationen war kein Ziel.

Der pU leitet für kardiale und zerebrale Morbidität ebenfalls keinen Zusatznutzen ab, wobei er abweichend jeweils eine gemeinsame Betrachtung aller Studien gegenüber Sulfonylharnstoff anstellt und eine andere Operationalisierung des Endpunktes – als kombinierten Endpunkt ohne Darstellung der Einzelkomponenten – heranzieht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie P063 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl)

Für die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für den Behandlungsarm mit Sitagliptin. Da die obere Grenze des Konfidenzintervalls über dem Wert von 0,9 liegt und es sich um eine nicht schwerwiegende Nebenwirkung handelt, lässt sich daraus kein mehr als geringfügiger Vorteil für Sitagliptin gegenüber Glipizid ableiten [12].

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Der pU leitet aus der gemeinsamen Betrachtung der Studien P251 (Vergleich zu Glimepirid) und P063 für die relevante Teilpopulation einen statistisch signifikanten Vorteil ab, wobei die obere Grenze des Konfidenzintervalls unterhalb von 0,9 liegt. Er leitet in der Gesamtbetrachtung aller Studien (P010, P063 und P073 im Vergleich zu Glipizid, P251 im Vergleich zu Glimepirid) über alle Teilpopulationen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt ab.

Schwere Hypoglykämien

Es finden sich in beiden Behandlungsarmen nur jeweils 3 Patienten mit Ereignissen schwerer Hypoglykämien. Ein Vorteil für Sitagliptin gegenüber Glipizid lässt sich hieraus nicht ableiten.

Dies weicht von der Einschätzung des pU teilweise ab. Der pU leitet aus der gemeinsamen Betrachtung der Studien P251 (Vergleich zu Glimepirid) und P063 für die relevante Teilpopulation ebenfalls keinen statistisch signifikanten Vorteil ab. Er leitet jedoch in der Gesamtbetrachtung aller Studien (P010, P063 und P073 im Vergleich zu Glipizid, P251 im Vergleich zu Glimepirid) einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt ab.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Die Behandlung mit Sitagliptin ergab im Vergleich zu Glipizid keinen statistisch signifikanten Unterschied für die SUEs. Allerdings wurden bei den SUEs auch Hypoglykämien erfasst, die auch als spezifischer Endpunkt erhoben wurden. Insgesamt betraf dies im Glipizid-Arm 3 Patienten, im Sitagliptin-Arm 0 Patienten. Um zu prüfen, ob bezüglich anderer SUEs als Hypoglykämien ein Nachteil von Sitagliptin gegenüber Glipizid besteht, wurde eine Analyse unter Abzug der 3 Fälle unter Glipizid durchgeführt (worst case szenario). Dabei ergab sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (RR 1,27 [0,76; 2,12], $p = 0,482$).

Ein größerer oder geringerer Schaden der Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid ist für die SUEs nicht belegt.

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Die Behandlung mit Sitagliptin ergab im Vergleich zu Glipizid keinen statistisch signifikanten Unterschied für Abbrüche wegen unerwünschter Ereignisse. Allerdings wurden bei diesem Endpunkt auch Hypoglykämien erfasst. Insgesamt betraf dies im Glipizid-Arm 2 Patienten, im Sitagliptin-Arm 0 Patienten, wobei unklar ist, ob die beiden Patienten des Glipizid-Arms der relevanten Teilpopulation angehören. Bei Abzug dieser beiden Patienten wäre die Ereignisrate in den beiden Behandlungsgruppen praktisch identisch (jeweils ca. 6 %).

Ein größerer oder geringerer Schaden der Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid ist für Therapieabbrüche wegen UEs nicht belegt.

Nierenfunktionsstörungen, Dialysebeginn und Pankreatitis

Die Behandlung mit Sitagliptin ergab im Vergleich zu Glipizid keinen statistisch signifikanten Unterschied für Nierenfunktionsstörungen, Dialysebeginn und Pankreatitis. Ein größerer oder geringerer Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimperid plus Metformin ist für die Nierenfunktionsstörungen und die Pankreatitis nicht belegt.

Der pU hat diese 3 Endpunkte nicht eingeschlossen.

Subgruppen

In die Nutzenbewertung gingen Subgruppenanalysen für die potenziellen Effektmodifikatoren Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre, prädefinierte Altersstrata der Studie P063) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) ein. Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen der Hypoglykämien wurden nicht berücksichtigt, da sie nur auf der adjustierten ereignisbasierten (c-log-log-Regression) und nicht auf der patientenbasierten Auswertung beruhen (siehe Abschnitt 2.9.2.5.3).

In Tabelle 14 sind die Subgruppenanalysen dargestellt, für die sich ein Beleg für oder ein Hinweis auf eine Interaktion ergab.

Tabelle 14: Subgruppen: Endpunkte nach Alter, RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Sitagliptin		Glipizid		Sitagliptin vs. Glipizid	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR /Peto-OR ^b [95 %-KI]	p-Wert ^c
P063						
Therapieabbruch wegen UE						
Alter						
< 65 Jahre	67	4 (6,0)	77	1 (1,3)	4,60 [0,53; 40,13]	0,135
≥ 65 Jahre	82	5 (6,1)	77	10 (13,0)	0,47 [0,17; 1,31]	0,145
					Interaktion:	0,062 ^d
SUE						
Alter						
< 65 Jahre	67	13 (19,4)	77	8 (10,4)	1,87 [0,82; 4,23]	0,131
≥ 65 Jahre	82	14 (17,1)	77	17 (22,1)	0,77 [0,41; 1,46]	0,530
					Interaktion:	0,095 ^d
Zerebrale Morbidität^e						
Geschlecht						
Männer	99	3 (3,0) ^f	93	1 (1,1) ^f	2,82 [0,3; 26,62]	0,504
Frauen	50	0 (0)	61	0 (0)	n. b.	n. b.
					Interaktion:	n. b.
a: alle Patienten gemäß ihrer Behandlung (all patients as treated)						
b: Angabe des Peto-Odds Ratio statt Relatives Risiko bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.						
c: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [11])						
d: Eigene Berechnung, Cochran's Q-Test.						
e: Daten aus Fallbeschreibungen (Narratives) der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse						
f: eigene Berechnung der Prozentangaben						
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; Peto-OR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko						

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigten sich jeweils Hinweise auf eine Interaktion für den Effektmodifikator Alter. Die Effekte sind jedoch weder für die relevante Teilpopulation noch für die einzelnen Altersgruppen statistisch signifikant. Für beide Endpunkte zeigte sich jeweils ein numerischer Vorteil für Sitagliptin für Patienten ≥ 65 Jahre während sich für die Gruppe der unter 65-Jährigen ein numerischer Vorteil für Glipizid ergab.

Für den Endpunkt zerebrale Ereignisse konnte der Test auf Interaktion für den Effektmodifikator Geschlecht nicht berechnet werden, da alle Ereignisse ausschließlich bei den Männern auftraten. Es zeigt sich für Männer ein numerischer Nachteil für Sitagliptin, der jedoch weder in der Gesamtpopulation noch für die Subgruppe der Männer statistisch signifikant ist.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht ergaben keine Änderung der Gesamtaussage und werden im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2.5.2 und 2.9.2.5.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A2)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für die Monotherapie mit Sitagliptin vs. Glipizid dargestellt. Aus den vorliegenden Unterlagen waren lediglich Aussagen zu einem Teil der Zielpopulation (Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung) möglich. Angaben für die gesamte Zielpopulation liegen nicht vor.

Die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens wird auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [12].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar.

2.3.3.3.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.3.3.2 präsentierte Datenlage ergab keine Belege für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden der Monotherapie von Sitagliptin gegenüber Glipizid für die Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung. Die nachfolgende Tabelle 15 stellt die Ergebnisse auf Endpunktebene dar.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin vs. Glipizid

Endpunktkategorie Endpunkt	Sitagliptin vs. Glipizid Patienten (%) mit Ereignis Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	0 (0) vs. 4 (2,6) Peto OR: 0,14 [0,02; 0,98] p = 0,051 ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Kardiale Morbidität	3 (2,0) vs. 4 (2,6) RR: 0,78 [0,18; 3,40] p = 0,808	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zerebrale Morbidität	3 (2,0) vs. 1 (0,6) Peto OR: 3,1 [0,33; 29,48] p = 0,312	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	27 (18,1) vs. 25 (16,2) RR: 1,12 [0,68; 1,83] p = 0,711	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	9 (6,0) vs. 11 (7,1) RR: 0,85 [0,36; 1,98] p = 0,762	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	4 (2,7) vs. 13 (8,4) RR: 0,32 [0,11; 0,95] p = 0,030	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ > 0,90 größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere Hypoglykämien	3 (2,0) vs. 3 (1,9) RR: 1,03 [0,21; 5,04] p > 0,999	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Nierenfunktionsstörung	1 (0,7) vs. 2 (1,3) Peto OR: 0,53 [0,05; 5,12] p = 0,605	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Beginn einer Dialyse	0 (0) vs. 0 (0) Peto OR: n.b.	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Pankreatitis	0 (0) vs. 0 (0) Peto OR: n. b.	größerer / 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 (KI₀) c: Die Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) ergibt sich aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden. KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

2.3.3.3.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid

Positive Effekte	Negative Effekte
Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine ausreichenden Daten vor.	

Es 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.

2.3.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

P063

1. Arjona JCF, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care* 2012; 36(5): 1067-1073.

2. Merck. A multicenter, randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic renal insufficiency who have inadequate glycemic control: study P063; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

3. Merck. Sitagliptin versus glipizide in participants with type 2 diabetes mellitus and chronic renal insufficiency (MK-0431-063 AM1): full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 28.02.2012 [Zugriff: 06.06.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00509262>.

2.4 Fragestellung B: Kombination Sitagliptin plus Metformin

2.4.1 Informationsbeschaffung (Fragestellung B)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sitagliptin plus Metformin (bis zum 01.02.2013 abgeschlossene Studien).
- bibliografische Literaturrecherche zu Sitagliptin plus Metformin (letzte Suche am 25.02.2013 – Stichtag 01.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Sitagliptin plus Metformin (letzte Suche am 01.02.2013)

Eigene Recherche:

- bibliografische Literaturrecherche zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 19.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 21.03.2013)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B, Abschnitt 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.9.3.2 und 2.9.3.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

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

2.4.2.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in Tabelle 17 aufgelistete Studie eingeschlossen.

Tabelle 17: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
P803	nein	ja	nein

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der pU schließt die Studie P803 ebenfalls in seine Nutzenbewertung ein. Darüber hinaus zieht der pU eine weitere Studie heran. Dabei handelt es sich um die Studie P024 zum Vergleich der Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin. Der pU bewertet anhand der meta-analytischen Auswertung dieser beiden Studien den Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt.

Die Studie P024 wird in der vorliegenden Dossierbewertung in einer separaten Fragestellung betrachtet (Fragestellung B2).

Abschnitt 2.4.2.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4B, Abschnitte 4.3.1.1 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.9.3.4.1 und 2.9.3.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2.2 Studiencharakteristika (Fragestellung B1)

Tabelle 18 und Tabelle 19 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
P803	RCT, doppelblind, double dummy, parallel	Patienten (≥ 18 Jahre), deren Diabetes mellitus Typ 2 nicht adäquat mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag eingestellt werden kann (HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 9,0 %)	Sitagliptin 100 mg/Tag in Kombination mit Metformin ≥ 1500 mg/Tag (N = 516) Glimepirid 1 bis 6 mg/Tag in Kombination mit Metformin ≥ 1500 mg/Tag (N = 519)	Screening Periode: 2 Wochen Run-in: 2 Wochen Behandlung: 30 Wochen Telefonische Nachbeobachtung 2 Wochen nach Behandlungsende	Asien/Pazifik (4 Länder), Europa (9 Länder), Mittel- und Südamerika (9 Länder) 06/2008 – 10/2009	Primär: Veränderung des HbA1c-Werts Sekundär: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Hypoglykämien Unerwünschte Ereignisse
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. HbA1c: Hämoglobin A1c; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 19: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimепирид plus Metformin

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
P803	Sitagliptin (100 mg/Tag) + Glimепирид-Placebo (Dosiserhöhung analog zum Glimепирид-Verum-Arm)	Sitagliptin-Placebo + Glimепирид <i>Titration, Dosissteigerung</i> Anfangsdosis: 1 mg/Tag Glimепирид Die Tagesdosis konnte über einen Zeitraum von 18 Wochen zunächst auf 2 mg und dann in Schritten von 1 oder 2 mg erhöht werden (Maximaldosis: 6 mg/Tag). Es ist unklar, wann die Glimепирид-Dosis erstmalig erhöht werden durfte und in welchen Intervallen die Titration danach erfolgen sollte. <i>Entscheidungsbasis Auftitration</i> Dosiserhöhungen erfolgten basierend auf den vom Patienten gemessenen Blutzuckermesswerten nach Ermessen des Studienarztes. Das Ziel der Dosistitration war es, die Wahrscheinlichkeit zu maximieren, dass ein HbA1c-Wert $\leq 6,5$ % erreicht wird. <i>Titration, Dosisreduktion</i> Die Dosis konnte jederzeit reduziert werden, um Hypoglykämien zu vermeiden.	Stabile Metformindosis (≥ 1500 mg/Tag) über mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn. Die Metformindosis sollte während der gesamten Studie nicht geändert werden. Weitere antihyperglykämische Arzneimittel waren nicht erlaubt.
HbA1c: Hämoglobin A1c; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Studiendesign

Die Studie P803 ist eine aktiv kontrollierte, doppelblinde RCT 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 $\leq 9,0$ %).

Die Studie umfasste eine jeweils 2-wöchige Screening- und Run-In-Periode, eine 30-wöchige Behandlungsphase sowie eine telefonische Nachbeobachtung 2 Wochen nach Behandlungsende. Während der Run-In-Periode erhielten die Patienten Placebo und Metformin.

Es wurden 1035 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 516 Patienten im Sitagliptin plus Metformin Arm und 519 Patienten im Glimепирид plus Metformin Arm.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Wertes.

Therapieregime

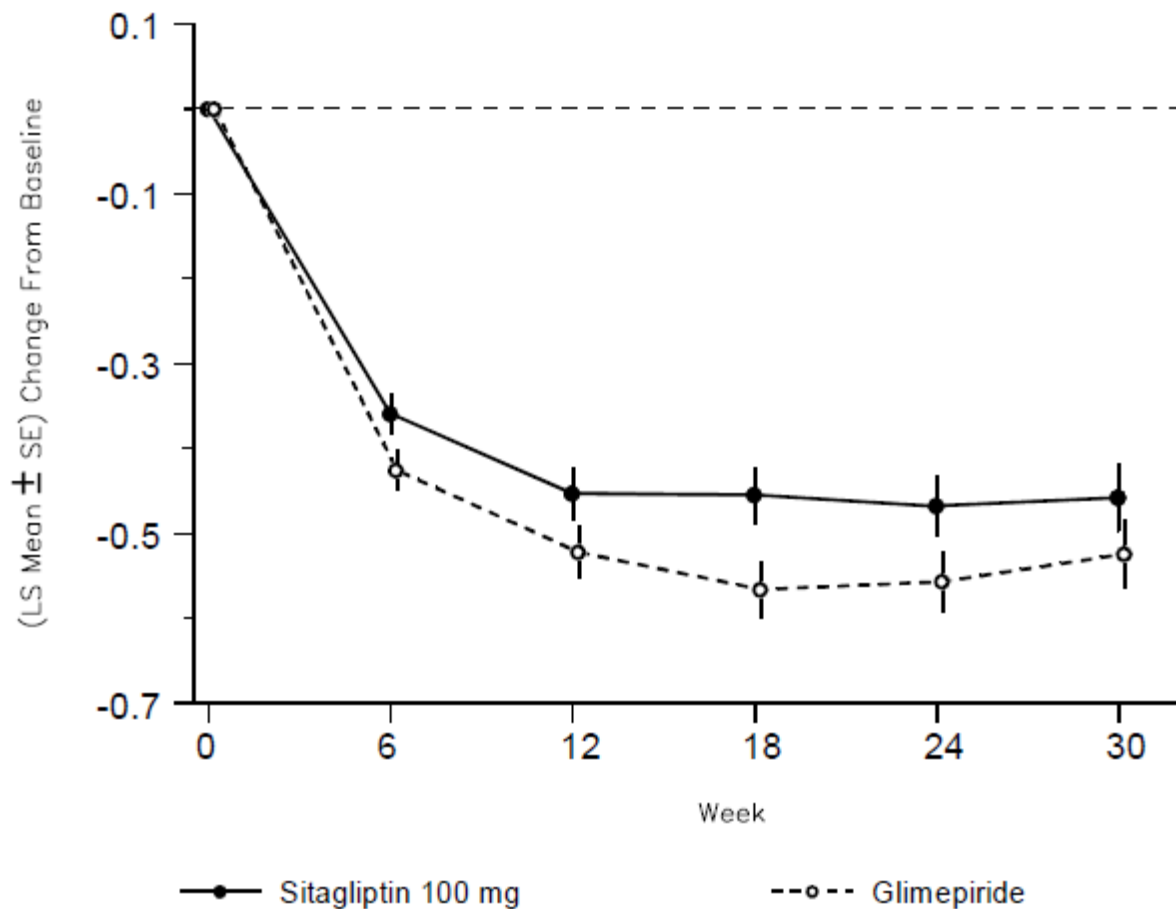
Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder eine feste Dosierung von 100 mg/Tag Sitagliptin oder zunächst 1 mg/Tag Glimperid (Anfangsdosis) sowie ein Placebo der jeweils anderen Medikation. Während der gesamten Studiendauer (inklusive der Run-In-Phase) sollten die Patienten ihre jeweilige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

Die Anfangsdosis von 1 mg Glimperid (+ Placebo) wurde in der Studie gewählt, um das Risiko von Hypoglykämien zu minimieren. Über einen Zeitraum von 18 Wochen konnte die Glimperiddosis 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 (siehe Tabelle 19). Die in der Studie erlaubte Auftitration in Schritten von 2 mg Glimperid ist laut Fachinformation [6] nicht vorgesehen. Die Studie kann dennoch herangezogen werden, da aus den vorliegenden Unterlagen hervorgeht, dass für mindestens 80 % der Patienten die Titrationsschritte zur Dosiserhöhung zulassungskonform (1 mg) erfolgt sind. Für die übrigen Patienten ist das unklar, so dass der Anteil der Patienten die eine nicht zulassungskonforme Dosistitration (2 mg) erhalten haben, bei höchstens 20 % liegt. Das übergeordnete Ziel der Dosistitration war es, die Wahrscheinlichkeit zu maximieren, den von der International Diabetes Federation und der American Association of Clinical Endocrinologists [13] empfohlenen HbA1c-Zielwert $\leq 6,5$ % zu erreichen.

Aus dem Therapieregime der Studie P803 ist ersichtlich, dass nur im Glimperid-Arm, nicht jedoch im Sitagliptin-Arm eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff mit Ausrichtung auf das Erreichen eines Blutzuckerzielwerts (HbA1c-Wert $\leq 6,5$ %) möglich war. Im Sitagliptin-Arm erfolgte die Titration entsprechend mit dem Glimperid-Placebo. Die Studie P803 stellt daher einen Vergleich von 2 Therapieregimes und nicht zweier Wirkstoffe dar. Ergänzend ist anzumerken, dass das vorgegebenen Blutzuckerziel (Ausrichtung der Glimperid-Dosierung auf einen HbA1c-Wert $\leq 6,5$ %) sehr niedrig war. Im Gegensatz zu Studien mit Linagliptin [9] oder Saxagliptin/Metformin [14] wurde jedoch kein konkreter Nüchternblutzuckerzielwert angegeben, und die Vorgaben für Dosiserhöhungen und -senkungen waren weniger strikt.

Um zu beurteilen, ob die in der Studie beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind, oder ob diese allein durch die unterschiedlichen Therapiestrategien bedingt sind, ist vor allem die Betrachtung des HbA1c-Verlaufs in der Studie erforderlich.

Abbildung 6 zeigt die Veränderung des HbA1c-Werts (Mittelwerte geschätzt nach der Methode der kleinsten Quadrate) während der 30-wöchigen Behandlungsphase der Studie. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt.



Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardfehler der Änderungen geschätzt nach der Methode der kleinsten Quadrate, wobei fehlende Werte durch die letzte vorhandene Messung ersetzt wurden (last observation carried forward)

Abbildung 6: Verlauf der Änderungen des HbA1c Werts in der Studie P803 nach der Randomisierung (Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin, Full Analysis Set, LOCF).

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der HbA1c-Wert-Veränderung, so zeigt sich in beiden Behandlungsarmen ein rapides Absinken des HbA1c-Werts. Dieser verläuft in den ersten 6 Wochen nahezu parallel. Im weiteren Verlauf ist die Senkung des HbA1c-Werts im Glimepirid-Arm etwas stärker ausgeprägt als im Sitagliptin-Arm. Die Differenz zwischen den Armen erreicht zu Woche 18 ihr Maximum, liegt aber zu diesem Zeitpunkt maximal bei ca. 0,13 Prozentpunkten (grobe Abschätzung aus Abbildung 6). Zum Studienende gleichen sich die HbA1c-Verläufe beider Behandlungsarmen an und es besteht eine nicht statistisch signifikante Differenz [95 %-KI] von 0,07 % [-0,02; 0,16]. Einzig aus den in den vorliegenden Unterlagen enthaltenen Responderanalysen gehen unterschiedliche Ergebnisse für die beiden Behandlungsarmen hervor. So zeigt sich, dass statistisch signifikant mehr Patienten im Glimepirid-Arm den HbA1c-Zielwert von 6,5 % erreicht oder unterschritten

haben als im Sitagliptin-Arm (Sitagliptin-Arm: 19,3 % der Patienten, Glimperid-Arm: 26,5 % der Patienten); RR [95 %-KI]: 0,73 [0,58; 0,91], $p = 0,006$).

Insgesamt zeigt sich in Abbildung 6 jedoch weitgehend ein einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe in den beiden Behandlungsarmen². Dies ist bei dem Einsatz unterschiedlicher Therapieregimes in den Behandlungsarmen nicht zwingend der Fall. In den oben erwähnten Studien mit Linagliptin [9] und Saxagliptin/Metformin [10] (Studien 1218.20 und D1680L00002) ergaben sich in dem zielwertgerichteten Sulfonylharnstoff-Arm deutlich stärkere HbA1c-Wert-Senkungen als im Vergleichsarm (Linagliptin bzw. Saxagliptin) ohne Zielwertvorgabe. Die Vorgaben in der Studie P803 waren gemäß den vorliegenden Unterlagen hingegen weniger strikt. Die Dosistitration lag – basierend auf den vom Patienten gemessenen Blutzuckermesswerten – im Ermessen des Arztes und sollte gemäß seiner üblichen Praxis erfolgen. Übergeordnet bestand das Ziel, die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, einen HbA1c-Zielwert $\leq 6,5$ % zu erreichen. In den Studien 1218.20 und D1680L00002 erfolgte die Auftitration des Sulfonylharnstoffs, solange die Patienten noch einen Nüchternblutzuckerwert ≥ 110 mg/dl hatten. Die maximale Differenz im HbA1c-Wert zwischen dem Gliptin- und dem Sulfonylharnstoff-Arm lag in der Studie P803 deutlich unterhalb der für Linagliptin oder Saxagliptin beobachteten Differenz. Es ist zwar unklar, ob dies durch die weniger strikten Vorgaben zur Titration von Glimperid oder aber eine stärkere blutzuckersenkende Wirksamkeit von Sitagliptin gegenüber Linagliptin bzw. Saxagliptin begründet ist. Letztlich führt dies jedoch dazu, dass die Ergebnisse der Studie P803 interpretierbar sind und für die Nutzenbewertung von Sitagliptin herangezogen werden können.

Unabhängig davon ist für die Interpretation der Ergebnisse zu Hypoglykämien und zu kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen der zeitliche Verlauf dieser Ereignisse wesentlich, da sich der HbA1c-Wert über den Verlauf der Studie ändert. Für Hypoglykämien lagen solche Daten für die Studie P803 nicht vor. Für die Endpunkte schwerwiegende kardiale Ereignisse, schwerwiegende zerebrale Ereignisse sowie für Todesfälle zeigten sich keine auffälligen Häufungen während der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs (siehe Abbildung 7 bis Abbildung 9). Insgesamt lässt sich somit keine Korrelation zwischen dem zeitlichen Verlauf des Auftretens patientenrelevanter Ereignisse und der Blutzuckersenkung feststellen.

² Im Gegensatz zur Studie P063 (Fragestellung A2) zeigte sich kein auffälliger Unterschied zwischen den Verläufen zum HbA1c-Wert und zur Nüchternplasmaglukose. Auf eine Darstellung des Verlaufs der Nüchternplasmaglukose wurde daher verzichtet.

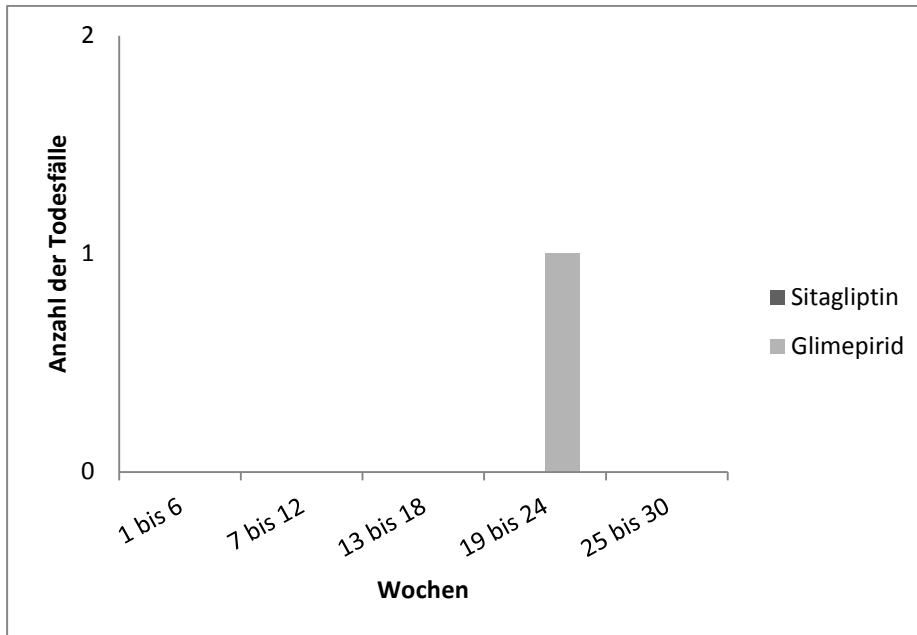
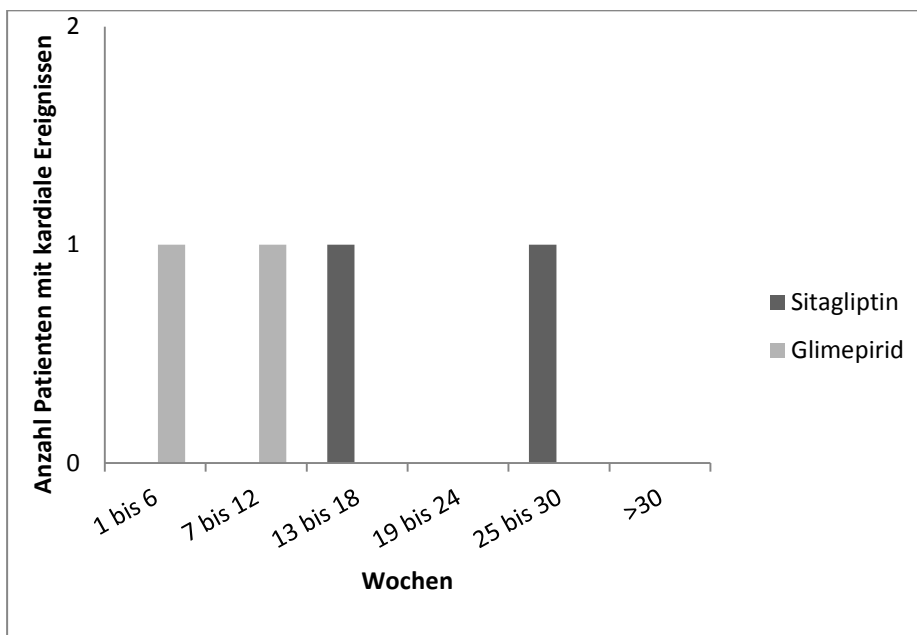
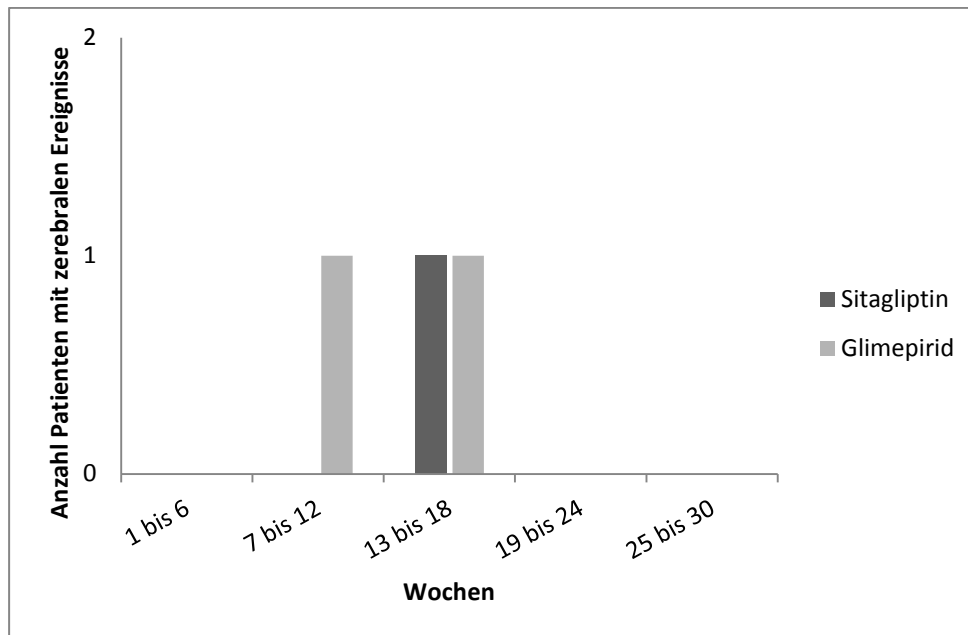


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der Todesfälle in der Studie P803 (Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin)



Dargestellt sind die kardialen Ereignisse, operationalisiert als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ (gemäß MedDRA)

Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der kardialen Ereignisse in der Studie P803 (Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin)



Dargestellt sind die zerebralen Ereignisse, operationalisiert als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ (gemäß MedDRA)

Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der zerebralen Ereignisse in der Studie P803 (Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin)

Konsequenzen für den Studieneinschluss und die Bewertung

Es gibt keine Hinweise, dass sich die unterschiedlichen Therapiestrategien in der Studie P803 erheblich ausgewirkt haben. Es ist zwar unklar, ob dies allein durch die weniger strikten Vorgaben zur Titration von Glimepirid im Vergleich zu denen bei Studien mit Linagliptin oder Saxagliptin oder auch durch eine stärkere blutzuckersenkende Wirksamkeit von Sitagliptin gegenüber Linagliptin bzw. Saxagliptin begründet ist. Letztlich führt dies jedoch dazu, dass die Ergebnisse der Studie P803 interpretierbar sind und für die Nutzenbewertung von Sitagliptin herangezogen werden können.

Unsicherheiten zur Beleglage ergeben sich aus:

- den fehlenden Daten zum zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien
- eine eventuell nicht zulassungskonforme Auftitrierung von Glimepirid in Schritten von 2 mg bei einem Teil der Patienten (maximal 20 %)

Die beschriebenen Unsicherheiten führen zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit der Studie P803.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 20 zeigt die Charakteristika der Patienten in der Studie P803.

Tabelle 20: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Studie Merkmal Kategorie	Sitagliptin plus Metformin	Glimepirid plus Metformin
P803		
N	516	519
Alter [Jahre]: MW (SD)	56,3 (9,7)	56,2 (10,1)
Geschlecht w / m [%]	45,0 / 55,0	46,2 / 53,8
Körpergewicht (kg): MW (SD)	80,6 (15,2)	82,0 (16,7)
BMI (kg/m ²): MW (SD)	29,7 (4,5)	30,2 (4,4)
Diabetesdauer [Jahre]: MW (SD)	6,8 (4,6)	6,7 (4,8)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: MW (SD)	7,50 (0,7)	7,51 (0,8)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: [n (%)]		
< 7,0	114 (22,1)	126 (24,3)
≥ 7,0 bis < 8,0	280 (54,3)	254 (48,9)
≥ 8,0 bis < 9,0	107 (20,7)	115 (22,2)
≥ 9,0	15 (2,9)	24 (4,6)
Tägl. Metformindosis [mg]: MW (SD)	k. A.	k. A.
Ethnische Gruppe [n (%)]		
Kaukasisch	297 (57,6)	298 (57,4)
Asiatisch	109 (21,1)	111 (21,4)
Schwarz / afroamerikanisch	6 (1,2)	6 (1,2)
andere	104 (20,2) ^a	104 (20,0) ^a
a: eigene Berechnung BMI: Body Mass Index; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten in Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus		

Zwischen den Behandlungsarmen bestehen keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika. Der HbA1c-Wert zum Studienbeginn lag in beiden Armen des Full Analysis Sets im Mittel bei 7,5 %. Bei gut 70 % der Patienten lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn unter 8 %, und mehr als 20 % der Patienten hatten sogar einen HbA1c Wert < 7 %. Für einen großen Teil der Patienten kann daher nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, die einer Therapieintensivierung bedurft hätte.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 21 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
P803	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.9.3.5.1, und 2.9.3.5.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B1)

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung und Operationalisierung siehe Abschnitt 2.9.3.5.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Kardiale Morbidität
 - Zerebrale Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Hypoglykämien (Interpretation im Zusammenhang mit HbA1c-Veränderung über die Zeit)
 - Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl)
 - schwere Hypoglykämien
 - Pankreatitis
 - Nierenfunktionsstörungen
 - Gesamtrate SUE
 - Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab. Der pU betrachtet die kardiale und zerebrale Morbidität nicht als separate Endpunkte, sondern als einen kombinierten Endpunkt, ohne die Einzelkomponenten darzustellen. Darüber hinaus werden in der vorliegenden Bewertung die Endpunkte Nierenfunktionsstörungen und Pankreatitis einbezogen. Beide Endpunkte waren vom pU nicht vordefiniert. Die vom pU herangezogenen Ergebnisse zur Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse und zur Änderung des Körpergewichts werden in der vorliegenden Bewertung lediglich ergänzend dargestellt. Eine ausführliche Erläuterung zum Einschluss von Endpunkten ist Abschnitt 2.9.3.5.3 zu entnehmen.

Tabelle 22 zeigt, für welche Endpunkte in der Studie P803 Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 22: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimpirid plus Metformin

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Kardiale Morbidität	Zerebrale Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien	Pankreatitis	Nierenfunktionsstörungen	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
P803	ja	ja ^a	ja ^a	ja ^b	ja	ja	ja ^c	ja ^d	ja	ja

a: Vom pU anhand eines kombinierten Endpunkts kardialer und zerebraler Ereignisse herangezogen. In der vorliegenden Bewertung über nicht tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der MedDRA SOC "Herzkrankungen" bzw. "Erkrankungen des Nervensystems" operationalisiert.

b: In der Studie mittels des EQ-5D erhoben.

c: Über den Preferred Term "Pancreatitis" gemäß MedDRA operationalisiert. Kein vordefinierter Endpunkt des pU.

d: Über nicht tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der MedDRA SOC "Erkrankungen der Nieren und Harnwege" operationalisiert. Kein vordefinierter Endpunkt des pU.

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term gemäß MedDRA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse gemäß MedDRA

Zwar lagen zu den meisten Endpunkten Daten vor, aufgrund der Studiengröße und –dauer sind die Ergebnisse insbesondere zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen jedoch nicht ausreichend.

Tabelle 23 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimperid plus Metformin

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtmortalität	Kardiale Morbidität	Zerebrale Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien	Pankreatitis	Nierenfunktionsstörungen	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
P803	n	n	h ^a	h ^a	n	h ^b	h ^b	h ^c	h ^a	n	n
a: Näherungsweise post hoc Operationalisierung über MedDRA SOC b: Zeitlicher Verlauf der Hypoglykämien ist nicht dargestellt c: Näherungsweise post hoc Operationalisierung über MedDRA PT h: hoch; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: niedrig; PT: MedDRA preferred term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse gemäß MedDRA											

Die Bestimmung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene weicht von der des pU wie folgt ab:

- Für die kardiale Morbidität, zerebrale Morbidität, Nierenfunktionsstörungen und Pankreatitis hat der pU kein Verzerrungspotenzial bestimmt, da er diese nicht als separate bzw. vordefinierte Endpunkte aufführt.
- Für symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl) und schwere Hypoglykämien hat der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die vorliegende Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial jedoch als hoch bewertet, da die Angaben zum zeitlichen Verlauf fehlen.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4B, Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.9.3.5.2 und 2.9.3.5.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 24, Tabelle 25 und Tabelle 26 fassen die Ergebnisse zum Vergleich der Kombination Sitagliptin plus Metformin und Glimperid plus Metformin zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Tabellen enthalten ergänzend Ergebnisse zur Gesamtrate UE und zur Änderung des Körpergewichts.

Das Odds Ratio bietet bei geringen Ereigniszahlen eine gute Approximation des relativen Risikos. Daher wurde bei Ereignisraten von \leq 1 % (in mindestens einer Zelle) das Peto-OR statt des relativen Risikos als Effektmaß berechnet und zur Bewertung verwendet.

Die Endpunkte kardiale Morbidität, zerebrale Morbidität und Nierenfunktionsstörungen konnten aufgrund fehlender oder nicht geeigneter Daten in Modul 4B nur näherungsweise anhand der nicht tödlichen SUE der entsprechenden MedDRA-Systemorganklassen betrachtet werden. Der Endpunkt Pankreatitis wurde anhand des MedDRA-Preferred Terms „Pankreatitis“ bewertet.

Tabelle 24: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin plus Metformin vs. Glimpepid plus Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sitagliptin plus Metformin		Glimpepid plus Metformin		Sitagliptin plus Metformin vs. Glimpepid plus Metformin RR / Peto-OR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	
P803					
Mortalität					
Gesamtmortalität	516	0 (0)	518	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,85]; > 0,999
Morbidität					
Kardiale Morbidität ^d	516	2 (0,4)	518	2 (0,4)	1,00 [0,14; 7,15]; > 0,999 ^e
Zerebrale Morbidität ^f	516	1 (0,2)	518	2 (0,4)	0,51 [0,05; 4,96]; 0,584 ^e
Nebenwirkungen					
Hypoglykämien					
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	516	3 (0,6)	518	33 (6,4)	0,18 [0,09; 0,35]; < 0,001 ^e
Schwere Hypoglykämien	516	1 (0,2)	518	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,62]; 0,624 ^e
HbA1c-Veränderung	Angaben zur Veränderung des HbA1c-Werts im Studienverlauf siehe Abbildung 6.				
Pankreatitis	516	1 (0,2)	518	0 (0)	7,42 [0,15; 373,83]; 0,499 ^e
Nierenfunktions- störung ^g	516	0 (0)	518	0 (0)	n. b.
Gesamtrate UE ^h	516	244 (47,3)	518	291 (56,2)	n. b.
Gesamtrate SUE ^h	516	16 (3,1)	518	11 (2,1)	1,46 [0,68; 3,12]; 0,338 ^e
Therapieabbruch wegen UE ^h	516	10 (1,9)	518	2 (0,4)	3,86 [1,24; 12,05]; 0,020
<p>a: Alle randomisierten Patienten gemäß dem zugewiesenen Behandlungsarm. b: Angabe des Peto-OR bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle. c: Exakter Fisher-Test. d: Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzerkrankungen“, ohne Todesfälle. e: Eigene Berechnung. f: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, ohne Todesfälle. g: Schwerwiegende renale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“, ohne Todesfälle. h: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst, wobei weder bei den SUE noch bei den Therapieabbrüchen aufgrund UE Hypoglykämien auftraten.</p> <p>n. b.: nicht berechnet; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse gemäß MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.</p>					

Tabelle 25: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin plus Metformin vs. Glimperid plus Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sitagliptin plus Metformin			Glimperid plus Metformin			Sitagliptin plus Metformin vs. Glimperid plus Metformin
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	Δ LSM ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
P803							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EQ-5D (VAS)	488	82,1 (13,7)	83,8 (13,7)	493	80,6 (15,4)	83,5 (13,8)	-0,5 [-1,9; 1,0]; 0,514
Ergänzender Endpunkt Körpergewicht							
Körpergewicht							
Veränderung Körpergewicht zu Woche 30	465	80,6 (15,2)	-0,8 (3,0)	461	82,2 (16,8)	1,2 (2,8)	-2,0 [-2,3; -1,6]; < 0,001
<p>a: Falls nicht anders angegeben LOCF-Auswertung der ITT Population. Umfasst alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline und mindestens ein weiterer Messwert vorliegen.</p> <p>b: Adjustiert für Land und Baselinewert.</p> <p>c: Cochran-Mantel-Haenszel Test</p> <p>ΔLSM: Differenz bestimmt nach der Methode der kleinsten Quadrate; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala</p>							

Mortalität

Gesamtmortalität

In der Studie P803 trat nur 1 Todesfall (unter Glimperid) auf. Ein Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimperid plus Metformin ist für die Gesamtmortalität nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab. Der pU leitet für diesen Endpunkt aus der gemeinsamen Betrachtung der Studien P803 (Vergleich zu Glimperid plus Metformin) und P024 (Vergleich zu Glipizid plus Metformin) einen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt ab.

Morbidität

Kardiale Morbidität

In beiden Behandlungsgruppen traten jeweils 2 kardiale Ereignisse auf, der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimperid plus Metformin ist für die kardiale Morbidität nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab. Der pU zieht einen kombinierten Endpunkt aus kardialen und zerebralen Ereignissen heran und leitet für diesen aus der gemeinsamen Betrachtung der Studien P803 (Vergleich zu Glimepirid plus Metformin) und P024 (Vergleich zu Glipizid plus Metformin) einen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt ab.

Zerebrale Morbidität

Unter Glimepirid traten 2, unter Sitagliptin 1 zerebrales Ereignis auf. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin ist für die zerebrale Morbidität nicht belegt.

Dies weicht vom pU ab, der diesen Endpunkt nicht separat in seine Nutzenbewertung eingeschlossen hat.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EQ-5D VAS

Die Behandlung mit Sitagliptin plus Metformin ergab im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der VAS des EQ-5D. Ein Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin ist für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

Diese Einschätzung stimmt mit derjenigen des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ableitet.

Nebenwirkungen

Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl)

Unter Sitagliptin plus Metformin traten weniger symptomatische Hypoglykämien (bestätigt durch eine Blutzuckermessung mit einem Wert \leq 50 mg/dl) als unter Glimepirid auf. Das Ergebnis war statistisch signifikant. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin für die symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl).

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab. Der pU leitet für diesen Endpunkt aus der gemeinsamen Betrachtung der Studien P803 (Vergleich zu Glimepirid plus Metformin) und P024 (Vergleich zu Glipizid plus Metformin) einen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt ab.

Schwere Hypoglykämien

Unter Sitagliptin trat 1, unter Glimepirid traten 3 schwere Hypoglykämien auf. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Ein größerer oder geringerer Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin ist für die schweren/schwerwiegenden Hypoglykämien nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab. Der pU leitet für diesen Endpunkt aus der gemeinsamen Betrachtung der Studien P803 (Vergleich zu Glimepirid plus Metformin) und P024 (Vergleich zu Glipizid plus Metformin) einen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt ab.

Gesamtrate SUE

Die Behandlung mit Sitagliptin plus Metformin ergab im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Gesamtrate der SUE. Ein größerer oder geringerer Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin ist für die Gesamtrate der SUE nicht belegt.

Diese Einschätzung stimmt mit derjenigen des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen für die Gesamtrate der SUE ableitet.

Therapieabbrüche wegen UE

Die Behandlung mit Sitagliptin plus Metformin ergab im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin statistisch signifikant mehr Patienten mit Therapieabbruch wegen UE. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin für die Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten.

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab, der „aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte“ in den beiden Studien „keine Einstufung der Beleglage“ vornimmt.

Pankreatitis und Nierenfunktionsstörungen

Unter Sitagliptin trat 1 Pankreatitis auf, unter Glimepirid keine. Nierenfunktionsstörungen traten unter keiner der beiden Therapien auf. Ein größerer oder geringerer Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin ist für Pankreatitis und Nierenfunktionsstörungen nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab, der diese Endpunkte nicht eingeschlossen hat.

Subgruppen

In die Nutzenbewertung gingen Subgruppenanalysen für die potenziellen Effektmodifikatoren Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre, prädefinierte Altersstrata der Studie P803) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) ein.

In Tabelle 26 sind die Subgruppenanalysen dargestellt, für die sich ein Beleg oder ein Hinweis auf eine Interaktion ergibt.

Tabelle 26: Subgruppen: Endpunkte nach Geschlecht und Alter, RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimperid plus Metformin

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Sitagliptin		Glimperid		Sitagliptin vs. Glimperid	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR / Peto-OR ^b [95 %-KI]	p-Wert
P803						
Kardiale Ereignisse^c						
Alter						
< 65 Jahre	411	0 (0)	406	2 (0,5) ^d	0,13 [0,01; 2,14]	0,162
≥ 65 Jahre	105	2 (1,9) ^d	112	0 (0)	7,97 [0,49; 128,51]	0,150
					Interaktion:	0,041 ^e
Therapieabbrüche wegen UE						
Geschlecht						
Männer	284	7 (2,5)	278	0 (0)	7,39 [1,67; 32,78]	0,009
Frauen	232	3 (1,3)	240	2 (0,8)	1,55 [0,27; 9,01]	0,645
					Interaktion:	0,184 ^e
<p>a: Alle randomisierten Patienten gemäß dem zugewiesenen Behandlungsarm. b: Angabe des Peto-OR bei Ereigniszahlen statt Relatives Risiko bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle c: Daten aus den Patienten Listings: nicht tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der MedDRA SOC "Herzerkrankungen" d: Prozentangabe selbst berechnet e: Eigene Berechnung, Cochran's Q-Test. KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse gemäß MedDRA; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>						

In der Studie P803 ergab sich für den potenziellen Effektmodifikator Alter ein Beleg für eine Interaktion für den Endpunkt der kardialen Ereignisse. Auf der Ebene der beiden Altersgruppen (< 65 Jahre; ≥ 65 Jahre) waren die Effekte jedoch nicht statistisch signifikant, weshalb für diesen Endpunkt keine unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen für die beiden Altersgruppen abgeleitet werden. Für den potenziellen Effektmodifikator Geschlecht ergab sich ein Hinweis auf eine Interaktion für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE. Da sich für andere Endpunkte zu Nebenwirkungen keine Interaktionen zeigten und für die Therapieabbrüche wegen UE nur ein Hinweis auf, jedoch kein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt, ist nicht auszuschließen, dass es sich bei diesem Hinweis um ein Artefakt handelt. Dementsprechend werden keine unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen für Männer und Frauen abgeleitet.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4B, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 und 4.3.2.1.3 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.9.3.5.2 und 2.9.3.5.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B1)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [12].

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.

2.4.2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.2.3 präsentierte Datenlage ergab einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) und einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden für den Endpunkt Therapieabbrüche wegen UE. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Endpunktkategorie Endpunkt	Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin Patienten (%) mit Ereignis/Patiententage Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	0 (0) vs. 1 (0,2) Peto OR: 0,14 [0,00; 6,85] p > 0,999	größerer Schaden / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Kardiale Morbidität	2 (0,4) vs. 2 (0,4) Peto OR: 1,00 [0,14; 7,15] p > 0,999	Zusatznutzen nicht belegt
Zerebrale Morbidität	1 (0,2) vs. 2 (0,4) Peto OR: 0,51 [0,05; 4,96] p = 0,584	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EQ-5D, VAS	Mittelwerte: 83,8 mm vs. 83,5 mm Δ LSM: -0,5 [-1,9; 1,0] p = 0,514	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 27: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimperid plus Metformin (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glimperid plus Metformin Patienten (%) mit Ereignis/Patiententage Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
Gesamtrate SUE	16 (3,1) vs. 11 (2,1) RR: 1,46 [0,68; 3,12] p = 0,338	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Therapieabbrüche wegen UE	10 (1,9) vs. 2 (0,4) RR: 0,26 [0,08; 0,81] p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,80 \leq KI_o < 0,9$ größerer Schaden, Ausmaß: gering
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	3 (0,6) vs. 33 (6,4) Peto OR: 0,18 [0,09; 0,35] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ^c $KI_o < 0,80$ geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schwere Hypoglykämien	1 (0,2) vs. 3 (0,6) Peto OR: 0,37 [0,05; 2,62] p = 0,624	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Nierenfunktionsstörung	0 (0) vs. 0 (0) Peto OR: Nicht berechnet p = Nicht berechnet	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Pankreatitis	1 (0,2) vs. 0 (0) Peto OR: 7,42 [0,15; 373,83] p = 0,499	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Bei 5 von 10 Therapieabbrüchen im Sitagliptin-Arm und 0 von 2 Therapieabbrüchen im Glipizid-Arm handelte es sich um schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Daher wurden die Therapieabbrüche der Endpunktkategorie „nicht schwerwiegend“ zugeordnet.</p> <p>ΔLSM: Differenz bestimmt nach der Methode der kleinsten Quadrate; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.4.2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 28 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 28: Positive und negative Effekte aus der Bewertung der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: symptomatische Hypoglykämien)	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: gering (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: Therapieabbrüche wegen UE)
Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine ausreichenden Daten vor.	
UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau 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).

2.4.2.5 Liste der eingeschlossenen Studien

P803

1. 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.
2. 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 [unveröffentlicht]. 2009.
3. 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]. 2009.
4. Merck. A study to test the safety and efficacy of sitagliptin compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes on a stable dose of metformin (0431-803)(COMPLETED): full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 17.12.2010 [Zugriff: 13.06.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00701090>.

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

2.4.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 29 aufgelistete Studie eingeschlossen.

Tabelle 29: 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 ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
P024	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Der pU zieht die Studie P024 heran, um den Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber Sulfonylharnstoffen (ohne Einschränkung auf spezifische Wirkstoffe) plus Metformin zu bewerten. Entsprechend trifft er die Aussagen zum Zusatznutzen anhand der gemeinsamen Betrachtung der beiden Studien P803 (Vergleich zu Glimепirid) und P024 (Vergleich zu Glipizid), die er für seine Fragestellung identifiziert hat.

Die Studie P803 wird in der vorliegenden Dossierbewertung in einer separaten Fragestellung betrachtet (Fragestellung B1).

Abschnitt 2.4.3.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4B, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.9.3.4.1 und 2.9.3.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.3.2 Studiencharakteristika (Fragestellung B2)

Tabelle 30 und Tabelle 31 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
P024	RCT, doppelblind, double dummy, parallel	Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre), deren Diabetes mellitus Typ 2 nicht adäquat mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag eingestellt werden kann (HbA1c-Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 10,0$ %)	Sitagliptin 100 mg/Tag in Kombination mit Metformin ≥ 1500 mg/Tag (N = 588) Glipizid 5 bis 20 mg/Tag in Kombination mit Metformin ≥ 1500 mg/Tag (N = 584)	Screening 1 Woche. Periode der Behandlung mit einer stabilen Metformin Dosis (Metformin-Monotherapie ≥ 1500 mg/Tag) bis zu 16 Wochen Placebo-Run-in: 2 Wochen Behandlung: 104 Wochen Telefon. Follow-up 2 Wochen nach Behandlungsende	Europa (20 Länder), USA/Puerto Rico, andere Kontinente (14 Länder) 10/2004 – 05/2007	Primär: Veränderung des HbA1c-Werts Sekundär: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Hypoglykämien Unerwünschte Ereignisse
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. HbA1c: Hämoglobin A1c; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 31: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
P024	Sitagliptin (100 mg/Tag) + Glipizid-Placebo (Dosiserhöhung analog zum Glipizid-Verum-Arm)	Sitagliptin-Placebo + Glipizid <i>Titration, Dosissteigerung</i> ▪ Anfangsdosis: 5 mg/Tag ▪ Die Dosis konnte über 18 Wochen in Schritten von 5 mg/Tag erhöht werden. Maximaldosis: 20 mg/Tag. ▪ Erstmalige Dosiserhöhung: 3 Wochen nach der Randomisierung; danach in der Regel alle 3 Wochen; das Intervall konnte auf bis zu 1 Woche verringert werden, falls der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes von einer schnelleren Auftitration profitierte; letztmalige Dosiserhöhung: zu Woche 18 (Maximaldosis: 20 mg/Tag). <i>Entscheidungsbasis Auftitration</i> ▪ der Fingerstick-Nüchternblutzuckerwert am Tag der Studienvisite war ≥ 110 mg/dl UND ▪ alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvisite waren ≥ 110 mg/dl UND ▪ kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung UND nach Einschätzung des Studienarztes keine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien durch eine Dosiserhöhung. <i>Titration, Dosisreduktion</i> Während der gesamten Studiendauer konnte die Glipiziddosis reduziert werden, um Hypoglykämien zu vermeiden.	Alle vor Studienbeginn verwendeten Antidiabetika mit Ausnahme von Metformin wurden abgesetzt. Jeder randomisierte Patient erbrachte in der Run-in-Phase einen Beleg für eine unzureichende Blutzuckerkontrolle unter Diät, Bewegung und Metformin ≥ 1500 mg/Tag. Diese Metformindosis wurde während der gesamten Studie aufrechterhalten. Weitere antihyperglykämischen Arzneimittel waren nicht erlaubt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Studiendesign und Patienten

Bei der Studie P024 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie. Untersucht werden sollten Patienten, deren Blutzucker trotz einer Therapie mit ≥ 1500 mg/Tag Metformin unzureichend kontrolliert war. Für den Studieneinschluss waren Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von $\geq 6,5$ % und $\leq 10,0$ % geeignet.

Die Studie umfasste eine 1-wöchige Screening-Periode, einer Phase zur Stabilisierung der Metformin-Dosis von bis zu 16 Wochen, eine 2-wöchige Phase mit Placebo und stabiler Metformin-Gabe sowie eine Behandlungsphase von 104 Wochen.

Das Patientenkollektiv wurde während der Screening-Phase aus mehreren Patientenpopulationen rekrutiert:

- Patienten unter einer Metformin-Monotherapie in einer Dosis ≥ 1500 mg/Tag mit einem HbA1c-Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 10,0$ % (Gruppe 1)
- Patienten unter einer Metformin-Monotherapie in einer Dosis ≥ 1500 mg/Tag mit einem HbA1c-Wert > 10 % (Gruppe 2)
- Patienten unter einer Metformin-Monotherapie in einer Dosis < 1500 mg/Tag oder einer Monotherapie mit einem anderen oralen Antidiabetikum mit einem HbA1c-Wert $\geq 6,5$ % (Gruppe 3)
- Patienten unter Metformintherapie in Kombination mit einem anderen oralen Antidiabetikum mit einem HbA1c-Wert $\geq 5,5$ % und ≤ 10 % (Gruppe 4)
- Patienten, die keine antidiabetische Therapie erhalten, mit einem HbA1c-Wert $> 7,5$ % (Gruppe 5)

Patienten der Gruppe 1 gingen direkt im Anschluss an die Screening-Phase in die Placebo-Run-In-Phase über. Die jeweilige Metformin-Dosis dieser Patienten wurde im gesamten Studienverlauf beibehalten.

Die Stabilisierungsphase der Metformindosis war für die Patienten der Gruppen 2 bis 5 vorgesehen. Während dieser Studienperiode wurde die aktuelle Dosis von Metformin angepasst. Für Patienten mit einer Kombinationstherapie erfolgte das Absetzen und Auswaschen des Kombinationspartners. Für Patienten ohne antidiabetische Vortherapie oder mit einer täglichen Metformindosis unter 1500 mg erfolgte eine Auftitration auf eine Tagesdosis von mindestens 1500 mg.

Der angewendete Algorithmus zur Patientenselektion und zur Dosisfindung von Metformin war darauf angelegt, eine Patientenpopulation einzuschließen, die trotz Monotherapie mit Metformin in einer Dosis ≥ 1500 mg täglich eine unzureichende Blutzuckerkontrolle haben. Er war jedoch nicht dazu geeignet sicherzustellen, dass nur solche Patienten eingeschlossen und dann behandelt wurden, die trotz maximal tolerierter Dosis von Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle hatten.

Es wurden 1172 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 588 Patienten im Sitagliptin plus Metformin Arm und 584 Patienten im Glipizid plus Metformin Arm.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung des HbA1c-Wertes, der jedoch kein patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung ist.

Therapieregime

Nach der Randomisierung erhielten die Patienten 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.

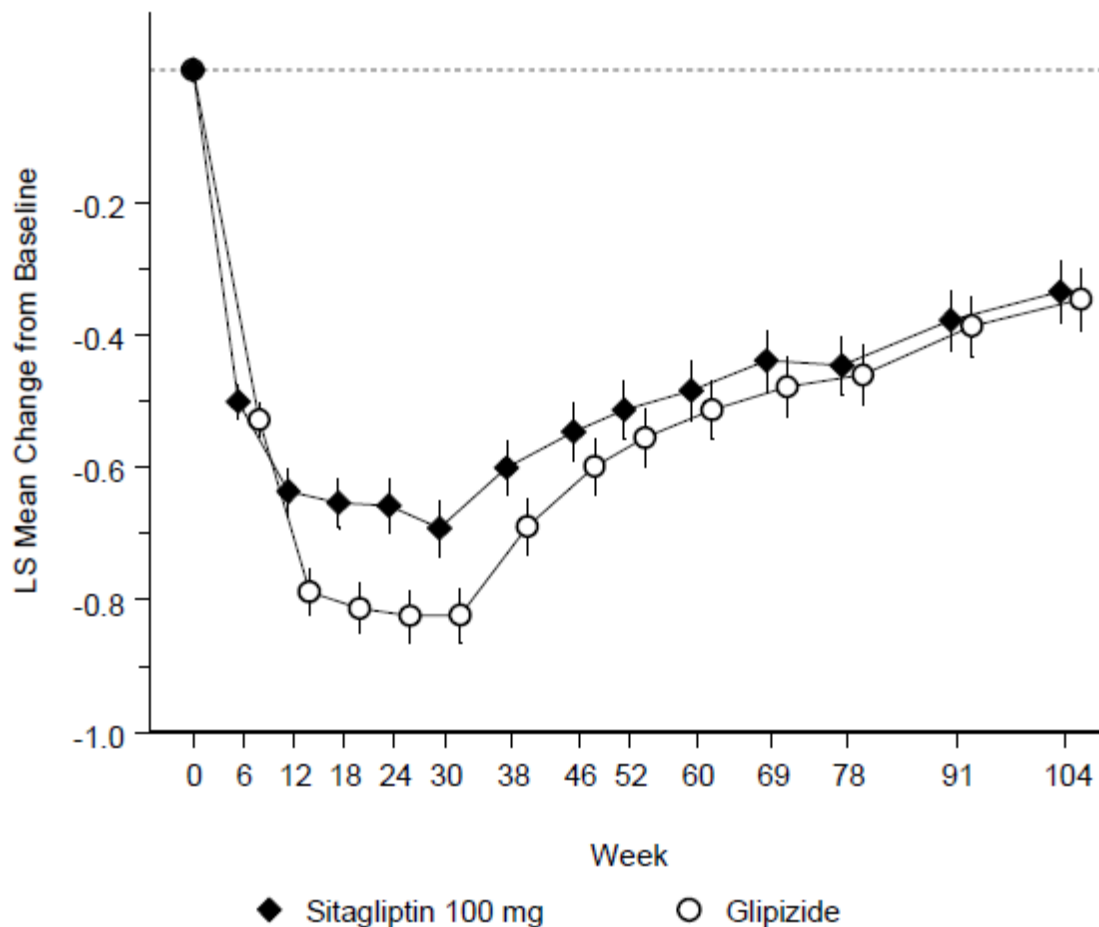
Die Anfangsdosis von 5 mg Glipizid (+ Placebo) konnte über einen Zeitraum von 18 Wochen erhöht werden. Die erstmalige Dosiserhöhung war dabei nach 3 Wochen möglich und danach in einem 3-wöchigen Intervall.

Die Kriterien für die Titration sind in Tabelle 31 dargestellt und beinhalten einen einheitlichen Zielwert für die Nüchternblutglukose (110 mg/dl) unter Berücksichtigung des Hypoglykämierisikos.

Aus dem Therapieregime der Studie P024 ist ersichtlich, dass nur im Glipizid-Arm, nicht jedoch im Sitagliptin-Arm eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff auf einen vorgegebenen einheitlichen Zielwert (Nüchternblutglukose < 110 mg/dl) möglich war. Im Sitagliptin-Arm erfolgte die Titration entsprechend mit Glipizid-Placebo. Die Studie P024 stellt daher einen Vergleich von 2 Therapieregimes und nicht zweier Wirkstoffe dar. Ergänzend ist anzumerken dass das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchternblutzucker < 110 mg/dl) sehr niedrig war. Aktuelle Leitlinien empfehlen aufgrund der Studienergebnisse zur normnahen Blutzuckersenkung [15] eine normnahe Blutzuckersenkung nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung, und grundsätzlich sollen Zielwerte unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten vereinbart werden [16-18]. Ein einheitlicher Zielwert der Nüchternplasmaglukose < 110 mg/dl ist ein Zielwert, der einer normnaher Blutzuckereinstellung entspricht.

Um zu beurteilen, inwieweit die in der Studie beobachteten Effekte auf die unterschiedlichen Therapiestrategien zurückzuführen sind, ist vor allem die Betrachtung des HbA1c-Wert-Verlaufs in der Studie erforderlich.

Abbildung 10 zeigt die Veränderung des HbA1c-Werts (Mittelwerte geschätzt nach der Methode der kleinsten Quadrate) während der 104-wöchigen Behandlungsphase der Studie. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ersetzt.



Dargestellt sind die Mittelwerte und Standardfehler der Änderungen geschätzt nach der Methode der kleinsten Quadrate, wobei fehlende Werte durch die letzte vorhandene Messung ersetzt wurden (last observation carried forward)

Abbildung 10: Verlauf der Änderungen des HbA1c Werts nach der Randomisierung (Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin).

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der HbA1c-Wert-Veränderung, so zeigt sich in beiden Behandlungsarmen ein rapides Absinken des HbA1c-Werts. Dieser verläuft in den ersten 6 Wochen nahezu parallel. Im weiteren Verlauf ist die Senkung des HbA1c-Werts im Glipizid-Arm etwas stärker ausgeprägt. Die Differenz zwischen den Behandlungsarmen erreicht zu Woche 24 ihr Maximum, liegt aber zu diesem Zeitpunkt maximal bei ca. 0,17 Prozentpunkten (grobe Abschätzung aus Abbildung 10). Ab Studienmitte nähern sich die Kurven erneut aneinander an. Zu Studienende nach 104 Wochen besteht eine nicht statistisch signifikante Differenz von [95 % KI] 0,01 % [-0,08; 0,10]. Eine Responderanalyse zum Studienende zeigt für das Responsekriterium HbA1c < 6,5 % für die Gesamtpopulation keine Unterschiede zwischen beiden Armen (Sitagliptin 21,2 %, Glipizid 20,0 %).

Wie für die Studie P803 zeigt sich auch für die Studie P024 insgesamt weitgehend ein einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe in den beiden Behandlungsarmen³. Dies ist wie bereits in 2.3.3.1.2 (Fragestellung A2) geschildert bei dem Einsatz unterschiedlicher Therapieregimes in den Behandlungsarmen nicht zwingend der Fall. Dies zeigt sich in den in den Abschnitten 2.3.3.1.1 und 2.4.2.1 genannten Studien zu Linagliptin [9] bzw. Saxagliptin/Metformin [10]. In der Studie P024 erfolgte zwar – wie auch in der Linagliptin-Studie – ebenfalls eine Titration auf einen einheitlichen Nüchternblutglukose-Zielwert ≤ 110 mg/dl. Diese strikte Vorgabe ist jedoch mit der Bedingung verknüpft, aufgetretene hypoglykämische Ereignisse seit der letzten Dosissteigerung sowie die Einschätzung der Hypoglykämiegefährdung durch den Studienarzt zwingend zu berücksichtigen. Damit ist die Titration weniger strikt als etwa in der genannten Studie zu Linagliptin. Wie in der Studie P803 (Fragestellung B1) zeigt sich außerdem auch in der Studie P024 eine stärkere Wirksamkeit von Sitagliptin auf den HbA1c-Wert als von Linagliptin in der Studie 1218.20. Auch in der Studie P024 waren die maximalen Differenzen zwischen dem Gliptin- und dem Sulfonylharnstoff-Arm geringer als in der Linagliptin-Studie und zu keinem Zeitpunkt in einem Bereich der Linagliptin- oder der Saxagliptin/Metformin-Studie.

Um für die Studie P024 beurteilen zu können, ob die beiden verschiedenen Strategien insbesondere während der Titrationsphase zu Studienanfang das Hypoglykämierisiko oder das Auftreten weiterer Endpunkte beeinflusst haben, wurde der zeitliche Verlauf dieser Ereignisse betrachtet. Für den Endpunkt Hypoglykämien lagen solche Daten für die Studie P024 nicht vor. Für die Endpunkte schwerwiegende kardiale Ereignisse, schwerwiegende zerebrale Ereignisse sowie für Todesfälle zeigen sich keine auffälligen Häufungen während der Titrationsphase von Glipizid (siehe Abbildung 11 bis Abbildung 13)

Bei der Interpretation der zeitlichen Verläufe ist zu berücksichtigen, dass nach Woche 52 nur noch 65 % der Patienten im Sitagliptin-Arm und 69 % der Patienten im Glipizid-Arm in der Studie waren. Nur 43 und 45 % der Patienten vollendeten die Studie bis Woche 104. Insgesamt lässt sich keine Korrespondenz zwischen dem zeitlichen Verlauf des Auftretens patientenrelevanter Ereignisse und der Blutzuckersenkung feststellen. Es bleibt jedoch unklar, ob die Aussagen zur Mortalität sowie der kardialen und zerebralen Morbidität auch für die Hypoglykämien gelten.

³ Im Gegensatz zur Studie P063 (Fragestellung A2) zeigte sich kein auffälliger Unterschied zwischen den Verläufen zum HbA1c-Wert und zur Nüchternplasmaglukose. Auf eine Darstellung des Verlaufs der Nüchternplasmaglukose wurde daher verzichtet.

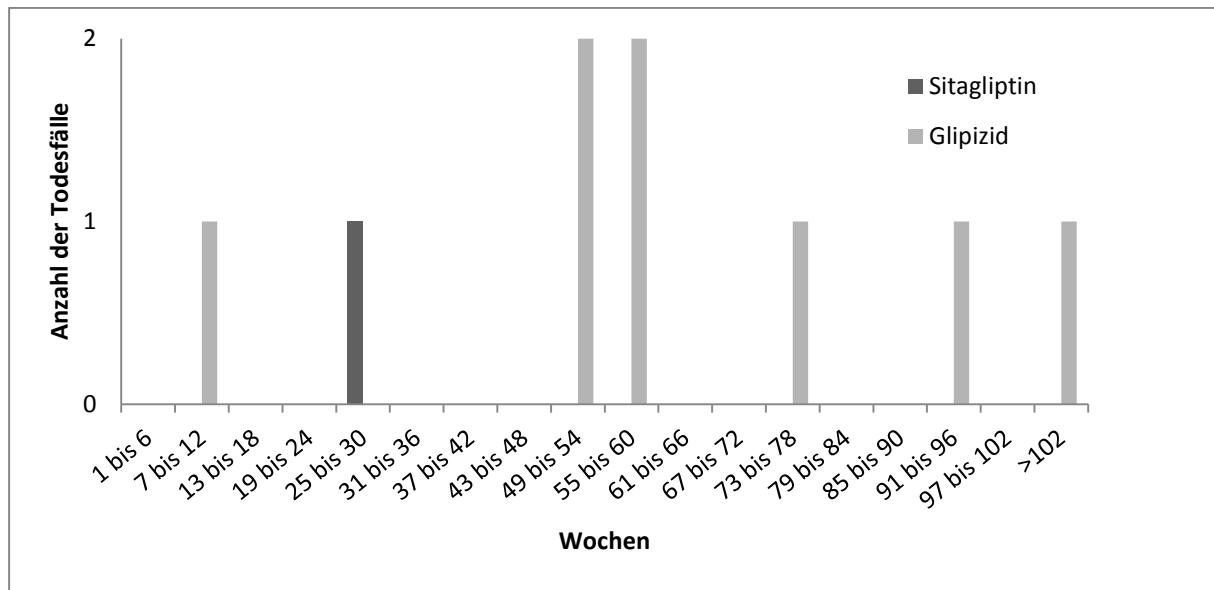
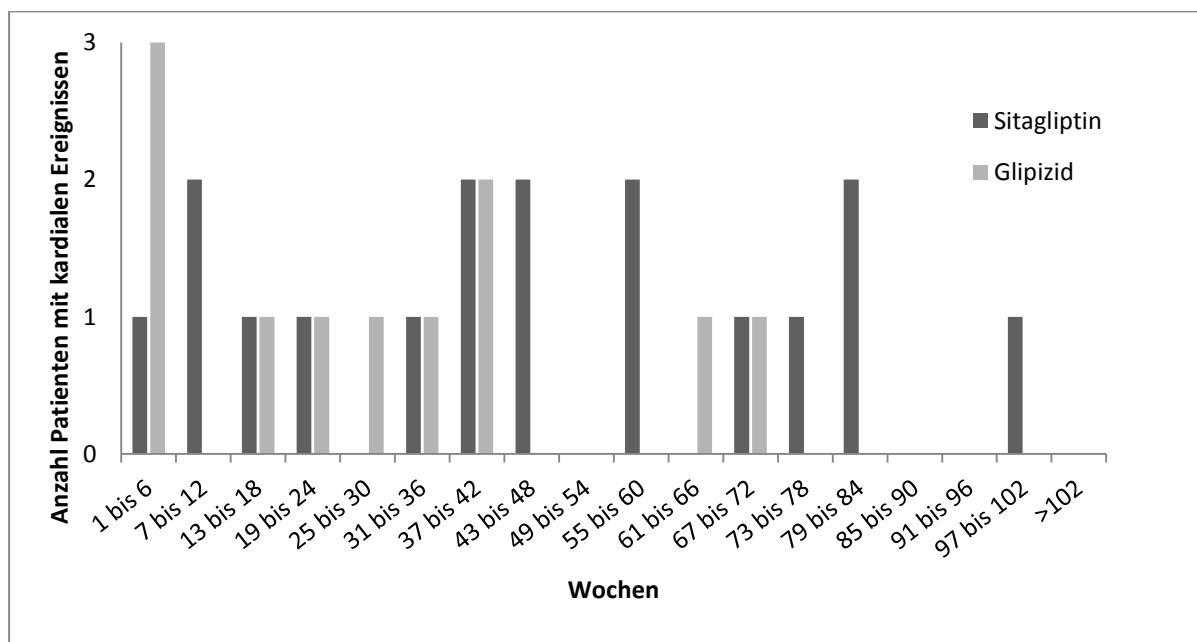
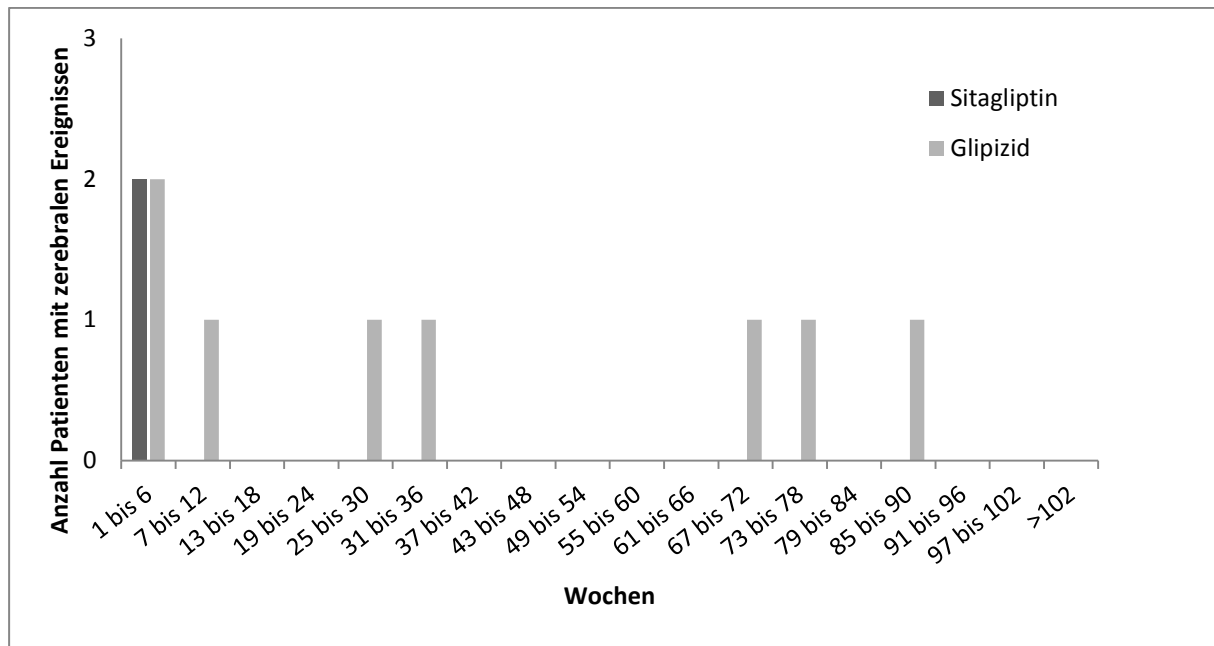


Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der Todesfälle (Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin).



Dargestellt sind die kardialen Ereignisse, operationalisiert als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der Systemorganklasse „Herzerkrankungen“ (gemäß MedDRA)

Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der kardialen Ereignisse (Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin).



Dargestellt sind die zerebralen Ereignisse, operationalisiert als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“ (gemäß MedDRA)

Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der zerebralen Ereignisse (Sitagliptin plus Metformin vs. Glimperid plus Metformin).

Konsequenzen für den Studieneinschluss und die Bewertung

Es gibt keine Hinweise, dass sich die unterschiedlichen Therapiestrategien in der Studie P024 erheblich ausgewirkt haben. Es ist zwar unklar, ob dies allein durch die weniger strikten Vorgaben zur Titration von Glipizid im Vergleich zu den genannten Studien mit Linagliptin oder Saxagliptin oder auch durch eine stärkere blutzuckersenkende Wirksamkeit von Sitagliptin gegenüber Linagliptin bzw. Saxagliptin begründet ist. Letztlich führt dies jedoch dazu, dass die Ergebnisse der Studie P024 interpretierbar sind und für die Nutzenbewertung von Sitagliptin herangezogen werden können.

Unsicherheiten zur Beleglage ergeben sich aus:

- den fehlenden Daten zum zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien,
- der Unklarheit, wie viele Patienten eine maximal tolerierbare Metformindosis erhielten ohne eine ausreichende Blutzuckersenkung zu erreichen.

Die beschriebenen Unsicherheiten führen zu einer Herabstufung der Ergebnissicherheit der Studie P024.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 32 zeigt die Charakteristika der der Patienten in der Studie P024.

Tabelle 32: Charakterisierung der Studienpopulationen (allgemeine Angaben) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Studie Merkmal Kategorie	Sitagliptin plus Metformin	Glipizid plus Metformin
P024		
N	588	584
Alter [Jahre]: MW (SD)	56,8 (9,3)	56,6 (9,8)
Geschlecht w / m [%]	42,9 / 57,1	38,7 / 61,3
Körpergewicht (kg): MW (SD)	89,5 (17,4)	89,7 (17,5)
BMI (kg/m ²): MW (SD)	31,2 (5,0)	31,3 (5,2)
Diabetesdauer [Jahre]: MW (SD)	6,5 (6,1) ^a	6,2 (5,4)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: MW (SD)	7,7 (0,9) ^b	7,6 (0,9) ^c
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: [n (%)]		
< 8,0	375 (64,0) ^b	381 (65,5) ^c
≥ 8,0 bis < 9,0	151 (25,8) ^b	141 (24,2) ^c
≥ 9,0	60 (10,2) ^b	60 (10,3) ^c
Tägl. Metformindosis [mg]: MW (SD)	k. A.	k. A.
Ethnische Gruppe [n (%)]		
Kaukasisch	432 (73,5)	434 (74,3)
Asiatisch	50 (8,5)	49 (8,4)
Schwarz / afroamerikanisch	41 (7,0)	35 (6,0)
andere	65 (11,1) ^d	66 (11,3) ^d
a: Ausgewertete Patienten: 587. b: Ausgewertete Patienten: 586. c: Ausgewertete Patienten: 582. d: Eigene Berechnung. BMI: Body Mass Index; HbA1c: Hämoglobin A1c; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl der randomisierten Patienten; n: Anzahl Patienten in Kategorie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus		

Zwischen den Behandlungsarmen bestehen keine maßgeblichen Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika. Der HbA1c-Wert zum Studienbeginn lag in beiden Armen im Mittel bei 7,7 % bzw. 7,6 %. Bei ca. 65 % der Patienten lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn unter 8 %. Bei wie vielen Patienten der HbA1c-Wert unter 7,5 % oder sogar unter 7 % lag, ist unklar. Für einen großen Teil der Patienten kann aber nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, die einer Therapieintensivierung bedurft hätte.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 33 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 33 Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid + Metformin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
P024	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4B, Abschnitte 4.3.1.2.1 und 4.3.1.2.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.9.3.5.1, und 2.9.3.5.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.3.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B2)

In die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination Sitagliptin plus Metformin wurden die bereits für die Fragestellung B1 betrachteten patientenrelevanten Endpunkte eingeschlossen. Diese sind in Abschnitt 2.4.2.3 dargestellt. Im genannten Abschnitt sind auch die Abweichungen vom Vorgehen des pU hinsichtlich der Endpunktbetrachtung beschrieben. Diese sind für die vorliegende Fragestellung identisch. Die Begründung für den Einschluss sowie Informationen zur Operationalisierung dieser Endpunkte sind Abschnitt 2.9.2.5.3 zu entnehmen.

Tabelle 34 zeigt, für welche Endpunkte der Studie P024 Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 34: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Studie	Endpunkte									
	Gesamtmortalität	Kardiale Morbidität	Zerebrale Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien	Pankreatitis	Nierenfunktionsstörungen	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse
P024	ja	ja ^a	ja ^a	- ^b	ja	ja	ja ^c	ja ^d	ja	ja
<p>a: Vom pU anhand eines kombinierten Endpunkts kardialer und zerebraler Ereignisse herangezogen. In der vorliegenden Bewertung über nicht tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der MedDRA SOC "Herzerkrankungen" bzw. "Erkrankungen des Nervensystems" operationalisiert.</p> <p>b: keine verwertbaren Daten</p> <p>c: Über den Preferred Term "Pancreatitis" gemäß MedDRA operationalisiert. Kein vordefinierter Endpunkt des pU.</p> <p>d: Über nicht tödliche schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der MedDRA SOC "Erkrankungen der Nieren und Harnwege" operationalisiert. Kein vordefinierter Endpunkt des pU.</p> <p>MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term gemäß MedDRA; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse gemäß MedDRA</p>										

Zwar lagen zu den meisten Endpunkten Daten vor, aufgrund der Studiengröße und -dauer sind die Ergebnisse insbesondere zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen jedoch nicht ausreichend.

Tabelle 35 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 35: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Studie	Studien-ebene	Endpunkte										
		Gesamtmortalität	Kardiale Morbidität	Zerebrale Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien	Pankreatitis	Nierenfunktionsstörungen	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	
P024	n	n	h ^a	h ^a	– ^b	h ^c	h ^c	h ^d	h ^a	n	n	
a: Näherungsweise post hoc Operationalisierung über MedDRA SOC b: Endpunkt wurde nicht erhoben c: Zeitlicher Verlauf der Hypoglykämien ist nicht dargestellt d: Näherungsweise post hoc Operationalisierung über MedDRA PT h: hoch; HbA1c: Hämoglobin A1c; ITT: Intention-To-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: niedrig; PT: MedDRA preferred term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse gemäß MedDRA												

Die Bestimmung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene weicht von der des pU wie folgt ab:

- Für die kardiale Morbidität, zerebrale Morbidität, Nierenfunktionsstörungen und Pankreatitis hat der pU kein Verzerrungspotenzial bestimmt, da er diese nicht als separate bzw. vordefinierte Endpunkte aufführt.
- Für symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl) und schwere Hypoglykämien hat der pU das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Für die vorliegende Bewertung wurde das Verzerrungspotenzial jedoch als hoch bewertet, da die Angaben zum zeitlichen Verlauf fehlen.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4B, Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.9.3.5.2 und 2.9.3.5.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 36 fasst die Ergebnisse zum Vergleich der Kombination Sitagliptin plus Metformin und Glipizid plus Metformin zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Tabellen enthalten ergänzend Ergebnisse zur Gesamtrate UE und zur Änderung des Körpergewichts.

Das Odds Ratio bietet bei geringen Ereigniszahlen eine gute Approximation des relativen Risikos. Daher wurde bei Ereignisraten von \leq 1 % (in mindestens einer Zelle) das Peto-OR statt des relativen Risikos als Effektmaß berechnet und zur Bewertung verwendet.

Die Endpunkte kardiale Morbidität, zerebrale Morbidität und Nierenfunktionsstörungen konnten aufgrund fehlender oder nicht geeigneter Daten in Modul 4B nur näherungsweise anhand der nicht tödlichen SUE der entsprechenden MedDRA-Systemorganklassen betrachtet werden. Der Endpunkt Pankreatitis wurde anhand des MedDRA-Preferred Terms „Pankreatitis“ bewertet.

Tabelle 36: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sitagliptin plus Metformin		Glipizid plus Metformin		Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR / Peto-OR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
P024^d					
Mortalität					
Gesamt mortalität	588	1 (0,2)	584	8 (1,4)	0,21 [0,06; 0,77]; 0,021
Morbidität					
Kardiale Morbidität ^e	588	15 (2,6)	584	11 (1,9)	1,35 [0,63; 2,92]; 0,553 ^f
Zerebrale Morbidität ^g	588	2 (0,3)	584	8 (1,4)	0,30 [0,09; 1,03]; 0,064 ^f
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			Nicht erhoben		
Nebenwirkungen					
Symptomatische Hypoklykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)					
nach Woche 52	588	4 (0,7)	584	44 (7,5)	0,17 [0,10; 0,31]; < 0,001
nach Woche 104	588	5 (0,9)	584	48 (8,2)	0,18 [0,10; 0,32]; < 0,001
Schwere Hypoglykämien					
nach Woche 52	588	1 (0,2)	584	7 (1,2)	0,22 [0,05; 0,88]; 0,038 ^f
nach Woche 104	588	1 (0,2)	584	9 (1,5)	0,20 [0,06; 0,69]; 0,011 ^f
HbA1c-Veränderung	Angaben zur Veränderung des HbA1c-Werts im Studienverlauf siehe Abbildung 10				
Pankreatitis	588	2 ⁱ (0,3 ^f)	584	0 (0)	7,35 [0,46; 117,67]; 0,500 ^f
Nierenfunktions- störung ^h	588	4 (0,7)	584	4 (0,7)	0,99 [0,25; 3,99]; > 0,999 ^f
Gesamtrate UE ^j	588	452 (76,9)	584	480 (82,2)	-
Gesamtrate SUE ^{j,k}	588	64 (10,9)	584	73 (12,5)	0,87 [0,64; 1,19]; 0,414 ^f
Therapieabbruch wegen UE ^k	588	23 (3,9)	584	29 (5,0)	0,79 [0,46; 1,35]; 0,398 ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 36: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin (Fortsetzung)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Sitagliptin plus Metformin			Glipizid plus Metformin			Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin Δ LSM ^m [95 %-KI]; p-Wert
	N ^l	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^l	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
Ergänzender Endpunkt							
Körpergewicht nach Woche 52	547 ⁿ	89,4 (16,9)	-1,3 (0,3)	534	89,5 (17,1)	1,2 (0,3)	-2,5 [-3,1; -2,0]; k. A.
Körpergewicht nach Woche 104			Im vorliegenden Bericht nicht dargestellt ^o				
<p>a: Alle Patienten wie behandelt. b: Angabe des Peto-OR bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle c: exakter Fisher-Test d: Falls nicht anders angegeben, werden die Ergebnisse nach 104 Wochen dargestellt e: Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzerkrankungen“, ohne Todesfälle f: Eigene Berechnung g: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, ohne Todesfälle h: Schwerwiegende renale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“, ohne Todesfälle i: Im Dossier wird von 2 Ereignissen gesprochen. Im Studienbericht werden ein Patient mit Pankreatitis und 1 Patient mit chronischer Pankreatitis aufgeführt. Es lässt sich aus diesen Angaben nicht nachvollziehen, ob es sich um 2 verschiedene Patienten handelt. j: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. In der Studie P024 lagen keine Hypoglykämien als SUE vor. 4 Patienten im Glipizid-Arm brachen die Therapie wegen Hypoglykämien ab. Bei Abzug dieser 4 Patienten nähern sich die Werte in den beiden Gruppen weiter an. k.: nicht tödliche SUE. l: Falls nicht anders angegeben LOCF-Auswertung der ITT Population. Umfasst alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline und mindestens ein weiterer Messwert vorliegen. m: adjustiert für Vorbehandlung und Baselinewerte n: Änderung Studienende sowie Differenz der Änderung zum Studienende wurden mittels einer ANCOVA geschätzt. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ergänzt. o: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % bzw. der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Behandlungsarmen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>ANCOVA: Kovarianzanalyse; ΔLSM: Differenz bestimmt nach der Methode der kleinsten Quadrate; HbA1c: Hämoglobin A1c; ITT: Intention-To-Treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse gemäß MedDRA; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>							

Mortalität

Gesamtmortalität

Die Behandlung mit Sitagliptin plus Metformin ergab im Vergleich zu Glipizid plus Metformin einen statistisch signifikanten Unterschied für die Gesamtmortalität zugunsten von Sitagliptin plus Metformin. Diese Einschätzung basiert auf insgesamt wenigen in der Studie beobachteten Ereignissen. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin für die Gesamtmortalität.

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab. Der pU leitet aus der gemeinsamen Betrachtung der Studien P803 (Vergleich zu Glimepirid plus Metformin) und P024 (Vergleich zu Glipizid plus Metformin) einen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt ab.

Morbidität

Kardiale Morbidität

Unter Sitagliptin plus Metformin traten 15 und unter Glipizid plus Metformin 11 kardiale Ereignisse auf, der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin ist für die kardiale Morbidität nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab. Der pU zieht einen kombinierten Endpunkt aus kardialen und zerebralen Ereignissen heran und leitet für diesen aus der gemeinsamen Betrachtung der Studien P803 (Vergleich zu Glimepirid plus Metformin) und P024 (Vergleich zu Glipizid plus Metformin) einen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt ab.

Zerebrale Morbidität

Unter Sitagliptin traten 2 und unter Glipizid 8 zerebrale Ereignisse auf. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Ein Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin ist für die kardiale Morbidität nicht belegt.

Dies weicht vom pU ab, der diesen Endpunkt nicht separat in seine Nutzenbewertung eingeschlossen hat.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie P024 wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl)

Unter Sitagliptin plus Metformin traten weniger symptomatische Hypoglykämien (bestätigt durch eine Blutzuckermessung mit einem Wert \leq 50 mg/dl) als unter Glipizid auf. Das

Ergebnis war statistisch signifikant. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin für die symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl).

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab. Der pU leitet für diesen Endpunkt aus der gemeinsamen Betrachtung der Studien P803 (Vergleich zu Glimperid plus Metformin) und P024 (Vergleich zu Glipizid plus Metformin) einen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt ab.

Schwere Hypoglykämien

Unter Sitagliptin plus Metformin trat 1, unter Glipizid traten 9 schwere Hypoglykämien auf. Der Unterschied war statistisch signifikant. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin für die schweren Hypoglykämien.

Der pU leitet für diesen Endpunkt aus der gemeinsamen Betrachtung der Studien P803 (Vergleich zu Glimperid plus Metformin) und P024 (Vergleich zu Glipizid plus Metformin) einen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt ab.

Gesamtrate SUE

Die Behandlung mit Sitagliptin plus Metformin ergab im Vergleich zu Glipizid plus Metformin keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Gesamtrate der SUE. Ein größerer oder geringerer Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin ist für die Gesamtrate der SUE nicht belegt.

Diese Einschätzung stimmt mit derjenigen des pU überein, der ebenfalls keinen Zusatznutzen für die Gesamtrate der SUE ableitet.

Therapieabbrüche wegen UE

Die Behandlung mit Sitagliptin plus Metformin ergab im Vergleich zu Glipizid plus Metformin keinen statistisch signifikanten Unterschied für die Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten. Ein größerer oder geringerer Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin ist für Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten, nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab, der „aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte“ in den beiden Studien „keine Einstufung der Beleglage“ vornimmt.

Pankreatitis und Nierenfunktionsstörungen

Unter Sitagliptin traten 2 Fälle von Pankreatitis auf, unter Glipizid keiner. Nierenfunktionsstörungen traten unter beiden Therapien bei 4 Patienten auf. Ein größerer oder geringerer Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin ist für Pankreatitis und Nierenfunktionsstörungen nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab, der diese Endpunkte nicht eingeschlossen hat.

Subgruppen

In die Nutzenbewertung gingen Subgruppenanalysen nach den potenziellen Effektmodifikatoren Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre⁴) und Geschlecht (männlich vs. weiblich) ein. Die vom pU vorgelegte Subgruppenanalyse der Hypoglykämien nach Vorbehandlung wurden nicht berücksichtigt, da sie nur auf der adjustierten ereignisbasierten (c-log-log-Regression) und nicht auf der patientenbasierten Auswertung beruht (siehe Abschnitt 2.9.2.5.3).

In Tabelle 37 sind die Subgruppenanalysen dargestellt, für die sich ein Beleg oder ein Hinweis auf eine Interaktion ergibt. Die Subgruppenanalyse der Mortalität ist dargestellt, da sich alle Todesfälle in der Subgruppe der Männer ereigneten.

Tabelle 37: Subgruppen: Endpunkte nach Geschlecht und Alter, RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Sitagliptin plus Metformin		Glipizid plus Metformin		Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR / Peto-OR ^b [95 %-KI]	p- Wert ^c
P024						
Gesamtmortalität						
Geschlecht						
Männer	336	1 (0,3)	358	8 (2,2)	0,22 [0,06; 0,82]	0,024
Frauen	252	0 (0)	226	0 (0)	n. b.	n. b.
					Interaktion:	n. b.
Kardiale Ereignisse^d						
Geschlecht						
Männer	336	14 (4,2)	358	7 (2,0)	2,13 [0,87; 5,22]	0,095
Frauen	252	1 (0,4)	226	4 (1,8)	0,27 [0,05; 1,55]	0,154
					Interaktion:	0,061 ^e 0,038 ^f
a: Alle Patienten wie behandelt (APaT-Population: All patients as treated). b: Angabe des Peto-Odds Ratio statt Relatives Risiko bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle. c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [11]). d: Daten aus den Patienten Listings nach Preferred Term. e: Berechnung basierend auf RR. f: Berechnung basierend auf Peto-OR. HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; Peto-OR: Peto Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.						

⁴ Es gibt keine Angaben dazu, ob die Kategorien prädefiniert waren. Sie entsprechen jedoch denen der Studien P063 und P803.

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

Für den Endpunkt der kardialen Ereignisse ergab sich in der Studie P024 für den Effektmodifikator Geschlecht ein Hinweis auf eine Interaktion (auf Grundlage des Peto-OR). Weder für die Frauen noch für die Männer traten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf. Daher werden keine unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen für Männer und Frauen abgeleitet.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.9.3.5.2 und 2.9.3.5.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4.3.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B2)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in Anhang A der Nutzenbewertung A11-02 erläutert [12].

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.

2.4.3.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.3.3 präsentierte Datenlage ergab einen Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Subgruppe der Männer und jeweils einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für die Endpunkte symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) und schwere Hypoglykämien für die Gesamtpopulation. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 38). Da keine Hinweise auf eine systematische Verzerrung der Ergebnisse nach 104 Wochen Behandlungsdauer vorliegen, werden diese Einschätzungen ausschließlich auf der Grundlage der 104-Wochen-Daten vorgenommen.

Tabelle 38: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Endpunktkategorie Endpunkt	Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin Patienten (%) mit Ereignis Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamt mortalität	1 (0,2) vs. 8 (1,4) Peto OR: 0,21 [0,06; 0,77] p = 0,021 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	
Männer	1 (0,3) vs. 8 (2,2) Peto OR: 0,22 [0,06; 0,82] p = 0,024 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Überlebensdauer KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Frauen	0 (0) vs. 0 (0) Nicht berechnet	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Kardiale Morbidität	15 (2,6) vs. 11 (1,9) RR: 1,35 [0,63; 2,92] p = 0,553	Zusatznutzen nicht belegt
Zerebrale Morbidität	2 (0,3) vs. 8 (1,4) Peto OR: 0,30 [0,09; 1,03] p = 0,064	Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Es liegen keine Daten vor.	Zusatznutzen nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 38: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin	Ableitung des Ausmaßes^b
	Patienten (%) mit Ereignis Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	
Nebenwirkungen		
Gesamtrate der SUE	64 (10,9) vs. 73 (12,5) RR: 0,87 [0,64; 1,19] p = 0,414	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten	23 (3,9) vs. 29 (5,0) RR: 0,78 [0,45; 1,36] p = 0,398	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) nach Woche 104	5 (0,9) vs. 48 (8,2) Peto OR: 0,18 [0,10; 0,32] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Schwere Hypoglykämien nach Woche 104	1 (0,2) vs. 9 (1,5) Peto OR: 0,20 [0,06; 0,69] p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75 und Risiko < 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Nierenfunktionsstörung	4 (0,7) vs. 4 (0,7) Peto OR: 0,99 [0,25; 3,99] p > 0,999	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
Pankreatitis	2 (0,3) vs. 0 (0) Peto OR: 7,35 [0,46; 117,67] p = 0,500	größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀)</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.4.3.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 39 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 39: 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 für Männer – Ausmaß: erheblich (Gesamtmortalität)	—
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: symptomatische Hypoglykämien)	
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: schwere Hypoglykämien)	
Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine ausreichenden Daten vor.	

Auf der Grundlage der verfügbaren bzw. verwertbaren Ergebnisse verbleiben in der Gesamtschau auf Endpunktebene nur positive Effekte. Diese bestehen in einem Anhaltspunkt für einen 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 eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird.

Zusammenfassend gibt es für Männer einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und für Frauen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (höchstens beträchtlich) von Sitagliptin gegenüber Glipizid in der Kombination mit Metformin. Dieser Zusatznutzen ist jeweils auf Patienten beschränkt, bei denen eine normnahe

Blutzuckereinstellung angestrebt wird. Für Patienten, bei denen ein solches Therapieziel nicht angestrebt wird, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin.

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.

2.4.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien

P024

1. 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.
2. Merck. An investigational drug study in patients with type 2 diabetes mellitus: full text view [online]. In: *Clinicaltrials.gov*. 07.04.2010 [Zugriff: 13.06.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00094770>.
3. 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 HbA1c value. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(8): 1281-1287.
4. 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 mellitus with inadequate glycemic control on metformin monotherapy: study P024; supplemental statistical data analysis plan [unveröffentlicht]. 2006.
5. Merck. A multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of the addition of MK-0431 compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on metformin monotherapy: study P024V1; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.
6. 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.
7. 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.

2.5 Fragestellung C: Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff (bis zum 01.02.2013 abgeschlossene Studien).
- bibliografische Literaturrecherche zu Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff (letzte Suche am 25.02.2013 – Stichtag 01.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff (letzte Suche am 01.02.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zu Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (letzte Suche am 26.09.2012)
- Recherche in Studienregistern zu Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (letzte Suche am 26.09.2012)

Eigene Recherchen:

- bibliografische Literaturrecherche zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 19.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 21.03.2013)

Der pU identifiziert keine direkt vergleichenden Studien oder Studien für einen indirekten Vergleich zu Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Er beansprucht für diese Indikation keinen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4C, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.9.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)

Für die Fragestellung Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid], ggf. Therapie nur mit Humaninsulin). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dieses Ergebnis entspricht dem Ergebnis des pU.

2.6 Fragestellung D: Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung D)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (bis zum 01.02.2013 abgeschlossene Studien).
- bibliografische Literaturrecherche zu Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (letzte Suche am 25.02.2013 – Stichtag 01.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (letzte Suche am 01.02.2013)
- bibliografische Literaturrecherche zu Humaninsulin plus ggf. Metformin (letzte Suche am 26.09.2012)
- Recherche in Studienregistern zu Humaninsulin plus ggf. Metformin (letzte Suche am 26.09.2012)

Eigene Recherchen:

- bibliografische Literaturrecherche zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 19.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 21.03.2013)

Der pU identifiziert keine direkt vergleichenden Studien oder Studien für einen indirekten Vergleich zu Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Er beansprucht für diese Indikation keinen Zusatznutzen.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befindet sich in Modul 4D, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.9.5 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung D)

Für die Fragestellung der Kombination von Sitagliptin mit Metformin und Sulfonylharnstoff liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht belegt.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung D)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin in der Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Humaninsulin plus Metformin; Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist.). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dieses Ergebnis entspricht dem Ergebnis des pU.

2.7 Fragestellung E: Kombination Sitagliptin plus Insulin

2.7.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung E)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sitagliptin plus Insulin (bis zum 01.02.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Sitagliptin plus Insulin (letzte Suche am 25.02.2013 – Stichtag 01.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Sitagliptin plus Insulin (letzte Suche am 01.02.2013)

Eigene Recherche:

- bibliografische Literaturrecherche zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 19.03.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche am 21.03.2013)

Durch die eigenen Recherchen wurden keine zusätzlichen Studien identifiziert.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4E, Abschnitte 4.2.2. sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.6.2 sowie 2.9.6.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit Insulin zu treffen. Dies wird nachfolgend begründet.

Der pU schließt eine direkt vergleichende Studie in die Bewertung ein. Diese wird in Tabelle 40 und Tabelle 41 charakterisiert.

Tabelle 40: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin plus Insulin (plus Metformin) vs. Humaninsulin (plus Metformin)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Population	
			Art der Vorbehandlung	Kriterien für eine unzureichende Blutzuckereinstellung
Hong 2012	RCT parallel aktiv kontrolliert monozentrisch offen	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening-Phase: 4 Wochen ▪ Behandlung: 24 Wochen 	Insulinbehandlung mindestens 3 Monate, dabei Dosierung ≥ 10 Einheiten/ Tag für ≥ 4 Wochen vor Studieneinschluss	HbA1c 7,5–11,0 %
HbA1c: Hämoglobin A1c; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 41: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin plus Insulin (plus Metformin) vs. Humaninsulin (plus Metformin)

Studie	Sitagliptin plus Insulin (plus Metformin) Anzahl Patienten	Humaninsulin (plus Metformin) Anzahl Patienten
Hong 2012	Insulin plus Sitagliptin (100 mg/Tag) ^a N = 70 Die Insulin-Dosis wurde nicht verändert.	Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung) ^a N = 70 Die Patienten wurden angewiesen, die Insulindosis im Verlauf der Studie in Schritten von $\geq 10\%$ (zu einem beliebigen Zeitpunkt und erneut zur Studienvsiste nach 12 Wochen) zu erhöhen, falls der HbA1c nicht innerhalb des Zielwertes ($\leq 7,0\%$) war. Die Patienten konnten zusätzlich die Insulindosis in Schritten von 2 Einheiten/Woche anpassen, in Abhängigkeit vom gemessenen Blutzucker. Die Patienten sollten dieselbe Formulierung des Insulins und nach Möglichkeit dasselbe Therapieregime während der ganzen Studie verwenden.
	Begleitbehandlung^b	
	Sitagliptin plus Insulin plus OAD; (n = 61) Anzahl Patienten (%)	Insulinintensivierung plus OAD; (n = 63) Anzahl Patienten (%)
	Sulfonylharnstoffe	15 (24,6)
	Glinide	8 (13,1)
	Metformin	28 (45,9)
	Glitazone	4 (6,6)
	α -Glukosidase Inhibitoren	19 (31,1)
<p>a: Die Dosis oraler antihyperglykämischer Medikamente wurde im Verlauf der Studie nicht verändert. Die Prüferärzte konnten die Insulindosis eines Patienten gemäß ihrer klinischen Beurteilung ausschließlich beim Auftreten von schweren oder sich wiederholenden hypoglykämischen Ereignissen reduzieren.</p> <p>b: Ein Patient konnte mehrere Begleitbehandlungen erhalten.</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Bei Hong 2012 handelt es sich um eine explorative, randomisierte, offene Studie mit einer 24-wöchigen Behandlungsdauer. Eingeschlossen waren Patienten im Alter von 30 bis 70 Jahren, die seit mindestens 3 Monaten eine Insulintherapie erhalten hatten. Diese musste seit mindestens 4 Wochen in einer Dosis von mindestens 10 Einheiten/Tag gegeben worden sein. Zusätzlich wurden die Patienten mit verschiedenen OAD behandelt. Ziel der Studie war es die Wirksamkeit und Sicherheit einer zusätzlichen Gabe von Sitagliptin im Vergleich zu einer Insulindosissteigerung auf Grundlage einer bestehenden Insulintherapie (und zusätzlicher oraler antidiabetischer Therapie) zu untersuchen.

Die Studie Hong 2012 ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da die eingeschlossenen Patienten nicht der Zielpopulation entsprechen. Sitagliptin ist in der

Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin zugelassen. Eine Zulassung für eine Kombination mit anderen oralen Antidiabetika besteht bei einer Insulintherapie nicht. In beiden Behandlungsarmen haben die Patienten neben Metformin jedoch auch in erheblichem Umfang andere orale Antidiabetika erhalten (siehe Tabelle 41). Die weiteren in der Studie verwendeten oralen Antidiabetika waren α -Glucosidasehemmer, Sulfonylharnstoffe, Glinide und Glitazone. Den vorliegenden Informationen kann nicht entnommen werden, wie groß der Anteil der zulassungskonform behandelten Patienten war (keine orale Begleitmedikation oder Monotherapie mit Metformin) und es liegen auch keine Ergebnisse für eine zulassungskonforme Teilpopulation vor.

Unabhängig davon lässt sich aus den vorliegenden Informationen nicht ableiten, dass die Patienten in der Vergleichsgruppe alle Möglichkeiten einer Therapieoptimierung hatten. Gemäß den Angaben sollte allein die Dosis angepasst werden und die Patienten dieselbe Formulierung des Insulins und nach Möglichkeit dasselbe Therapieregime während der ganzen Studie verwenden. Entsprechend könnten aus dieser Studie auch nur Aussagen speziell gegenüber einer Insulindosissteigerung und nicht gegenüber anderen Möglichkeiten der Insulinoptimierung getroffen werden.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen befinden sich in Modul 4E, Abschnitte 4.3.1.2 und Anhang 4-F des Dossiers sowie in Abschnitt 2.9.6.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.7.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung E)

Für die Fragestellung Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nicht belegt.

2.7.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung E)

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Humaninsulin plus Metformin; bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist). Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt. Dieses Ergebnis weicht vom Ergebnis des pU ab. Dieser leitet für Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung) ab.

Insgesamt gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin). Damit gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

2.8 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Für die verschiedenen Indikationen von Sitagliptin ergibt sich im Vergleich zu den relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapien bzw. gegenüber Glipizid / Glipizid plus Metformin folgender Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 42: 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 [19]. Langzeitdaten zu Sitagliptin sollen frühestens 2015 vorliegen [20].

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in den Modulen 4A-E, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in den Abschnitten 2.9.2.9 und 2.9.3.9 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.9 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.9.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

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

Das Dossier bearbeitet 5 Fragestellungen zum Nachweis des Zusatznutzens, die der pU gemäß den zugelassenen Indikationen wie folgt aufteilt:

- Sitagliptin-Monotherapie (Fragestellung A)
- Kombination Sitagliptin plus Metformin (Fragestellung B)
- Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung C)
- Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (Fragestellung D)
- Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) (Fragestellung E)

Nachfolgend werden die Angaben im Dossier zu den 5 Fragestellungen separat kommentiert, und zwar in den Abschnitten 2.9.2 (Fragestellung A) 2.9.3 (Fragestellung B) 2.9.4 (Fragestellung C) 2.9.5 (Fragestellung D) und 2.9.6 (Fragestellung E).

2.9.2 Kommentare zur Fragestellung A (Sitagliptin-Monotherapie)

2.9.2.1 Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung A bezieht sich auf die Anwendung von Sitagliptin in der Monotherapie bei erwachsenen Patienten zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) zu folgen. Dabei ergänzt er, dass auch der Sulfonylharnstoff Glipizid in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden muss. In Abschnitt 4.2.2 (Modul 4A) legt der pU jedoch Sulfonylharnstoff ohne jegliche Beschränkung auf bestimmte Sulfonylharnstoffe als Einschlusskriterium fest. Er trifft lediglich für Glipizid, nicht aber für weitere Sulfonylharnstoffe, Aussagen dazu, inwieweit die weiteren Sulfonylharnstoffe aus seiner Sicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind. Der pU leitet den Zusatznutzen von Sitagliptin insgesamt gegenüber Sulfonylharnstoffen ab.

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

Darüber hinaus beschreibt der pU, dass die Sulfonylharnstoffe Glimepirid und Glibenclamid für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht zugelassen sind und daher für diese Patienten eine konventionelle Insulintherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen sei. Der pU gibt an, daher bei der Bestimmung der Therapiekosten (Modul 3A, Abschnitt 3.3) auch die Kosten für die konventionelle Insulintherapie zu berücksichtigen, führt jedoch keine Nutzenbewertung gegen diese Therapie durch. Die Angaben des pU werden daher nicht weiter kommentiert.

2.9.2.2 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Sitagliptin als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nachzuweisen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. Die Bewertung soll im Vergleich

zu einem Sulfonylharnstoff hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte erfolgen. Der pU nimmt die Bewertung auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit einer Minstdauer von 24 Wochen für den direkten und 16 Wochen für den indirekten Vergleich vor.

Population

Der pU gibt an, Studien mit der für Sitagliptin zugelassenen Zielpopulation einzuschließen. In der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien definiert er diese als erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken, erwähnt das Kriterium „für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist“ jedoch nicht. Für die einzuschließenden Studien ist zu prüfen, ob Aussagen zum Zusatznutzen für die zulassungskonform behandelte Patientenpopulation getroffen werden können.

Vergleichstherapie

Der pU benennt Sulfonylharnstoff – ohne weitere Einschränkung – als Vergleichstherapie. Die Einschränkung des G-BA auf die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid lässt der pU unberücksichtigt. Entsprechend seiner Fragestellung schließt der pU für den direkten Vergleich Studien mit verschiedenen Sulfonylharnstoffen ein und wertet diese metaanalytisch aus. Die weitere Kommentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Abschnitt 2.9.2.1. Auch für den indirekten Vergleich, den der pU in Abschnitt 4.3.2 des Dossiers zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse der direktvergleichenden Studien durchführt, schließt der pU Studien gegenüber Sulfonylharnstoffen (ohne Einschränkung) ein.

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

In Abschnitt 4.3.2 des Dossiers legt der pU außerdem Unterlagen für einen indirekten Vergleich vor. Er beschreibt, dass er die Robustheit der Ergebnisse gegenüber den Sulfonylharnstoffen untersuchen möchte. Im indirekten Vergleich selbst beschränkt er sich jedoch auf einen Vergleich gegenüber Glimepirid und Glibenclamid, der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, ohne dies weiter zu kommentieren.

Studiendauer:

Der pU legt in den Einschlusskriterien eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen fest. Abweichend hiervon legt er für Studien, die für einen indirekten Vergleich herangezogen werden, eine Studiendauer von mindestens 16 Wochen fest (Abschnitt 4.3.2.1.1 des Dossiers, Einschlusskriterium E6). Er begründet dies damit, dass die EMA in ihrer Leitlinie [21] für placebokontrollierte Studien eine Maximalstudiendauer von 24 Wochen empfehle, so dass bei der Festlegung einer Studiendauer von mindestens 24 Wochen, der Studienpool zu stark

eingeschränkt werde. Der pU gibt jedoch an, in Sensitivitätsanalysen die Robustheit der Ergebnisse für Studien ≥ 24 Wochen zu prüfen.

Die Mindeststudiendauer von 24 Wochen ist notwendig, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können. Dies entspricht der von der EMA empfohlenen Mindeststudiendauer für konfirmatorische Studien von 6 Monaten für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus [21], wobei eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate wünschenswert ist, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen. Auch für indirekte Vergleiche ist eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen erforderlich.

Endpunkte

Mit Ausnahme des Endpunktes Veränderung des Körpergewichts sind die vom pU in seiner Fragestellung (Modul 4A Abschnitt 4.2.2) genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Zur Einschätzung dieses Endpunkts siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) [14].

Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte unter Einbeziehung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität ist Abschnitt 2.9.2.5.3 zu entnehmen.

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Vorgehen:

- Es werden nur Studien berücksichtigt, die der Zulassung folgen und berücksichtigen, dass diese neben weiteren Kriterien für Patienten besteht, die eine nachgewiesene Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegenüber Metformin haben.
- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin wird die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) herangezogen. Im Auftrag des G-BA wird zusätzlich der Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid bewertet.
- Es werden nur Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen eingeschlossen.

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

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

Verzerrungsaspekte

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

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt, dass basierend auf dem Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten in Anhang 4-G des Dossiers alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen extrahiert wurden. Daran anschließend sei die Bewertung des Verzerrungspotenzials separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt durch einen Reviewer erfolgt. Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene fehlen.

In Anhang 4-G des Dossiers liegen die Bewertungen des pU zum Verzerrungspotenzial auf Grundlage der in der Dossiervorlage vorgegebenen Bewertungsbögen vor. Darin befinden sich die Verzerrungspotenzialbewertungen des pU sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene. Es ergeben sich daher keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studiendesign

Die Angaben des pU zum Studiendesign befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.5.1) des Dossiers.

Der pU gibt an, die eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements dazustellen (Items 2b bis 14). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers.

Der pU gibt in Abschnitt 4.2.5.2 des Dossiers an, dass sich die Ergebnisse der Nutzenbewertung auf erwachsene Männer und Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 beziehen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. Die Unvollständigkeit der Fragestellung des pU wurde in Abschnitt 2.9.2 kommentiert.

Bei der Darstellung der Charakteristika der Studienpopulation in Abschnitt 4.3.1.2.1 (Tabelle 4-8 und 4-9, Modul 4A) stellt der pU neben den Kriterien Alter und Geschlecht zusätzlich das Körpergewicht, den BMI, die Diabetesdauer, den HbA1c-Ausgangswert und die Anamnese kardiovaskulärer Erkrankungen als Patientencharakteristika dar.

Insgesamt ist die Darstellung des pU ausreichend für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs.

Endpunkte

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.2 und in Abschnitt 4.2.5.2 des Moduls 4A des Dossiers.

Der pU führt in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.5.2 des Dossiers folgende patientenrelevante Endpunkte an:

- Gesamtmortalität
- Schwere kardiovaskuläre Ereignisse
- Symptomatische Hypoglykämien (einschließlich schwerer Hypoglykämien)
- Veränderung des Körpergewichts
- Sonstige unerwünschte Ereignisse
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination Sitagliptin plus Metformin relevanten einzelnen Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität und wird in Abschnitt 2.9.2.5.3 dargestellt.

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

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da in den beiden Fragestellung A1 keine und in A2 nur 1 Studie herangezogen wird, sind die im Dossier präsentierten Meta-Analysen für die Nutzenbewertung nicht relevant. Die vom pU dargestellte Methodik zur Durchführung von Meta-Analysen wird daher nicht weiter kommentiert.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Abschnitt 4.2.5.4 an, dass zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse durchgeführt werden sollen. Gründe für die Beschränkung auf diesen Faktor fehlen. Der pU hat für die direkt vergleichenden Studien keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Der pU führt eine Sensitivitätsanalyse zur Studiendauer für den indirekten Vergleich durch. Der indirekte Vergleich ist für die Bewertung nicht relevant. Daher wird die Methodik der Durchführung von Sensitivitätsanalysen nicht weiter kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Der pU gibt an, Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht durchzuführen, ohne darzustellen, welche Altersgruppen er untersucht. Die Nichtdurchführung von Subgruppenanalysen nach dem Krankheitsstadium wird damit begründet, dass in diesem Dossier nur Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senkt, betrachtet werden. Die vorliegende Bewertung zieht Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht heran.

Der Ausgangswert des HbA1c-Wertes zu Studienbeginn kann die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hypoglykämien erhöhen, d.h. Patienten mit niedrigem Ausgangswert können eine höhere Wahrscheinlichkeit für Hypoglykämien haben. Daher wären Subgruppenanalysen basierend auf den HbA1c-Ausgangswert für die Bewertung sinnvoll gewesen.

Die vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen beruhen auf der gemeinsamen Betrachtung der 4 vom pU eingeschlossenen Studien zur Sitagliptin-Monotherapie (Studien P010, P063 und P073 gegenüber Glipizid; Studie P251 gegenüber Glimепirid). Im vorliegenden Bericht wird die Bewertung der Sitagliptin-Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und gegenüber Glipizid als 2 separate Fragestellungen betrachtet (siehe Abschnitt 2.2, 2.3.2 und 2.3.3). Da in die vorliegende Bewertung lediglich 1 Studie eingeschlossen wurde (Teilpopulation der Studie P063 zum Vergleich von Sitagliptin mit Glipizid), werden die Subgruppenanalysen ausschließlich für diese Studie berechnet. Für die vom pU nicht dargestellten Endpunkte werden soweit möglich ebenfalls Subgruppenanalysen durchgeführt.

Indirekte Vergleiche

Die im Dossier präsentierten indirekten Vergleiche sind für die Nutzenbewertung nicht relevant (siehe Anhang A). Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

2.9.2.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.2.4.1 Informationsbeschaffung

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

Studien zum direkten Vergleich

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste für die Monotherapie mit Sitagliptin 1 direkt vergleichende Studie (P251) gegenüber Glimепirid und 3 direkt vergleichende Studien (P010, P063 und P073) gegenüber Glipizid. Es ergibt sich kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche

Zur Identifizierung von relevanten Studien zur Monotherapie mit Sitagliptin war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese wurde vom pU auch durchgeführt.

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel.

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in EMBASE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU hat die Suche eingeschränkt, indem teilweise die Freitextbegriffe nur im Titel gesucht und das Schlagwort zum Wirkstoff zusätzlich mit einem Subheading versehen wurden.

Außerdem verwendet der pU in der Suchstrategie– anders als von ihm in Modul 4A, Abschnitt 4.2.3.2 angegeben – eine eigene Übersetzung des Studienfilters in EMBASE (DIMDI) (Modul 4, Anhang 4-A, Seite 228, Suchzeile 7), obwohl das DIMDI selbst eine andere Übersetzung vorschlägt. Die vom DIMDI [22] vorgeschlagene Anpassung an die Suchfunktionalität ihrer Oberfläche ergibt mit der Suchstrategie des pU ca. 200 zusätzliche Treffer.

Studienregister

Die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) wurde vom pU durchgeführt. Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergaben sich keine Mängel.

Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Mängel in bibliografischen Datenbanken haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich unvollständig ist.

Aufgrund der Bestandsmarkt看wertung der Gliptine wurde im Vorfeld eine systematische Literaturrecherche zu allen zugelassenen Gliptinen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern durch das Institut durchgeführt. Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde ein Abgleich mit den Ergebnissen dieser systematischen Literaturrecherche durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zur Monotherapie mit Sitagliptin identifiziert.

Studien zu indirekten Vergleichen

Obwohl direkt vergleichende Studien zur Monotherapie mit Sitagliptin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlagen, wurde durch den pU eine separate Recherche zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich als Bestätigung des direkten Vergleichs durchgeführt.

Studienliste des pU für den indirekten Vergleich

Der pU benennt zusätzlich 6 Studien für einen indirekten Vergleich von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff mit Placebo als Brückenkomparator. Es ergibt sich aus den vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Studien zum zu bewertenden Arzneimittel***Bibliografische Literaturrecherche und Studienregister***

Der pU hat eine gemeinsame Suche zur Monotherapie mit Sitagliptin für den direkten und den indirekten Vergleich durchgeführt. Die identifizierten Mängel werden deshalb nicht noch einmal aufgeführt.

Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie***Bibliografische Literaturrecherche***

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel.

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in EMBASE sowie der Cochrane Library in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU hat für die Suche in der Cochrane Library einen Filter verwendet. Dies ist nicht sinnvoll, da eine Bewertung der Referenzen bereits stattgefunden hat.

Außerdem verwendet der pU – anders als in Modul 4, Abschnitt 4.2.3.2 angegeben – eine eigene Übersetzung des Studienfilters in EMBASE (Ovid) (Modul 4, Anhang 4-A, Seite 231, Suchzeilen 24-30). Hier wäre es richtig gewesen, „placebo“ im .mp -Feld anstatt nur im Titel- und Abstractfeld zu suchen. Zudem hätte der pU laut den Angaben in Wong 2006 [23] „random*“ anstatt von „randomized“ verwenden müssen.

Studienregister

Die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern zu indirekten Vergleichen wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel: Die verwendete Suchsyntax im ICTRP Search Portal ist sehr umfangreich. Die Erfahrungen zeigen, dass das Studienregister bei solch komplexen Suchanfragen Fehler produziert und nicht mehr zuverlässig arbeitet. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU war nicht möglich, da diese wiederholt eine Fehlermeldung produzierte. Somit ist nicht klar, ob die Suchstrategie fähig war, alle relevanten Studien zu finden.

Zusammenfassung

Die oben beschriebenen Mängel in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den indirekten Vergleich unvollständig ist.

Auf eine Vollständigkeitsprüfung wurde dennoch verzichtet, da die eingeschlossenen Studien nicht für einen indirekten Vergleich geeignet sind.

2.9.2.4.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.6 sowie Anhänge 4-D und 4-E) des Dossiers.

Abweichend vom pU wurden in der Bewertung 2 Fragestellungen (A1 und A2) bearbeitet: A1 ist ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glimepirid, Glibenclamid] und A2 ein Vergleich gegenüber Glipizid (siehe Abschnitt 2.2). Abweichend vom pU ist für die Fragestellung A1 keine der vorgelegten Studien relevant und für die Fragestellung A2 eine Teilpopulation der Studie P063 (Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung).

2.9.2.5 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.9.2.5.1 Studiendesign und Population

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

Der pU legt keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber Glipizid ist lediglich eine Teilpopulation der vom pU eingeschlossenen Studie P063 relevant. Detaillierte Angaben zum Design dieser Studie sind Abschnitt 2.3.3.1.2 zu entnehmen. Angaben zu den Patientencharakteristika der interessierenden Teilpopulation der Studie lagen nicht vor und sind in Abschnitt 2.3.3.1.2 daher für die Gesamtpopulation der Studie dargestellt.

Das Studiendesign und die Studienpopulation der vom pU eingeschlossenen –aber zur Beantwortung der beiden vorliegenden Fragestellungen des Berichts nicht geeigneten Studien - (des direkten Vergleichs: P251, P010, P073 und indirekten Vergleichs) werden in Anhang A unter Angabe der Ausschlussgründe erläutert.

2.9.2.5.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingeht, befindet sich in Modul 4A (Anhang 4-F).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die gesamte relevante Studie P063 als niedrig. Der Bewertung wird gefolgt, auch für die interessierende Teilpopulation der Studie P063. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass aufgrund der Unsicherheiten bei der Beurteilung der Beleglage (siehe Abschnitt 2.3.3.1.2) die Ergebnissicherheit herabgestuft wird.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch wegen unerwünschtem Ereignis wird der Bewertung des pU gefolgt, der das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als niedrig einstuft (siehe auch folgenden Abschnitt 2.9.2.5.3).

Den Endpunkt schwere kardiovaskuläre Ereignisse operationalisiert der pU als kombinierten Endpunkt aus kardialen und zerebralen Ereignissen, ohne die Ergebnisse zu den Einzelkomponenten dieses Endpunkts separat darzustellen. Dies erfüllt nicht die Anforderungen an die Bewertung kombinierter Endpunkte [24]. Entsprechend wird die Einschätzung des pU zum Verzerrungspotenzial dieses kombinierten Endpunkts nicht kommentiert. Für die vorliegende Bewertung wurden näherungsweise die Ergebnisse zur kardialen und zerebralen Morbidität jeweils anhand der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus den Systemorganklassen (System Organ Class [SOC] gemäß MedDRA-Codierung) „Herzerkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ herangezogen. Diese SOC-Auswertungen stellen keine prädefinierten Endpunkte der Studien dar. Auswertungen zu den in diesem Fall valideren Auswertungen der Standardized MedDRA Queries (SMQ) lagen nicht vor. Das Verzerrungspotenzial der SOC-Auswertungen wird daher für beide Endpunkte als hoch eingestuft.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte symptomatische Hypoglykämien mit Blutzuckerwert $\leq 50\text{mg/dl}$ sowie schwere Hypoglykämien als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Die Ergebnisse für diese Endpunkte werden entgegen der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt eingestuft, da im Dossier kein zeitlicher Verlauf der Hypoglykämien dargestellt ist. Ohne Informationen über den zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien lässt sich nicht sicher ausschließen, dass ein Teil des Effektes auf die unterschiedlichen Therapiestrategien, insbesondere die Titration des Sulfonylharnstoffes zu Studienbeginn, zurückzuführen ist.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden für die Studie P063 zudem die Endpunkte Nierenfunktionsstörungen, Dialysebeginn und Pankreatitis zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Diese Endpunkte hat der pU nicht separat betrachtet.

Nierenfunktionsstörungen wurden anhand der nichttödlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse aus der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ bewertet. Der Endpunkt Pankreatitis wird auf Grundlage des Preferred Terms „Pankreatitis“ (gemäß MedDRA) einbezogen.

Der Endpunkt Dialysebeginn basiert auf Analysen im Studienbericht zur Überwachung der Nierenfunktion. Die Zuordnung zur relevanten Teilpopulation erfolgte anhand der Fallberichte zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig angesehen.

Die vom pU betrachteten Endpunkte Veränderung des Körpergewichts und symptomatische Hypoglykämien mit Blutzuckerwert $\leq 70\text{mg/dl}$ sowie symptomatische hypoglykämische Ereignisse, unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert vorliegt oder nicht, werden für die Nutzenbewertung nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.9.2.5.3). Auch die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse wird in der Nutzenbewertung nicht eingeschlossen, sondern lediglich ergänzend dargestellt. Eine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Endpunkte entfällt daher.

2.9.2.5.3 Ergebnisse

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

Endpunkte für die Nutzenbewertung

Gesamtmortalität

Der pU stellt unter diesem Endpunkt die Anzahl aller Todesfälle dar, die vom Zeitpunkt der Randomisierung bis 28 Tage nach der Behandlungszeit bzw. vorzeitigem Studienabbruch auftraten, wobei er die Anzahl der UEs der Studie mit Ausgang Tod berücksichtigt. Dieses Vorgehen ist adäquat.

Kardiale und zerebrale Morbidität

Der pU betrachtet in seiner Bewertung den Endpunkt schwere kardiovaskuläre Ereignisse. Diese operationalisiert der pU als kardiovaskulärer Tod sowie Ereignissen einer a priori spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des MedDRA-Systems. Zur Erläuterung legt der pU dar, dass die FDA seit Dezember 2008 die Untersuchung der kardiovaskulären Sicherheit zum Zulassungszeitpunkt fordert [25]. Da Sitagliptin gemäß den Angaben des pU zu diesem Zeitpunkt bereits zugelassen war, hat der pU eine posthoc-Analyse präspezifizierter Preferred Terms durchgeführt. Aus der tabellarischen Übersicht in Modul 4 B (Tabelle 4-17) geht jedoch hervor, dass unter den ausgewählten Preferred Terms neben kardialen Ereignissen auch zerebrale Ereignisse erfasst wurden. Der vom pU betrachtete Endpunkt schwere kardiovaskuläre Ereignisse ist somit insgesamt ein kombinierter Endpunkt. Die Einzelkomponenten (kardiale Ereignisse und zerebrale Ereignisse) werden vom pU nicht dargestellt.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Aufgrund der fehlenden Darstellung der Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts kann nicht abgeschätzt werden, ob und ggf. in welchem Ausmaß sich ein Zusatznutzen für kardiale und/oder zerebrale Ereignisse ergibt.

In der Studie P063 wurden nach Angaben im Studienbericht Daten zu bestätigten adjudizierten kardiovaskulären Ereignissen und Herzversagen als „specific adverse events“ erhoben. Für die Gesamtpopulation der Studie liegen Auswertungen der einzelnen Komponenten wie kardiovaskuläre Mortalität, kardiale Ereignisse, zerebrovaskuläre Ereignisse, periphere vaskuläre Ereignisse und Herzversagen vor. Diese Operationalisierung

wäre grundsätzlich als Endpunkt für die Bewertung der kardialen und zerebralen Morbidität und Mortalität geeignet gewesen. Es liegen jedoch keine Daten für die relevante Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung vor.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden kardiale und zerebrale Ereignisse als separate Endpunkte eingeschlossen. Da in den vorliegenden Unterlagen keine Auswertungen des Standardized MEDDRA Queries (SMQ) für kardiale oder zerebrale Morbidität vorlagen, wurden die Ergebnisse näherungsweise nicht-tödlicher SUEs jeweils aus den beiden Systemorganklassen (SOCs) „Herzkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ herangezogen und bei der Bestimmung des Zusatznutzens berücksichtigt. Die Auswahl wurde ausschließlich für SUEs – und nicht für UEs – vorgenommen, da die Gesamtrate der UEs aus diesen beiden SOC's auch Ereignisse enthält, die nicht patientenrelevant sind. Darüber hinaus kann nur für SUEs eine Zuordnung zur relevanten Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung vorgenommen werden.

Weitere Endpunkte zu Morbidität

Der pU legt keine weiteren Ergebnisse zur Bewertung diabetischer Folgekomplikationen und Morbidität vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt keine Daten zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Hypoglykämien:

Operationalisierung des Endpunkts

Der pU stellt insgesamt die folgenden 4 Operationalisierungen des Endpunkts Hypoglykämien dar. Übergreifend definiert er diese als Hypoglykämien, die vom Patienten verblindet protokolliert und vom behandelnden Arzt verifiziert wurden.

- Symptomatische Hypoglykämien unabhängig davon, ob ein bestätigender Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorliegt oder nicht
- Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l)
- Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 50 mg/dl ($\leq 2,8$ mmol/l)
- A priori operationalisierte schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die Fremdhilfe erfordern oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.

Dem Vorgehen des pU wird nur in Teilen gefolgt. Hypoglykämische Ereignisse, die allein auf der Schilderung der Symptome der Patienten ohne eine bestätigende erniedrigte Blutzuckermessung beruhen, sind nicht ausreichend valide. Abweichend vom Vorgehen des

pU werden symptomatische Hypoglykämien daher nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

Hinsichtlich der bestätigten Hypoglykämien betrachtet der pU 2 verschiedene Blutzuckergrenzwerte. Dies sind ein Blutzuckergrenzwert von ≤ 50 mg/dl sowie ein normnaher Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die bestätigten Ereignisse mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 50 mg/dl betrachtet, da diese aufgrund der niedrigeren Blutzuckerschwelle eine höhere Validität besitzen.

In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pU im Dossier (wie auch in den Guidelines der europäischen Zulassungsbehörde) das Kriterium der Fremdhilfe ein [21]. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z.B. die intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Im Studienbericht der Studie P063 wird bei schweren Hypoglykämien zwischen der Notwendigkeit einer medizinischen Assistenz (medical assistance und non-medical assistance) unterschieden. Ereignisse, die mit deutlicher Bewusstseinsbeeinträchtigung, Bewusstlosigkeit oder einem Krampfanfall einhergingen, wurden ebenfalls als „medizinische Assistenz erforderlich“ klassifiziert. Für die Gesamtpopulation der Studie werden im Studienbericht im Glipizid-Arm 6 Fälle (Patienten) und im Sitagliptin-Arm 3 Fälle schwerer Hypoglykämien mit medizinischer Fremdhilfe beschrieben (gegenüber insgesamt 3 Fällen nicht-medizinischer Fremdhilfe). Die Zahl von 9 Patienten mit schwerer Hypoglykämie und medizinischer Fremdhilfe entspricht der Angabe im Dossier für schwere Hypoglykämien, so dass davon auszugehen ist, dass eine adäquate Operationalisierung vorliegt, die für die Bewertung herangezogen wird.

Veränderung des Körpergewichts

Der pU stuft eine iatrogene Gewichtszunahme unter antidiabetischer Behandlung als patientenrelevanten Endpunkt ein. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zur Einschätzung dieses Endpunkts siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) [14].

Nebenwirkungen

Gesamtrate UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen

Der pU bewertet die Nebenwirkungen auf Grundlage der Gesamtraten der UE, der SUE und der UE, die zum Therapieabbruch führen. Mit Ausnahme der Gesamtraten der UE wird

diesem Vorgehen gefolgt. Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen und lediglich ergänzend dargestellt.

Pankreatitis

Der pU benennt Pankreatitis nicht als vordefinierten Endpunkt seiner Bewertung. Im Fließtext zur Beschreibung der sonstigen unerwünschten Ereignisse berichtet der pU jedoch, dass in der Studie P063 keine Ereignisse beobachtet wurden. Die pU beschreibt nicht, wie Pankreatitis operationalisiert wurde.

Der Endpunkt Pankreatitis wird für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant eingestuft und auf Grundlage des Preferred Terms „Pankreatitis“ (gemäß MEdDRA) in die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination Sitagliptin plus Metformin eingeschlossen. Die Ergebnisse im Studienbericht decken sich mit den Angaben im Dossier.

Nierenfunktionsstörungen, Dialysebeginn

Der pU benennt Nierenfunktionsstörungen nicht als vordefinierten Endpunkt, berichtet jedoch Ergebnisse zum akuten Nierenversagen der Gesamtpopulation der Studie P063 im Fließtext von Modul 4A. Dabei bleibt unklar, wie der pU „akutes Nierenversagen“ operationalisiert hat und es fehlen Angaben zur relevanten Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Nierenfunktionsstörungen als patientenrelevant eingestuft und auf Grundlage nicht tödlicher SUEs aus der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ sowie zusätzlich anhand „Dialysebeginn“ operationalisiert. Zur Erfassung des Dialysebeginns wurden die Angaben aus den Ergebnissen zum Monitoring der Nierenfunktion entnommen. Für beide Operationalisierungen werden anhand der patientenbezogenen Berichte zu SUEs die Zuordnungen zur relevanten Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung vorgenommen.

Zusammenfassung

Folgende Endpunkte gehen daher in die Nutzenbewertung ein:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Kardiale Morbidität
 - Zerebrale Morbidität
- Nebenwirkungen
 - Hypoglykämien (Interpretation im Zusammenhang mit der Veränderung des HbA1c-Wertes über die Zeit)
 - Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl)
 - schwere Hypoglykämien
 - Gesamtrate SUE
 - Therapieabbrüche wegen UE
 - Pankreatitis
 - Nierenfunktionsstörungen
 - Dialysebeginn

Ergänzend werden die Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichts und zur Gesamtrate der UEs dargestellt.

Für die Interpretation der Hypoglykämien ist für die bewertungsrelevante Studie P063 der diskrepante Verlauf zwischen den HbA1C-Werten und den Nüchternplasmaglukosewerte zu berücksichtigen.

Kommentare zu Ergebnissen

Gesamtmortalität

Abweichend von den Angaben des pU, der im Dossier insgesamt 5 Todesfälle für den Glipizid-Arm der Teilpopulation mit mäßiger Nierenfunktionsstörung darstellt, werden für die Bewertung nur 4 Todesfälle herangezogen. Diese abweichende Zahl ergibt sich aus den Angaben im Studienbericht der Studie P063. So können anhand der Fallbeschreibungen (Narratives) zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen lediglich 4 Todesfälle der Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung im Glipizid-Arm zugeordnet werden. Die Gesamtzahl von 12 Todesfällen für die Gesamtpopulation der Studie ist im Dossier und im Studienbericht identisch.

Auswertung der symptomatischen Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien

Bei den vom pU primär dargestellten Analysen handelt es sich um komplementäre log-log Regressionen mit der Zielgröße „Auftreten einer Hypoglykämie“, wobei der individuelle HbA1c-Wert im Studienverlauf als Einflussfaktor in die Analyse eingeht. D. h. im Vergleich zu den ebenfalls im Bericht dargestellten Analysen zu den Hypoglykämien basierend auf dem erstmaligen Auftreten findet bei diesen Analysen eine Adjustierung des möglichen Effekts der Therapie auf Hypoglykämien nach dem HbA1c-Verlauf statt.

Analysen der Hypoglykämien mit Adjustierung nach dem Verlauf des HbA1c-Wertes sind nur bedingt dafür geeignet, Aussagen über Effekte der Therapien auf das Risiko von Hypoglykämien zu treffen. Dadurch, dass der adjustierende Faktor (der zuletzt gemessene HbA1c-Wert) eine Größe darstellt, die sich im Studienverlauf ändert, unterliegen die Ergebnisse solcher (nach Verlaufswerten adjustierten) Analysen einem hohen Verzerrungspotenzial [26].

Daher werden Analysen, in denen eine Adjustierung nicht nach Baseline-Charakteristika vorgenommen wird, sondern nach Faktoren, die potenziell durch die Therapien beeinflusst sind, kritisch angesehen und die Ergebnisse als potenziell hoch verzerrt angesehen. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials können aus solchen Analysen alleine in der Regel keine Vor- oder Nachteile einer Therapie hinreichend sicher abgeleitet werden. Solche Analysen dienen im Rahmen einer Nutzenbewertung allenfalls der Stützung von Ergebnissen aus nicht (nach Verlaufswerten) adjustierten Analysen und haben demnach nur supportiven Charakter.

Eine Betrachtung individueller Messwerte des HbA1c ist hingegen nicht zielführend. Der HbA1c-Wert spiegelt die längerfristige Blutzuckereinstellung wieder und kann keine Informationen darüber geben, wie die Blutzuckereinstellung in zeitlicher Nähe zum Hypoglykämieereignis war. Damit ist die Vorgehensweise des pU wenig geeignet, um das Hypoglykämierisiko und den Einfluss des HbA1c-Verlaufs adäquat abzubilden (siehe Abschnitt 2.3.3.1.2).

Für die Bewertung werden daher ausschließlich die patientenbezogenen Darstellungen herangezogen.

Zusammenfassend wird das Verzerrungspotenzial für das Hypoglykämierisiko für alle Operationalisierungen über das erstmalige Auftreten mit hoch bewertet (schwere Hypoglykämien und symptomatische Hypoglykämien mit bestätigten Blutzuckerwert).

Fehlende Darstellung des zeitlichen Verlaufs

Die vom pU eingeschlossene und bewertungsrelevante Studie P063 sah zu Studienbeginn eine Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs Glipizid vor. Um hinreichend sicher einzuschätzen, ob sich ein beobachteter Effekt aus der Titration des Sulfonylharnstoffs ergibt oder auf substanzspezifische Unterschiede der eingesetzten Interventionen (Sitagliptin versus Sulfonylharnstoff) zurückzuführen ist, ist die Kenntnis des zeitlichen Verlaufs der Ereignisse

erforderlich. Dies trifft insbesondere auf die Interpretation des Endpunkts Hypoglykämien zu. In Modul 4 A des Dossiers finden sich hierzu allerdings keine Angaben. Auch konnten die zeitlichen Verläufe anhand der vorliegenden Unterlagen nicht rekonstruiert werden. Daher bleibt unklar, ob die Hypoglykämien vorwiegend während der Titrationsphase auftraten oder verteilt über den gesamten Studienzeitraum. Ebenso bleibt unklar, wie sich das Auftreten von Hypoglykämien in den Verlauf der HbA1c-Werte einordnen lässt. Auch zu den Endpunkten Mortalität und Nebenwirkungen lagen in Modul 4 A keine Angaben zu zeitlichen Verläufen vor. Diese wurden jedoch – soweit möglich – anhand der Angaben in den Studienunterlagen rekonstruiert.

Mögliche Verzerrung von Ergebnissen

Der pU hat in Modul 4A nicht angegeben, ob die Rate der SUEs und der Abbrüche wegen UEs Hypoglykämien enthielt, was dazu geführt hätte, dass Hypoglykämien 2 Mal in die Bestimmung des Zusatznutzens eingegangen wären.

Im Glipizid-Arm der in die vorliegende Bewertung eingeschlossene Studie P063 werden für 3 Patienten Hypoglykämien als SUE berichtet, die damit vermutlich sowohl als Hypoglykämie als auch als SUE in der Bewertung berücksichtigt werden. Ebenfalls im Glipizid-Arm der Studie P063 werden 2 Therapieabbrüche wegen Hypoglykämien berichtet, wobei keine Informationen darüber vorliegen, ob diese beiden Patienten zur relevanten Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung gehören.

Für den Endpunkt SUE wurde daher eine alternative Berechnung erstellt, um einzuschätzen, ob dies zu statistisch signifikanten Unterschieden führt. Für den Endpunkt Therapieabbrüche spielen die beiden Fälle in der Berechnung keine Rolle (siehe Abschnitt 2.3.3.2).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Es werden lediglich die patientenbasierten Auswertungen der symptomatischen Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien berücksichtigt.
- Die kardiale und zerebrale Morbidität wird näherungsweise über die SOCs „Herzerkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ operationalisiert und ausgewertet.
- Der zeitliche Verlauf der Todesfälle sowie der kardialen und zerebralen Morbidität wird rekonstruiert.
- Nierenfunktionsstörungen werden näherungsweise über die SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ sowie zusätzlich anhand „Dialysebeginn“ operationalisiert und ausgewertet.
- Pankreatitis wird anhand des Preferred Terms „Pankreatitis“ (gemäß MedDRA) operationalisiert und ausgewertet.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU stellt in Modul 4A nur Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Alter dar.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität und schwere kardiovaskuläre Ereignisse stellt der pU mit der Begründung geringer Ereignisraten keine Subgruppenanalysen dar. Für die Hypoglykämien (alle von ihm definierten Operationalisierungen) stellt er lediglich die ereignisbasierten Auswertungen in den Subgruppenanalysen dar.

Für die Bewertung wurden daher die fehlenden Subgruppenanalysen – sofern anhand der verfügbaren Daten machbar – neu berechnet. Für die Hypoglykämien konnten keine Berechnungen vorgenommen werden, da keine nach Alter und Geschlecht differenzierten patientenbezogenen Daten für die relevante Teilpopulation zur Verfügung standen.

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

Da der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich irrelevant ist, sind auch die Ausführungen des pU zu den entsprechenden Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen die Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzialen, Population etc.

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

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin in der Monotherapie herangezogen.

2.9.2.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin in der Monotherapie herangezogen.

2.9.2.9 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.9.2.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossenen Studien P010, P063, P073 und P251. Für alle 4 Studien sieht der pU eine hohe Ergebnissicherheit.

Für die vorliegende Bewertung war lediglich die Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung der Studie P063 zum Vergleich von Sitagliptin mit Glipizid relevant. Die Ergebnissicherheit der vorliegenden Daten ist vor allem aufgrund der diskrepanten Verläufe des HbA1c-Wertes einerseits und der Nüchternplasmaglukose andererseits

eingeschränkt. Eine Auswirkung der in der Studie eingesetzten unterschiedlichen Therapieregimes in den Behandlungsarmen auf die Studienergebnisse ist nicht auszuschließen.

2.9.2.9.2 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 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet auf Grundlage der meta-analytischen Betrachtung von 4 Studien sowie anhand von indirekten Vergleichen insgesamt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen (ohne Einschränkung auf einzelne Wirkstoffe) ab. Diesen Beleg leitet der pU in Bezug auf die Endpunkte symptomatische und schwere Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts ab.

Die vom pU herangezogenen Studien des direkten und indirekten Vergleichs sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimепirid]) zu treffen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber Glipizid zeigt sich für die bewertungsrelevante Teilpopulation der Studie P063 auf Endpunktebene nur für Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) ein statistisch signifikanter Vorteil für Sitagliptin. Dieser erreicht jedoch nicht die Schwelle für einen relevanten Effekt [12]. Ein Zusatznutzen ist somit nicht belegt. Damit entfallen die weiteren Kommentare zur Beschreibung des Zusatznutzens.

2.9.2.10 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.9.2.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage eines indirekten Vergleichs von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff in der Monotherapie damit, die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff untersuchen zu wollen.

Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Robustheit eines direkten Vergleichs kann nicht durch einen indirekten Vergleich untersucht werden. Hierzu würden sich Sensitivitätsanalysen anbieten, die der pU jedoch nicht durchgeführt hat (siehe 2.9.2.3).

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

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

2.9.2.10.3 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.

2.9.2.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU macht keine Angaben dazu, ob er Surrogatendpunkte heranzieht.

2.9.3 Kommentare zur Fragestellung B (Kombination Sitagliptin plus Metformin)

2.9.3.1 Zweckmäßige Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

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

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung B bezieht sich auf die Anwendung von Sitagliptin in Kombination mit Metformin bei erwachsenen Patienten zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) zu folgen. Dabei ergänzt er, dass auch der Sulfonylharnstoff Glipizid in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden muss. In Abschnitt 4.2.2 (Modul 4B) legt der pU jedoch Metformin plus Sulfonylharnstoff ohne jegliche Beschränkung auf bestimmte Sulfonylharnstoffe als Einschlusskriterium fest. Er trifft lediglich für Glipizid, nicht aber für weitere Sulfonylharnstoffe, Aussagen dazu, inwieweit die weiteren Sulfonylharnstoffe aus seiner Sicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sind. Der pU leitet den Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin insgesamt gegenüber Sulfonylharnstoffen ab.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wird in der vorliegenden Nutzenbewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zugrunde gelegt (bearbeitet als Fragestellung B1, siehe Abschnitt 2.4.2). 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 2.4.3).

2.9.3.2 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nachzuweisen, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Die Bewertung soll im Vergleich zu einer Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte erfolgen. Der pU nimmt die Bewertung auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen vor.

Population

Der pU legt entsprechend der Vorgabe in der Fachinformation [3] fest, Studien mit Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckereinstellung einzuschließen. Von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung geht der pU aus, wenn dies ein Einschlusskriterium der Studie war.

Vergleichstherapie

Der pU nennt Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin als Vergleichstherapie. Die Einschränkung des G-BA auf die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid lässt der pU unberücksichtigt. Entsprechend seiner Fragestellung schließt der pU 2 Studien mit verschiedenen Sulfonylharnstoffen ein (Glimepirid, Glipizid) und wertet diese metaanalytisch aus. Die weitere Kommentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Abschnitt 2.9.3.1.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen für die Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) bewertet. In einer separaten Fragestellung wird gemäß Auftrag des G-BA zusätzlich der Zusatznutzen gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet.

Endpunkte

Mit Ausnahme des Endpunkts Veränderung des Körpergewichts sind die vom pU in seiner Fragestellung (Modul 4B Abschnitt 4.2.2) genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Zur Einschätzung dieses Endpunkts siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) auf [10].

Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte unter Einbeziehung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität ist Abschnitt 2.9.3.5.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu entnehmen.

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Vorgehen:

- Für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination Sitagliptin plus Metformin wird die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) herangezogen. Im Auftrag des G-BA wird zusätzlich der Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet.

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

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

Verzerrungsaspekte

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

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt, dass basierend auf dem Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten in Anhang 4-G des Dossiers alle relevanten Informationen aus den zur Verfügung stehenden Informationsquellen extrahiert wurden. Daran anschließend sei die Bewertung des Verzerrungspotenzials separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt durch einen Reviewer erfolgt. Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene fehlen.

In Anhang 4-G des Dossiers liegen die Bewertungen des pU zum Verzerrungspotenzial auf Grundlage der in der Dossiervorlage vorgegebenen Bewertungsbögen vor. Darin befinden sich die Verzerrungspotenzialbewertungen des pU sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene. Es ergeben sich daher keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Studiendesign

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich – abweichend von der Dokumentvorlage – in Abschnitt 4.2.4.1 des Dossiers.

Der pU gibt an, die eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements dazustellen (Items 2b bis 14). Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich – abweichend von der Dokumentvorlage – in Abschnitt 4.2.4.2 des Dossiers.

Der pU gibt in Abschnitt 4.2.4.2 des Dossiers an, dass sich die Ergebnisse der Nutzenbewertung auf erwachsene Männer und Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2 beziehen, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Bei der Darstellung der Charakteristika der Studienpopulation in Abschnitt 4.3.1.2.1 (Tabelle 4-8 und 4-9, Modul 4B) stellt der pU neben den Kriterien Alter und Geschlecht zusätzlich das Körpergewicht, den BMI, die Diabetesdauer, den HbA1c-Ausgangswert und die Anamnese kardiovaskulärer Erkrankungen als Patientencharakteristika dar.

Insgesamt ist die Darstellung des pU ausreichend für eine adäquate Charakterisierung des Patientenkollektivs.

Endpunkte

Die betreffenden Angaben des pU befinden sich in Abschnitt 4.2.2 und – abweichend von der Dokumentvorlage – in Abschnitt 4.2.4.2 des Moduls 4B des Dossiers.

Der pU führt in den Abschnitten 4.2.2 und 4.2.4.2 des Dossiers folgende Endpunkte an:

- Gesamtmortalität
- Schwere kardiovaskuläre Ereignisse
- Symptomatische Hypoglykämien (einschließlich schwere Hypoglykämien)
- Veränderung des Körpergewichts
- Sonstige unerwünschte Ereignisse
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination Sitagliptin plus Metformin relevanten einzelnen Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität und wird in Abschnitt 2.9.3.5.3 dargestellt.

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

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich – abweichend von der Dokumentvorlage – in den Abschnitten 4.2.4.3 bis 4.2.4.6 des Moduls 4B.

Meta-Analysen

Da in den beiden Fragestellungen B1 und B2 jeweils nur 1 Studie herangezogen wird, sind die im Dossier präsentierten Meta-Analysen für die Nutzenbewertung nicht relevant. Die vom pU dargestellte Methodik zur Durchführung von Meta-Analysen wird daher nicht weiter kommentiert.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4B (Abschnitt 4.2.4.4) an, dass zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse durchgeführt werden sollen. Gründe für die Beschränkung auf diesen Faktor fehlen. Da der pU keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt hat, wird die Methodik der Durchführung nicht weiter kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Der pU gibt an, Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht durchzuführen, ohne darzustellen, welche Altersgruppen er untersucht. Die Nichtdurchführung von Subgruppenanalysen nach dem Krankheitsstadium wird damit begründet, dass in diesem Dossier nur Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senkt, betrachtet werden. Die vorliegende Bewertung zieht Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht heran.

Die vom pU durchgeführten Subgruppenanalysen beruhen auf der gemeinsamen Betrachtung der beiden vom pU eingeschlossenen Studien zur Kombination Sitagliptin plus Metformin (Studie P024: gegenüber Glipizid plus Metformin; Studie P803: gegenüber Glimepirid plus Metformin). Im vorliegenden Bericht wird die Bewertung der Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und gegenüber Glipizid plus Metformin als 2 separate Fragestellungen betrachtet (siehe Abschnitt 2.2, 2.4.2.1 und 2.4.3.1). Entsprechend werden die Subgruppenanalysen getrennt für beide Studien gerechnet. Für die vom pU nicht dargestellten Endpunkte werden soweit möglich ebenfalls Subgruppenanalysen durchgeführt.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.9.3.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.3.4.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.3 und 4.3.1.1 sowie Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste für die Kombination mit Sitagliptin plus Metformin 1 direkt vergleichende Studie (P803) gegenüber Glimepirid und 1 direkt vergleichende Studie (P024) gegenüber Glipizid. Es ergibt sich kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste unvollständig ist.

Bibliografische Literaturrecherche und Studienregister

Um die relevanten Studien zur Kombination Sitagliptin plus Metformin zu identifizieren, war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese führte der pU auch durch. Die laut Dossievorlage geforderte Suche in Studienregistern nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde vom pU ebenfalls durchgeführt.

Die Suchstrategien sind identisch zu denen in Anwendungsgebiet A (einschließlich Recherchedatum, siehe Abschnitt 2.9.2.4.1). Die identifizierten Mängel werden deshalb nicht noch einmal aufgeführt. Darüber hinaus ergeben sich bei der bibliografischen Recherche aus der Darstellung des Screeningprozesses leichte Mängel.

Zusammenfassung

Die beschriebenen Mängel in bibliografischen Datenbanken haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich unvollständig ist.

Aufgrund der Bestandsmarkt看wertung der Gliptine wurde im Vorfeld eine systematische Literaturrecherche zu allen zugelassenen Gliptinen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern durch das Institut durchgeführt. Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde ein Abgleich mit den Ergebnissen dieser systematischen Literaturrecherche durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zur Kombination Sitagliptin plus Metformin identifiziert.

2.9.3.4.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.3.1.1 und 4.6 sowie Anhänge 4-D und 4-E) des Dossiers.

Abweichend vom pU wurden in der Bewertung 2 Fragestellungen (B1 und B2) bearbeitet: B1 ist ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glimepirid, Glibenclamid] plus Metformin) und B2 ein Vergleich gegenüber Glipizid plus Metformin (siehe Abschnitt 2.2). Für die Fragestellung B1 ist die Studie P803 (im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin) und für die Fragestellung B2 die Studie P024 (Glipizid plus Metformin) relevant.

2.9.3.5 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.9.3.5.1 Studiendesign und Population

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

In den Abschnitten 2.4.2.2 und 2.4.3.2 der vorliegenden Bewertung finden sich ausführliche Angaben zum Studiendesign und den eingeschlossenen Patienten der beiden Studien P803 (Vergleich zu Glimepirid) und P024 (Vergleich zu Glipizid).

Der pU hat für die Studie P024 Daten zu Woche 52 und zu Woche 104 ausgewertet und im Modul 4B die Daten zu Woche 104 dargestellt. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Für die ereignisbasierte Auswertung der Hypoglykämien präsentiert der pU z. T. nur die Daten zu Woche 52 und für die patientenbasierte Auswertung der Hypoglykämien die Auswertungen zu Woche 52 und zu Woche 104. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt und nur die Auswertung zu Woche 104 für die Nutzenbewertung berücksichtigt. Zum Umgang mit den ereignisbasierten Auswertungen siehe auch Abschnitt 2.9.3.5.3.

2.9.3.5.2 Verzerrungspotenzial

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für beide Studien vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt. Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass aufgrund der Unsicherheiten bei der Beurteilung der Beleglage (siehe Abschnitte 2.4.2.2 und 2.4.3.2) die Ergebnissicherheit herabgestuft wird.

Bezüglich des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden folgende Punkte für beide Studien angemerkt.

Bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene hätte für die Endpunkte, die auf der Operationalisierung „mindestens ein Ereignis“ beruhen, abgesehen von Therapieabbruch, unter dem Aspekt „Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips“ bemerkt werden müssen, dass Ereignisse von Patienten nur während des Zeitraums berücksichtigt wurden, in dem sie mit der zugewiesenen Therapie behandelt wurden. Für Patienten, die die Therapie abbrachen, konnten Ereignisse nicht berücksichtigt werden, wenn die Ereignisse nach mehr als 2 Wochen nach Therapieabbruch auftraten. Das ITT-Prinzip ist damit nur eingeschränkt eingehalten worden. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Bewertung, da es keinen Anhalt gibt, dass die Verletzung des ITT-Prinzips bei den vorliegenden Studien zu einer systematischen Verzerrung führte (doppelt verblindet, vergleichbare Beobachtungszeiten der Therapiearme).

Zum Verzerrungspotenzial der Endpunkte Gesamtmortalität, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse, schwere kardiovaskuläre Ereignisse bzw. kardiale und zerebrale Morbidität, Hypoglykämien, Pankreatitis und Nierenfunktionsstörungen siehe Kommentierungen zur Monotherapie (Modul A) in Abschnitt 2.9.2.5.2.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus der Studie P803 wird der Bewertung des pU für die im Dossier dargestellte VAS-Auswertung gefolgt. Die LOCF-Auswertung der ITT-Population wird als niedrig verzerrt eingestuft.

2.9.3.5.3 Ergebnisse

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

Endpunkte für die Nutzenbewertung

Gesamtmortalität

Der pU stellt unter diesem Endpunkt die Anzahl aller Todesfälle dar, die nach der Randomisierung bis 14 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation auftraten, wobei er die Anzahl der UE der Studie mit Ausgang Tod berücksichtigt. Dieses Vorgehen ist adäquat.

Kardiale und zerebrale Morbidität

Eine ausführliche Darstellung der Endpunkte kardiale und zerebrale Morbidität und ihre Operationalisierung durch den pU einerseits und die im Bericht herangezogene Operationalisierung andererseits findet sich in in der Kommentierung der Monotherapie in Abschnitt 2.9.2.5.2.

Weitere Endpunkte zu Morbidität

Der pU legt keine weiteren Ergebnisse zur Bewertung diabetischer Folgekomplikationen und Morbidität vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)

Der pU gibt an, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität lediglich in der Studie P803 erhoben wurde. Als Instrument wurde in dieser Studie der EQ-5D eingesetzt. Dies ist ein generischer Fragebogen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der für verschiedene Erkrankungen validiert ist. Im ersten Teil des Fragebogens finden sich Fragen zu den 5 Dimensionen „Beweglichkeit/Mobilität“, „Für sich selbst sorgen“, „Allgemeine Tätigkeiten“, „Schmerzen/Beschwerden“ und „Angst/Depression“. Im zweiten Teil (EQ-5D VAS) wird der allgemeine Gesundheitsstatus mittels einer visuellen Analogskala (VAS) erfasst.

Im Dossier präsentiert der pU lediglich das Ergebnis der visuellen Analogskala des EQ-5D (beruhend auf der LOCF-Auswertung der ITT-Population), nicht jedoch die Ergebnisse zu den Fragen des ersten Teils des EQ-5D. Eine Begründung für dieses Vorgehen fehlt. Auch Angaben zur Validität des Fragebogens fehlen im Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der EQ-5D Fragebogen als validiertes Instrument für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen und die Ergebnisse in die Bewertung eingeschlossen. Die Ergebnisse der 5 Einzelfragen des ersten Teils des EQ-5D hat der pU in Modul 4 nicht dargestellt. Im Studienbericht liegen diese Ergebnisse lediglich für die PP-Population, nicht aber als ITT-Auswertung vor und werden daher nicht für die Bewertung herangezogen, sind jedoch nicht diskrepant zur Gesamtauswertung (jeweils keine statistisch signifikanten Ergebnisse).

Hypoglykämien

Operationalisierung des Endpunkts

Der pU stellt insgesamt die folgenden 4 Operationalisierungen des Endpunkts Hypoglykämien dar. Übergreifend definiert er diese als Hypoglykämien, die vom Patienten verblindet protokolliert und vom behandelnden Arzt verifiziert wurden.

- Symptomatische Hypoglykämien unabhängig davon, ob ein bestätigender Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorliegt oder nicht
- Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l)
- Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) ≤ 50 mg/dl ($\leq 2,8$ mmol/l)
- A priori operationalisierte schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die Fremdhilfe erfordern oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.

Dem Vorgehen des pU wird nur in Teilen gefolgt. Hypoglykämische Ereignisse, die allein auf der Schilderung der Symptome der Patienten ohne einen bestätigenden verringerten Blutzuckerwert beruhen, sind nicht ausreichend valide. Abweichend vom Vorgehen des pU werden symptomatische Hypoglykämien daher nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

Hinsichtlich der bestätigten Hypoglykämien betrachtet der pU 2 verschiedene Blutzuckergrenzwerte. Dies sind ein Blutzuckergrenzwert von ≤ 50 mg/dl sowie ein normnaher Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl. In der vorliegenden Bewertung werden ausschließlich die bestätigten Ereignisse mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 50 mg/dl betrachtet, da diese aufgrund der niedrigeren Blutzuckerschwelle eine höhere Validität besitzen.

In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pU (wie die Guidelines der europäischen Zulassungsbehörde [21]) das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z.B. die intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. In den Studienberichten der Studien P024 und P803 wird bei schweren Hypoglykämien zwischen der Notwendigkeit einer medizinischen Assistenz („medical assistance“ und „non-medical assistance“) sowie hinsichtlich der Schwere („non-marked

severity“ und „marked severity“) unterschieden. Dabei bezieht sich die medizinische Assistenz auf Maßnahmen, wie das Rufen des Notdienstes, Besuch der Notaufnahme oder des Krankenhauses bzw. eines Arztes oder einer Krankenschwester. Die Kategorie „marked severity“ steht für eine deutliche Bewusstseinstörung, einen Bewusstseinsverlust oder einen Krampfanfall. Der pU fasst in Modul 4B die Ergebnisse beider Kategorien (medizinische Assistenz und Schwere) ohne Berücksichtigung der Ausprägungen dieser Kategorien insgesamt zusammen. Somit finden sich in den Auswertungen des pU auch Hypoglykämien, die keiner medizinischen Assistenz bedurften und in der Studie als nicht schwer kategorisiert wurden. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da dies den Endpunkt schwere Hypoglykämien nicht valide abbildet. Entsprechend werden in der vorliegenden Nutzenbewertung für den Endpunkt schwere Hypoglykämien die Ereignisse betrachtet, die einer medizinischen Assistenz bedurften oder als schwer eingestuft wurden.

Veränderung des Körpergewichts

Der pU stuft eine iatrogene Gewichtszunahme unter antidiabetischer Behandlung als patientenrelevanten Endpunkt ein. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zur Einschätzung dieses Endpunkts siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin/Metformin (Auftrag A12-16) auf Seite 20 / 21 [10].

Die Ergebnisse zu Gewichtsveränderungen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch zur Information ergänzend dargestellt.

Nebenwirkungen

Gesamtrate UE, Gesamtrate SUE und Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten

Der pU bewertet die Nebenwirkungen auf Grundlage der Gesamtraten der UE, der Gesamtrate SUE und Gesamtrate UE, die zum Therapieabbruch führten. Mit Ausnahme der Gesamtrate der UE wird diesem Vorgehen gefolgt. Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen und lediglich ergänzend dargestellt.

Pankreatitis

Der pU benennt Pankreatitis nicht als vordefinierten Endpunkt seiner Bewertung. Im Fließtext zur Beschreibung der unerwünschten Ereignisse berichtet der pU jedoch, dass in der Studie P024 2 Ereignisse und in der Studie P803 1 Ereignis unter Sitagliptin beobachtet wurden. Angaben zur Anzahl der Patienten mit Ereignissen sowie die Angabe von Effektschätzern fehlen. Zusätzlich verweist der pU auf eine gepoolte Analyse individueller Patientendaten aus 19 randomisierten, doppelblinden klinischen Studien mit 10.246 Typ-2-Diabetikern, die im Jahr 2010 publiziert wurde [27].

Der Endpunkt Pankreatitis wird für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant eingestuft und auf Grundlage des Preferred Terms „Pankreatitis“ (gemäß MedDRA) in die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination Sitagliptin plus Metformin eingeschlossen. Die Ergebnisse aus der gepoolten Analyse werden in der Nutzenbewertung nicht

berücksichtigt, da in dieser auch Patienten eingeschlossen sind, die nicht der Zielpopulation entsprechen.

Nierenfunktionsstörungen

Der pU benennt Nierenversagen nicht als vordefinierten Endpunkt. Im Fließtext zur Beschreibung der unerwünschten Ereignisse berichtet der pU jedoch, dass in der Studie P024 in Bezug auf akutes Nierenversagen 1 Ereignis im Sitagliptin-Arm beobachtet wurde. Es ist unklar, wie der pU „akutes Nierenversagen“ operationalisiert hat.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Nierenfunktionsstörungen als patientenrelevant eingestuft und näherungsweise auf Grundlage nicht tödlicher SUE aus der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (SOC gemäß MedDRA) operationalisiert.

Zusammenfassung

Folgende Endpunkte gehen daher in die Nutzenbewertung ein:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Kardiale Morbidität
 - Zerebrale Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D)
- Nebenwirkungen
 - Hypoglykämien (Interpretation im Zusammenhang mit der HbA1c-Wert-Veränderung über die Zeit)
 - Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl)
 - Schwere Hypoglykämien
 - Gesamtrate SUE
 - Therapieabbrüche wegen UE
 - Pankreatitis
 - Nierenfunktionsstörungen

Ergänzend werden die Ergebnisse zur Änderung des Körpergewichts und zur Gesamtrate der UE dargestellt.

Für die Interpretation der Hypoglykämien wird der Verlauf der HbA1C-Werte grafisch dargestellt.

Auswertung der symptomatischen Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien

Für die Bewertung werden ausschließlich die patientenbezogenen Darstellungen herangezogen. Eine ausführliche Begründung findet sich in den Kommentaren zur Monotherapie (Fragestellung A) in Abschnitt 2.9.2.5.3.

Fehlende Darstellung des zeitlichen Verlaufs

Beide vom pU eingeschlossenen Studien sahen eine 18-wöchige Titrationsphase des jeweiligen Sulfonylharnstoffs vor. Um hinreichend sicher einzuschätzen, ob sich ein beobachteter Effekt aus der Titration des Sulfonylharnstoffs ergibt oder auf substanzspezifische Unterschiede der eingesetzten Interventionen (Sitagliptin plus Metformin versus Sulfonylharnstoff plus Metformin) zurückzuführen ist, ist die Kenntnis des zeitlichen Verlaufs der Ereignisse erforderlich. Dies trifft insbesondere auf die Interpretation des Endpunkts Hypoglykämien zu. In Modul 4 B des Dossiers finden sich hierzu allerdings keine Angaben. Auch konnten die zeitlichen Verläufe anhand der vorliegenden Unterlagen nicht rekonstruiert werden. Daher bleibt unklar, ob die Hypoglykämien vorwiegend während der 18-wöchigen Titrationsphase auftraten oder verteilt über den jeweiligen Studienzeitraum. Ebenso bleibt unklar, wie sich das Auftreten von Hypoglykämien in den Verlauf der HbA1c-Werte einordnen lässt. Auch zu den Endpunkten Mortalität und Nebenwirkungen lagen in Modul 4 B keine Angaben zu zeitlichen Verläufen vor. Diese wurden jedoch – soweit möglich – anhand der Angaben in den Studienunterlagen rekonstruiert.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU trifft in Modul 4B Aussagen zu Subgruppenanalysen nach Geschlecht und Alter.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität und schwere kardiovaskuläre Ereignisse stellt der pU mit der Begründung geringer Ereignisraten keine Subgruppenanalysen dar. Für die Hypoglykämien (alle von ihm definierte Operationalisierungen) stellt er lediglich die ereignisbasierten Auswertungen (c-log-log-Regression) in den Subgruppenanalysen dar. Speziell für die Studie P024 führt der pU überdies eine von ihm a priori geplante Subgruppenanalyse für den Effektmodifikator Vorbehandlung durch. Auch diese beruht lediglich auf ereignisbasierten Analysen. Diese werden in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Weiterhin definiert der pU nicht die Begriffe „ohne Vortherapie“ und „mit Vortherapie“. Dies wäre wichtig gewesen, da laut Studienbericht beim Studieneinschluss etwa 29 % der Patienten eine Kombinationstherapie, 67 % der Patienten eine Monotherapie und 5 % keine antidiabetische Therapie erhalten hatten. Der pU gibt auch nicht an, wie viele Patienten in den beiden Subgruppen waren. Schließlich geht aus den Ergebnissen nicht hervor, ob die Daten zu Woche 52 oder zu Woche 104 analysiert wurden.

Für die Fragestellung des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber Glipizid lag in der Studie P024 für den Endpunkt Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten

von Sitagliptin vor. Die Subgruppenanalyse nach Geschlecht ergab, dass die Ereignisse in beiden Therapiearmen ausschließlich bei den Männern auftraten. Da bei den Frauen in beiden Therapiearmen keine Ereignisse auftraten, konnte ein formaler statistischer Test auf Interaktion nicht durchgeführt werden. Der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation wird eingeschränkt auf die Population der Männer. Aufgrund des geringen Basisrisikos und der relativ kleinen Fallzahlen in der Subgruppe der Frauen kann keine Aussage über eine mögliche Heterogenität zwischen den Subgruppen der Männer und der Frauen getroffen werden. Eine Aussage über einen Effekt bei den Frauen ist ebenfalls nicht möglich.

Insgesamt wurden für die die Bewertung die fehlenden Subgruppenanalysen – sofern anhand der verfügbaren Daten machbar – neu berechnet. Für die Hypoglykämien konnten keine Berechnungen vorgenommen werden, da keine nach Alter und Geschlecht differenzierten patientenbezogenen Daten zur Verfügung standen.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens der Kombination Sitagliptin plus Metformin herangezogen.

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

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

2.9.3.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens der Kombination Sitagliptin plus Metformin herangezogen.

2.9.3.9 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.9.3.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Ausgedrückt wird die Ergebnissicherheit durch die Kategorien Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die Methodik zur Ableitung dieser Kategorien ist in den Methoden des Instituts beschrieben [24].

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossenen Studien P803 (zum Vergleich mit Glimperid plus Metformin) und P024

(zum Vergleich mit Glipizid plus Metformin). Für beide Studien sieht der pU mit Bezug auf die Evidenzstufe Ib der Studien eine hohe Ergebnissicherheit als gegeben an und wertet diese meta-analytisch aus.

Der Aussage des pU, dass die Studien P803 und P024 RCTs der Evidenzstufe 1b sind, wird zugestimmt. Allerdings wird die Ergebnissicherheit für beide Studien als eingeschränkt eingeschätzt. Weitere Ausführungen hierzu sind Abschnitt 2.4 zu entnehmen.

2.9.3.9.2 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 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht insgesamt einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber Sulfonylharnstoffen (ohne Einschränkung auf einzelne Wirkstoffe) plus Metformin. Diesen Beleg leitet der pU auf Grundlage der meta-analytischen Betrachtung von 2 Studien ab, in denen die Kombination Sitagliptin plus Metformin mit den Sulfonylharnstoffen Glimperid (Studie P803) oder mit Glipizid (Studie P024) jeweils in Kombination mit Metformin verglichen wurde. Den Zusatznutzen leitet der pU in Bezug auf die Endpunkte Gesamtmortalität, schwere kardiovaskuläre Ereignisse (gemäß seiner Operationalisierung), symptomatische und schwere Hypoglykämien, Veränderung des Körpergewichts und unerwünschter Ereignisse ab.

In der vorliegenden Bewertung wurden separate Bewertungen des Zusatznutzens von Sitagliptin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimperid] plus Metformin) und zusätzlich gegenüber Glipizid plus Metformin vorgenommen. Dem Vorgehen der meta-analytischen Betrachtung der beiden Studien P024 und P803 wird daher nicht gefolgt. Daher wird auch die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht kommentiert.

Die erzielten Bewertungen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sind Abschnitt 2.4.2.4 (Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimperid plus Metformin) und Abschnitt 2.4.3.4 (Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin) zu entnehmen.

2.9.3.10 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.9.3.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens der Kombination Sitagliptin plus Metformin herangezogen.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens der Kombination Sitagliptin plus Metformin herangezogen.

2.9.3.10.3 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.

2.9.3.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU macht keine Angaben dazu, ob er Surrogatendpunkte heranzieht.

2.9.4 Kommentare zur Fragestellung C (Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff)

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung C bezieht sich auf die Anwendung von Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Damit folgt der pU bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

In Abschnitt 4.2.2 (Modul 4C) legt der pU jedoch abweichend Sulfonylharnstoff in Kombination mit Humaninsulin ohne jegliche Beschränkung auf bestimmte Sulfonylharnstoffe als Einschlusskriterium fest.

Der pU identifiziert keine Studien zu Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff – weder gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Glibenclamid und Glimepirid) noch gegenüber anderen Sulfonylharnstoffen. Er beansprucht für diese Indikation keinen Zusatznutzen. Die Angaben des pU im Dossier zu dieser Indikation werden daher nicht weiter kommentiert.

2.9.5 Kommentare zur Fragestellung D (Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff)

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung D bezieht sich auf die Anwendung von Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten zusätzlich zu Diät und Bewegung, wenn eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senkt.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Dieser Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird gefolgt.

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

2.9.6 Kommentare zur Fragestellung E (Kombination Sitagliptin plus Insulin)

2.9.6.1 Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung E bezieht sich auf die Anwendung von Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) bei erwachsenen Patienten, wenn Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen. Diese ist definiert als Humaninsulin plus Metformin bzw. nur Humaninsulin wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist. Der pU weist darauf hin, dass folgende Insulintherapien in seiner Nutzenbewertung Berücksichtigung finden:

- Eine intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT),
- eine konventionelle Insulintherapie (CT), falls eine ICT nicht möglich ist bzw. nicht indiziert ist,
- eine Insulintherapie (Dosissteigerung) mit oder ohne Metformin, falls Metformin gemäß Fachinformation nicht indiziert ist.

In der tabellarischen Übersicht fasst der pU diese Strategien als Intensivierung der Insulintherapie zusammen, ohne die Insulinkomponente explizit als Humaninsulin zu benennen. Zudem nennt der pU an einigen Stellen nicht Humaninsulin, sondern Insulin ohne weitere Konkretisierung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, worunter beispielsweise auch Insulinanaloga zu fassen sind.

Die Optimierung einer Insulintherapie kann anhand unterschiedlicher Strategien erfolgen. Darunter fallen eine konventionelle Insulintherapie, eine intensivierte konventionelle Insulintherapie, sowie eine basalunterstützte orale Therapie. Wichtig bei der Anwendung verschiedener Insulin-Therapieschemata im Rahmen von klinischen Studien ist die Möglichkeit der Therapieoptimierung auf patientenindividueller Basis (inklusive Wechsel der Therapietyp und -regimes).

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Vorgehen:

- Für die vorliegende Nutzenbewertung wird jeweils geprüft, ob entsprechende patientenindividuelle Optimierungsmöglichkeiten in den einzuschließenden Studien gegeben waren.
- Für Studien, in denen (auch) Insulinanaloga eingesetzt werden, wird geprüft, ob diese für die Nutzenbewertung geeignet sind.

2.9.6.2 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nachzuweisen, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. Der Nachweis soll gegenüber einer Intensivierung der Insulintherapie erfolgen. Der pU nimmt die Bewertung auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen vor.

Zur Kommentierung indikationsübergreifender Aspekte der Fragestellung (insbesondere Endpunkte) siehe Abschnitt 2.9.2.2 (Fragestellung A).

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

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

Da keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegen (siehe Abschnitt 2.7.1) wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.9.6.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.6.4.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4E (Abschnitte 4.2.3 und 4.3.1.1 sowie Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

Studienliste des pU

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

Bibliografische Literaturrecherche und Studienregister

Um die relevanten Studien zu Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) zu identifizieren, war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese führte

der pU auch durch. Die laut Dossievorlage geforderte Suche in Studienregistern nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde vom pU ebenfalls durchgeführt.

Die Suchstrategien sind identisch zu denen in Anwendungsgebiet A (einschließlich Recherchedatum, siehe Abschnitt 2.9.2.4.1). Die identifizierten Mängel werden deshalb nicht noch einmal aufgeführt.

Zusammenfassung

Die beschriebenen Mängel in bibliografischen Datenbanken haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den direkten Vergleich unvollständig ist.

Aufgrund der Bestandsmarkt看wertung der Gliptine wurde im Vorfeld eine systematische Literaturrecherche zu allen zugelassenen Gliptinen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern durch das Institut durchgeführt. Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde ein Abgleich mit den Ergebnissen dieser systematischen Literaturrecherche durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) identifiziert.

2.9.6.4.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4E (Abschnitte 4.3.1.1 und 4-6 sowie Anhänge 4-D und 4-E) des Dossiers.

Der pU legt eine direkt vergleichende RCT zu Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) vor. Diese Studie war keine Zulassungsstudie; sie war eine Studie Dritter und nicht vom pU gesponsert. Dementsprechend legt der pU nur die Veröffentlichung [28] vor. Diese Studie ist aus den in Abschnitt 2.7.1 beschriebenen Gründen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

2.9.6.5 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da keine geeigneten Studien für die Bestimmung des Zusatznutzens von Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Humaninsulin plus Metformin, bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) vorliegen, sind auch die Ausführungen des pU zu den Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen die Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzialen, Population etc.

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) herangezogen.

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

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) herangezogen.

2.9.6.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) herangezogen.

2.9.6.9 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.9.6.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4E auf die von ihm eingeschlossene Studie. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitte 2.7.1 und 2.9.6.2).

2.9.6.9.2 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 (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) basiert auf Ergebnissen der Studie Hong 2012 [28], in der die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zu einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne andere orale Antidiabetika) gegenüber einer Dosissteigerung von Insulin verglichen wurde. Der pU leitet daraus einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine Daten vorgelegt wurden, die zur Beantwortung der relevanten Fragestellung geeignet sind. Nähere Ausführungen dazu sind den Abschnitten 2.7.1, 2.9.6.1 und 2.9.6.2 zu entnehmen.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) ist Abschnitt 2.7.3 zu entnehmen.

2.9.6.10 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.9.6.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) herangezogen.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) herangezogen.

2.9.6.10.3 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.

2.9.6.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien von Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen wurden, wird auch die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers. Der im Folgenden verwendete Begriff „orale Antidiabetika (OAD)“ schließt sowohl OAD als auch GLP-1-Agonisten ein.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt. Um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, ist Sitagliptin grundsätzlich als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt. Die Zielpopulation soll sich laut pU auf 5 Indikationen beziehen:

- A) Patienten mit einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin (Bezeichnung: Monotherapie mit Sitagliptin)
- B) Patienten, deren Blutzucker unter einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Sitagliptin plus Metformin).
- C) Patienten, deren Blutzucker unter einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird und bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin vorliegt (Bezeichnung: Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff).
- D) Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff).
- E) Patienten, deren Blutzucker unter einer Insulin-Therapie mit oder ohne Metformin nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Sitagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin).

Obwohl gemäß Fachinformation Kombinationen mit Thiazolidindion möglich sind [3], hält der pU sie für nicht relevant und macht dazu keine Angaben. Dem kann das Institut folgen, da Glitazone – zu denen Thiazolidindion gehört – in Deutschland nicht mehr verordnungsfähig sind [4].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht u. a. durch die verhinderte Gewichtszunahme sowie die Verringerung des Hypoglykämierisikos therapeutische Vorteile von Sitagliptin.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU erläutert die eingeschränkte epidemiologische Datenlage trotz der Bedeutung des Typ-2-Diabetes.

Der pU legt eine IMS Disease-Analyzer-Studie für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation in den 5 Indikationen zugrunde. Diese Studie des Unternehmens IMS Health erfasst Verschreibungsdaten zu mit verschiedenen Antidiabetika behandelten Patienten im Jahr 2011. Aus diesen detaillierten Daten soll sich die Anzahl der Typ-2-Diabetiker nach Medikationsstatus in Deutschland hochrechnen lassen. Die Gesamtzahl der diagnostizierten Typ-2-Diabetiker beträgt hochgerechnet 5 580 306 (Modul 3A des Dossiers, Seite 33).

Die in Frage kommende Zielpopulation für die einzelnen Indikationsgebiete wird vom pU wie folgt operationalisiert:

- A) Für die Monotherapie mit Sitagliptin nimmt der pU an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle und einer gleichzeitigen Kontraindikation von Metformin entweder ein anderes OAD gegeben wird oder es erfolgt eine Umstellung auf die konventionelle Insulintherapie (CT), sofern die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) unter 30 ml/min liegt.
- B) Für die Kombination Sitagliptin plus Metformin geht der pU davon aus, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin zusätzlich ein zweites OAD gegeben wird.
- C) Für die Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff trifft der pU die abweichende Annahme, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Sulfonylharnstoff entweder zusätzlich ein zweites OAD, welches kein Metformin ist, gegeben wird oder dass Insulin zusätzlich zu Sulfonylharnstoff verabreicht wird.
- D) Für die Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff nimmt der pU an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin und Sulfonylharnstoff entweder zusätzlich ein drittes OAD gegeben wird oder es erfolgt eine Umstellung auf Insulin + Metformin.
- E) Für die Kombination Sitagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin nimmt der pU an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels einer Insulinkombinations- oder Insulinmonotherapie entweder ein weiteres OAD gegeben wird (nämlich Insulin + Metformin + OAD oder Insulin + OAD, welches weder Metformin noch Sulfonylharnstoff ist) oder es erfolgt eine Umstellung auf die ICT bzw. auf CT, sofern die GFR mindestens 30 ml/min beträgt.

Für die Monotherapie berechnet der pU die Anzahl der im IMS-Datensatz mit einem Mono-OAD – ausgenommen Metformin – behandelten Patienten sowie die Anzahl der im IMS-Datensatz mit einer CT behandelten Patienten, deren GFR unter 30 ml/min liegt. Er rechnet

die Daten für Deutschland hoch und summiert die Anzahlen. Analog verfährt der pU für andere Indikationen.

Die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation laut pU ist Tabelle 43 zu entnehmen. Dabei nimmt er an, dass der GKV-Anteil 93,9 % beträgt.

Tabelle 43: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU

Indikation	Operationalisierung	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Monotherapie mit Sitagliptin	Summe	533 791 ^e
	Davon: OAD ^a CT ^b	518 043 ^e 15 747 ^e
Kombination Sitagliptin plus Metformin	Metformin + OAD	687 897 ^e
Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff	Summe	70 172 ^e
	Davon: Sulfonylharnstoff + OAD ^a Sulfonylharnstoff + Insulin	29 977 ^e 40 195 ^e
Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Summe	323 681 ^e
	Davon: Metformin + Sulfonylharnstoff + OAD Insulin + Metformin	69 069 ^e 254 612 ^e
Kombination Sitagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin	Summe	681 861 ^e
	Davon: Insulin + OAD ^c	28 027 ^e
	Insulin + Metformin + OAD	94 467 ^e
	CT ^d ICT	162 842 ^e 396 525 ^e
a: außer Metformin b: glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min c: außer Metformin oder Sulfonylharnstoff d: glomeruläre Filtrationsrate ≥ 30 ml/min e: Angabe des pU CT: konventionelle Insulintherapie; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICT: intensiviert konventionelle Insulintherapie; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Bewertung des Instituts

Aufgrund der wenig belastbaren öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten ist nachvollziehbar, dass sich der pU auf einen kommerziellen Datensatz stützt. Insbesondere für die einzelnen Indikationen ist es schwierig, ausschließlich mithilfe der Veröffentlichungen die entsprechende Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln.

Für die IMS-Daten weist der pU jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie. Diese Intransparenz ist als kritisch anzusehen. In den Indikationen Monotherapie mit Sitagliptin und Kombination Sitagliptin plus Metformin sind die vom pU

angegebenen Anzahlen der GKV-Patienten in der Zielpopulation in ihrer Größenordnung allerdings plausibel.

In der Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff operationalisiert der pU die GKV-Zielpopulation über 2 Annahmen: (i) Sulfonylharnstoff + OAD, was plausibel ist, sowie (ii) Sulfonylharnstoff + Insulin, welches zu einer Überschätzung der Patientenzahlen führt. Das Gleiche gilt für die 2 Kombinationen Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff und Sitagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin, in denen manche Annahmen auch zu einer Überschätzung führen, z. B. die Operationalisierung Insulin + Metformin für die Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff.

Insgesamt sind die in den ersten 2 Indikationen angegebenen Anzahlen der GKV-Patienten in der Zielpopulation in ihrer Größenordnung plausibel und in den anderen 3 Indikationen eine Überschätzung.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

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

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es gibt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid) und gegenüber Glipizid in der Kombination mit Metformin. Dieser Zusatznutzen ist jeweils auf Patienten beschränkt, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt ist. Für Patienten, bei denen ein solches Therapieziel nicht angestrebt wird, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen (für weitere Details siehe Abschnitt 2.8). Der Anteil der Patienten mit einer angestrebten normnahen Blutzuckersenkung in der Kombination Sitagliptin plus Metformin kann auf Basis der Daten im Dossier nicht bestimmt werden. Gegenüber Glipizid unterscheidet sich darüber hinaus das Ausmaß des Zusatznutzens je nach Geschlecht. Auch zur Frage der Geschlechtsverteilung in dieser Indikation (Kombination Sitagliptin plus Metformin) liefert das Dossier des pU keine ausreichenden Informationen.

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt korrekt an, dass täglich eine Tablette Sitagliptin eingenommen wird. Außerdem gibt er für Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) sowie Insulin sowohl die Defined Daily Doses (DDD) als auch die zugelassenen Dosierungen nach Fach- und Gebrauchsinformation korrekt an.

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Sitagliptin stellt der pU nachvollziehbar dar. Die Kostendarstellungen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind ebenfalls nachvollziehbar.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Der pU berücksichtigt eine Reihe von zusätzlich notwendigen Leistungen. Sie überschreiten zum Teil die Vorgaben der Fach- und Gebrauchsinformation. Beispielsweise sollen laut pU zusätzlich Kosten für Blutzuckermessgerät, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten für Glimepirid, Glibenclamid und Insulin anfallen. Dem kann das Institut nicht folgen, da die Fach- und Gebrauchsinformation diese nicht regelhaft vorsieht. Ein weiteres Beispiel ist, dass der pU die Kosten für die Untersuchung der Leberwerte bei Glibenclamid berücksichtigt, obwohl die Fach- und Gebrauchsinformation diese nicht regelhaft vorsieht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Es fällt auf, dass der pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Kombinationen Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff und Sitagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin unterschiedliche Jahrestherapiekosten angibt (966,37 bis 1151,12 € versus 1909,19 bis 2561,15 €). In beiden Fällen ist Humaninsulin Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Diskrepanz ist darauf zurückzuführen, dass der pU Humaninsulin unter der Kombination Sitagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin überwiegend als intensivierete konventionelle Insulintherapie operationalisiert und damit von einem regelmäßig höheren Verbrauch an Humaninsulin ausgeht. Der erhöhte Verbrauch in dieser Indikation ist nicht durch die regelhafte Anwendung der Fach- und Gebrauchsinformation gedeckt. Auch schreibt der G-BA in beiden Indikationen lediglich Humaninsulin als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor und gibt somit nicht regelhaft eine intensivierete konventionelle Insulintherapie unter der Kombination Sitagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin vor.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU prognostiziert, dass die Anzahl der mit Sitagliptin behandelten Patienten steigt. Innerhalb der verschiedenen Indikationen erwartet der pU vor allem in den Indikationen Monotherapie mit Sitagliptin, Kombination Sitagliptin plus Metformin und Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff eine größere Anzahl an Patienten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt sind die in den ersten 2 Indikationen angegebenen Anzahlen der GKV-Patienten in der Zielpopulation in ihrer Größenordnung plausibel und in den anderen 3 Indikationen eine Überschätzung. Für die IMS-Daten weist der pU jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient weichen insgesamt nach oben ab, weil der pU umfangreiche zusätzlich notwendige Leistungen, die zum Teil die Vorgaben der Fach- und Gebrauchsinformation überschreiten, miteinbezieht.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.9, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in Abschnitt 2.1.2 des Dossiers in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus von Sitagliptin sowie anderer bereits in Deutschland zugelassener Antidiabetika.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In den Abschnitten 2.2.1 und 2.2.2 des Dossiers beschreibt der pU das zugelassene Anwendungsgebiet. Die Angaben entsprechen der Fachinformation. Darüber hinaus stellt der pU auch den internationalen Zulassungstaus dar. Der pU gibt als Datum der Zulassungserteilung für das erste Anwendungsgebiet den 21.03.2007 an, das heißt, diese wurde mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt.

Es ergibt sich folgende Konsequenz für die Nutzenbewertung:

- Für die Identifizierung von relevanten Studien zu Sitagliptin war eine bibliografische Recherche erforderlich. Diese wurde vom pU auch durchgeführt.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in den Modulen 3A bis 3E jeweils in Abschnitt 3.4 des Dossiers.

Der pU skizziert in Abschnitt 3.4.1 jeweils die Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation der Behandler, die Notwendigkeit von Überwachungsmaßnahmen und Interaktionen mit Lebensmitteln. Darüber hinaus zitiert der pU in Abschnitt 3.4.1 jeweils die Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation. Der pU macht keine Angaben zum Umgang mit dem Arzneimittel zum Thema Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Er macht in Abschnitt 3.4.1 ebenfalls keine Angaben zu Aspekten der qualitätsgesicherten Anwendung, die sich in anderen Abschnitten der Fachinformation befinden (z. B. besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie Maßnahmen bei Überdosierung).

Abschnitt 3.4.2 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR (European Public Assessment Report) ergeben. Da der EPAR zu Sitagliptin keinen Anhang IV enthält, hat der pU zu diesem Abschnitt (in den Modulen 3A bis 3C) keine Angaben gemacht.

In Abschnitt 3.4.3 werden die Inhalte des Risk-Management-Plans tabellarisch zusammengefasst. Die Zusammenfassungen sind unvollständig. Z. B. sind die Maßnahmen zu Hautreaktionen: Pruritus und Kontaktdermatitis nicht beschrieben.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin werden getrennt nach den 5 Indikationen dargestellt. Zusätzlich erfolgt für die Fragestellungen A und B gemäß Auftrag des G-BA auch eine Darstellung des Zusatznutzens gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid / Glipizid plus Metformin (Fragestellungen A2 und B2).

Tabelle 44 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 44: Sitagliptin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Monotherapie mit Sitagliptin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^a	Zusatznutzen nicht belegt
A2	Monotherapie mit Sitagliptin	Glipizid ^b	Zusatznutzen nicht belegt
B1	Sitagliptin plus Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^a 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 ^b	<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
<p>a: Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Gemäß Auftrag des G-BA wurde zusätzlich der Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid (Fragestellung A2) sowie Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin (Fragestellung B2) bewertet.</p>			

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

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

Der pU verwendet zur Einschätzung der Größe der Zielpopulation eine IMS Disease-Analyzer-Studie, welche die Gesamtzahl der diagnostizierten Typ-2-Diabetiker auf 5 580 306 hochrechnet. Für die Monotherapie mit Sitagliptin gibt der pU 533 791 GKV-Versicherten in der Zielpopulation an und für die Kombination Sitagliptin plus Metformin 687 897. Diese Angaben sind in ihrer Größenordnung plausibel. Die Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff beziffert der pU auf 70 172, die Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff auf 323 681 und die Kombination Sitagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin auf 681 861 Patienten. Diese Angaben stellen eine Überschätzung dar, da die verwendeten Operationalisierungen nicht zweckgemäß sind. Auch weist der pU für die IMS-Daten die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie.

Es gibt einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid) und gegenüber Glipizid in der Kombination mit Metformin. Dieser Zusatznutzen ist jeweils auf Patienten beschränkt, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt ist. Für Patienten, bei denen ein solches Therapieziel nicht angestrebt wird, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen (für weitere Details siehe Abschnitt 2.8). Der Anteil der Patienten mit einer angestrebten normnahen Blutzuckersenkung in der Kombination Sitagliptin plus Metformin kann auf Basis der Daten im Dossier nicht bestimmt werden. Gegenüber Glipizid unterscheidet sich darüber hinaus das Ausmaß des Zusatznutzens je nach Geschlecht. Auch zur Frage der Geschlechtsverteilung in dieser Indikation (Kombination Sitagliptin plus Metformin) liefert das Dossier des pU keine ausreichenden Informationen.

Tabelle 45: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Indikationen	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Sitagliptin	Typ-2-Diabetiker mit einer <u>Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin</u>	533 791 ^a	Die Angaben zur Zielpopulation sind in den 2 Indikationen „Monotherapie mit Sitagliptin“ und „Kombination Sitagliptin plus Metformin“ nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel, jedoch wird die Unsicherheit in den Patientenzahlen nicht hinreichend abgebildet. Für die sonstigen Kombinationen stellen die Angaben zur Zielpopulation eine Überschätzung dar. Keine aussagekräftigen Angaben zu den verschiedenen Patientengruppen (Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung, Geschlechterverteilung) im Dossier.
Sitagliptin + Metformin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	687 897 ^a	
Sitagliptin + Sulfonylharnstoff	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Sulfonylharnstoff-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird und bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin vorliegt	70 172 ^a	
Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit <u>Metformin und Sulfonylharnstoff</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	323 681 ^a	
Sitagliptin + Insulin (+ Metformin)	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Insulin-Therapie mit oder ohne Metformin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	681 861 ^a	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 46: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Monotherapie mit Sitagliptin			Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient weichen insgesamt nach oben ab, weil der pU umfangreiche zusätzlich notwendige Leistungen, die zum Teil die Vorgaben der Fach- und Gebrauchsinformation überschreiten, miteinbezieht.
Sitagliptin	Typ-2-Diabetiker mit einer <u>Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin</u>	307,52–636,35 ^a	
Sulfonylharnstoff ^b		220,46–346,82 ^a	
Kombination Sitagliptin plus Metformin			
Sitagliptin + Metformin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	672,63–737,21 ^a	
Metformin + Sulfonylharnstoff ^b		252,74–443,69 ^a	
Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff			
Sitagliptin + Sulfonylharnstoff ^b	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Sulfonylharnstoff-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird und bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin vorliegt	829,40–955,77 ^a	
Humaninsulin (+ Sulfonylharnstoff ^b)		959,16–1205,71 ^a	
Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff			
Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit <u>Metformin und Sulfonylharnstoff</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	861,69–1052,63 ^a	
Humaninsulin (+ Metformin)		966,37–1151,12 ^a	
Kombinationstherapie Sitagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin			
Sitagliptin + Insulin (+ Metformin)	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Insulin-Therapie mit oder ohne Metformin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	1534,63–1751,66 ^a	
Humaninsulin (+ Metformin)		1909,19–2561,15 ^a	
a: Angaben des pU b: Unter Sulfonylharnstoff sind Glibenclamid und Glimepirid zu verstehen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8.1 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation der Behandler

Aus der Fachinformation für Sitagliptin ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer.

Notwendigkeit von Überwachungsmaßnahmen

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen sind nicht erforderlich, die behandelnden Personen oder Einrichtungen müssen nicht für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein.

Interaktionen mit Lebensmitteln

Interaktionen mit Lebensmitteln müssen nicht beachtet werden und 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.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosis von Sitagliptin beträgt 100mg einmal täglich. In Kombination mit Metformin und/oder einem PPAR γ -Agonisten, sollte die Dosis von Metformin und/oder des PPAR γ -Agonisten beibehalten und Sitagliptin gleichzeitig gegeben werden.

In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kann eine niedrigere Dosis des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 50 ml/min) benötigen keine Dosisanpassung von Sitagliptin.

Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl ≥ 30 bis < 50 ml/min) beträgt die Dosis von Sitagliptin 50mg einmal täglich.

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) die eine Hämo- oder Peritonealdialyse erfordert, beträgt die Dosis von Sitagliptin 25mg einmal täglich. Sitagliptin kann ohne Berücksichtigung der Dialysezeiten gegeben werden.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung benötigen keine Dosisanpassung. Sitagliptin wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht.

Ältere Patienten

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten ab 75 Jahren stehen begrenzte Sicherheitsdaten zur Verfügung und Vorsicht ist geboten.

Kinder und Jugendliche

Sitagliptin wird aufgrund fehlender Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit nicht für Patienten unter 18 Jahren empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

Die gemeinsame Gabe mit Metformin oder Ciclosporin zeigte in klinischen Studien keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin. Sitagliptin hatte in klinischen Studien keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Simvastatin, Rosiglitazon, Warfarin oder oralen Kontrazeptiva. Aufgrund der geringen Wirkung auf die Plasmakonzentration von Digoxin sollten Risiko-Patienten für eine Digoxin-Toxizität jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Es ist möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz verändern.

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 11.06.2013 [Zugriff: 19.06.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-711/VerfO_2013-06-11.pdf.
3. MSD. Januvia: Fachinformation [online]. 12.2012 [Zugriff: 19.06.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage III: Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Bundesanzeiger 2010; 62(175): 3855.
5. AbZ Pharma. Glibenclamid AbZ Tabletten: Fachinformation [online]. 03.2013 [Zugriff: 19.06.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Sanofi Aventis. Amaryl: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 19.06.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
7. Pfizer. Fachinformation Glibenese [unveröffentlicht]. 2000.
8. Pfizer Corporation Austria. Minidiab 5 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 01.2013 [Zugriff: 18.06.2013]. URL: <https://pharmaweb.ages.at/downloadDoc.jsf?docId=FIP1296708641>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Linagliptin: erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-11 [online]. 29.11.2012 [Zugriff: 27.05.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 144). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-11_Linagliptin_Erneute_Nutzenbewertung_35a_Absatz_5b_SGB_V.pdf.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A12-16 (Saxagliptin/Metformin): Auftrag A13-14 [online]. 12.04.2013 [Zugriff: 18.06.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 161). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-14_Addendum-zum-Auftrag-A12-16_Saxagliptin-Metformin.pdf.
11. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ticagrelor: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A11-02 [online]. 29.09.2011 [Zugriff: 18.06.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 96). URL: https://www.iqwig.de/download/A11-02_Ticagrelor_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.

13. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes. Brüssel: International Diabetes Federation; 2005. URL: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 27.05.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Rapid Report; Auftrag A05-07 [online]. 06.06.2011 [Zugriff: 18.06.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 87). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf.
16. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Arzneiverordnung in der Praxis 2009; 36(Sonderheft 1 Therapieempfehlungen): 1-43.
17. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes: Kurzfassung; Version 1.1 [online]. 24.04.2013 [Zugriff: 29.04.2013]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.1.pdf.
18. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35(6): 1364-1379.
19. Bristol-Myers Squibb. AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb announce top line results for SAVOR-TIMI-53 cardiovascular outcomes trial of Onglyza (saxagliptin) [online]. 19.06.2013 [Zugriff: 25.06.2013]. URL: <http://news.bms.com/press-release/astrazeneca-and-bristol-myers-squibb-announce-top-line-results-savor-timi-53-cardiovas>.
20. Merck. Sitagliptin cardiovascular outcome study (0431-082 AM1) (TECOS): full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 14.08.2012 [Zugriff: 25.06.2013]. URL: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00790205>.
21. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [online]. 14.05.2012 [Zugriff: 19.06.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.

22. Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Wie recherchiere ich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in EMBASE mit dem Wong-Filter? [online]. In: FAQ-Center Datenbankrecherche. 03.11.2012 [Zugriff: 03.05.2013]. URL: http://www.dimdi.de/static/de/db/faq/recherche/faq_0015.html_319159480.html.
23. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 19.06.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.
25. Food and Drug Administration. Guidance for industry: diabetes mellitus; evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes [online]. 12.2008 [Zugriff: 18.06.2013]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf>.
26. Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet* 2009; 374(9689): 511-513.
27. Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT, Clay RJ, Machotka SV, Kaufman KD et al. Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2010; 64(7): 984-990.
28. Hong ES, Khang AR, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Park KS et al. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(9): 795-802.
29. Garber AJ, Larsen J, Schneider SH, Piper BA, Henry D, Therap GMI. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4(3): 201-208.
30. Schade DS, Jovanovic L, Schneider J. A placebo-controlled, randomized study of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus for whom diet therapy is unsuccessful. *J Clin Pharmacol* 1998; 38(7): 636-641.
31. Johnston PS, Lebovitz HE, Coniff RF, Simonson DC, Raskin P, Munera CL. Advantages of alpha-glucosidase inhibition as monotherapy in elderly type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(5): 1515-1522.
32. Hoffmann J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients: the Essen Study. *Diabetes Care* 1994; 17(6): 561-566.
33. Kovacevic I, Profozic V, Skrabalo Z, Cabrijan T, Zjadic-Rotkvic V, Goldoni V et al. Multicentric clinical trial to assess efficacy and tolerability of acarbose (BAY G 5421) in comparison to glibenclamide and placebo. *Diabetol Croat* 1997; 26(2): 83-89.

34. Segal P, Feig PU, Schernthaner G, Ratzmann KP, Rybka J, Petzinna D et al. The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone. *Diabetes Care* 1997; 20(5): 687-691.

Anhang A – Fragestellung A (Monotherapie): Darstellung der ausgeschlossenen Studien

Die nachfolgende Tabelle 47 gibt einen Überblick über die vom pU vorgelegten Studien zur Bewertung der Monotherapie mit Sitagliptin.

Tabelle 47: Fragestellungen und vorgelegte Studien: Monotherapie

Fragestellung	Indikation	Vom pU vorgelegte Studien
A1	Monotherapie mit Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	<p><i>Direkter Vergleich:</i> Studie P251: Vergleich von Sitagliptin vs. Glimepirid</p> <p><i>Indirekter Vergleich:</i> Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) via Brückenkomparator Placebo Studien P021, P023, P036, P040, P047: Vergleich von Sitagliptin vs. Placebo Studien Garber 2002, Hoffmann 1994, Johnston 1998, Kovacevic 1997, Schade 1998, Segal 1997: Vergleich von Sulfonylharnstoff vs. Placebo</p>
A2	Monotherapie mit Sitagliptin vs. Glipizid	<p><i>Direkter Vergleich:</i> Studie P010: Vergleich von Sitagliptin vs. Glipizid Studie P063: Vergleich von Sitagliptin vs. Glipizid bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung Studie P073: Vergleich von Sitagliptin vs. Glipizid bei Patienten mit dialysepflichtiger, terminaler Niereninsuffizienz</p>

Von dem vorgelegten Studienpool ist lediglich eine Teilpopulation der Studie P063 (Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung) bewertungsrelevant. Nachfolgend sind die Gründe für den Ausschluss der übrigen Studien dargestellt.

Fragestellung A1 Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)***Direkter Vergleich***

Der pU hat die Studie P251 zum Vergleich von Sitagliptin mit Glimepirid in seine Bewertung eingeschlossen. Bei der Studie P251 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie. An der Studie haben ältere Patienten zwischen 65 und 85 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 teilgenommen, die entweder keine antihyperglykämische Therapie erhalten oder nach Absetzen dieser Therapie in der Run-In-Phase einen (unter Diät und Bewegung) unzureichend eingestellten Blutzuckerwert aufweisen. Die Gesamttherapiedauer betrug 30 Wochen.

Gemäß den Einschlusskriterien der Studie ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin – nicht erfüllten (Tabelle 48). Eine Unverträglichkeit gegenüber Metformin war keine Voraussetzung für die Studienteilnahme. Lediglich bei 35 Patienten (7,3 % der 480 randomisierten Patienten) lag eine Kontraindikation gegenüber Metformin vor (mäßige Nierenfunktionsstörung) (Tabelle 49). Der pU stellt in

Modul 4 A die Studienergebnisse dieser 35 Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung dar. Die Teilpopulation zeigt jedoch bereits bei Studienbeginn deutliche Unterschiede in der Blutzuckereinstellung zwischen dem Sitagliptin- und Glimepirid-Arm (Tabelle 50). Dieser Unterschied vergrößert sich am Studienende, so dass eine Interpretation der relevanten Endpunkte nicht mehr möglich ist. Aus diesem Grund werden die Daten der Subgruppe der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung nicht für die Bewertung herangezogen.

Tabelle 48: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – direkter Vergleich: Fragestellung A1, Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Population	
			Metforminunverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin?	Kriterien für eine unzureichende Blutzuckereinstellung
P251	RCT, doppelblind, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch	Placebo-Run-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 30 Wochen	Patienten ≥ 65 und ≤ 85 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, keine Vorbehandlung mit Antidiabetika (≥ 12 Wochen) oder Vorbehandlung mit antihyperglykämischer Monotherapie oder niedrig dosierter Kombinationstherapie (ungefähr ≤ 50 % der Maximaldosis des jeweiligen Wirkstoffs). Patienten haben keine oder maximal mäßige Nierenfunktionsstörung	HbA1c-Wert ≥ 7 % und ≤ 9 % ^a
a: Zum Zeitpunkt von 8 bzw. 2 Wochen vor Randomisierung. HbA1c: Hämoglobin A1c; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 49: Charakterisierung der Interventionen – direkter Vergleich: Fragestellung A1, Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Studie	Intervention Anzahl Patienten	Komparator Anzahl Patienten ^a
P251	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sitagliptin (100 mg/Tag) oder ▪ Sitagliptin (50 mg/Tag) bei mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR ≥ 35 und < 50 ml/min/1,73m²) ▪ + Glimepirid-Placebo ▪ Teilpopulation der Patienten ohne Nierenfunktionsstörung: n = 222 ▪ Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung: n = 19 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sitagliptin-Placebo + ▪ Glimepirid (1–6 mg/Tag) <i>Titration, Dosissteigerung:</i> ▪ Initialdosis 1 mg, Maximaldosis 6 mg ▪ Auftitration durch den Studienarzt während der ersten 18 Wochen ▪ Teilpopulation der Patienten ohne Nierenfunktionsstörung: n = 220 ▪ Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung: n = 16
a: Die Angabe bezieht sich auf Patienten, die mindestens eine Dosis Glimepirid erhalten haben (n = 236). eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; n: Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Tabelle 50: HbA1c-Wert Sitagliptin vs. Glimepirid für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung in der Studie P251 zu Beginn und Ende der Studie

HbA1c	Sitagliptin			Glimepirid			
	Studie	n	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)	n	Werte Studienbeginn MW (SD)	Werte Studienende MW (SD)
	P251 ^a	19	7,93 (0,57)	8,00 (1,35)	16	7,56 (0,61)	7,22 (0,96)
a: Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR 35–49 ml/min) eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; MW: Mittelwert; n: Teilpopulation; SD: Standardabweichung							

Indirekter Vergleich

Der pU legt ergänzend zur Darstellung der direkt vergleichenden Studie einen einfach adjustierten indirekten Vergleich von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen vor. Als Brückenkompator wählt er Placebo. Auf der Sitagliptinseite schließt der pU 5 Studien ein, auf der Sulfonylharnstoffseite schließt er 6 Studien ein. Die vom pU eingeschlossenen 11 Studien sind jedoch zur Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid]) nicht geeignet.

Gemäß den Einschlusskriterien der 11 Studien ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten in den Studien die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin – nicht erfüllten. In den Studien P021, P023, P036, Garber 2002 [29] ist sogar davon auszugehen, dass grundsätzlich alle eingeschlossenen Patienten für eine Metformin-Therapie in Frage kommen, da hier Metformin entweder als Notfallmedikation vorgesehen ist oder als weiterer aktiver Komparator in anderen Studienarmen eingesetzt wird.

Weitere Gründe für einen Studienausschluss bestehen in einer kürzeren Studiendauer als 24 Wochen (Studien P023, P040, Garber 2002 [29] und Schade 1998 [30]) sowie einem nicht zulassungskonformen Einsatz der Sulfonylharnstoffe. So wurde in den Studien Johnston 1998 [31] und Schade 1998 [30] die maximal zugelassene Sulfonylharnstoffdosis (Glibenclamid: 10,5 mg; Glimepirid: 6 mg) überschritten. In den Studien Hoffmann 1994 [32], Kovacevic 1997 [33] und Segal 1997 [34] wurde der eingesetzte Sulfonylharnstoff nicht zulassungskonform titriert.

Erläuternde Angaben zum Studiendesign sowie zur Charakterisierung der jeweils eingeschlossenen Patientenpopulationen und eingesetzten Interventionen sind Tabelle 51 und Tabelle 52 zu entnehmen.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dokuments und in den Abschnitten 2.9.2.4.1 sowie 2.9.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 51: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid, Fragestellung A1)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Population	
			Metforminunverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin	Kriterien für eine unzureichende Blutzuckereinstellung
Sitagliptin vs. Placebo				
P021	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Run-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen Phase B (nicht placebokontrolliert): 80 Wochen ^b	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne antihyperglykämische Therapie (mindestens 8 Wochen) oder mit antihyperglykämischer Monotherapie / niedrig dosierter Kombinationstherapie (Absetzen der Therapie und Auswaschphase)	HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$
P023	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Run-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 18 Wochen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne antihyperglykämische Therapie (mindestens 8 Wochen) oder mit antihyperglykämischer Monotherapie / niedrig dosierter Kombinationstherapie (Absetzen der Therapie und Auswaschphase)	HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$
P036	RCT, doppelblind, parallel, placebo- und aktiv kontrolliert, faktoriell, multizentrisch	Run-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne antihyperglykämische Therapie (mindestens 8 Wochen) oder mit antihyperglykämischer Monotherapie / oraler Zweifachtherapie (Absetzen der Therapie und Auswaschphase)	HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11\%$
P040	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Run-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 18 Wochen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne antihyperglykämische Therapie (mindestens 3 Monate) oder mit antihyperglykämischer Monotherapie / niedrig dosierter Kombinationstherapie (Absetzen der Therapie und Auswaschphase)	HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11\%$ und Nüchternplasmaglukose (FPG) ≥ 130 mg/dl und ≤ 280 mg/dl

(Fortsetzung)

Tabelle 51: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid, Fragestellung A1) (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Population	
			Metforminunverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin	Kriterien für eine unzureichende Blutzuckereinstellung
Sitagliptin vs. Placebo (Fortsetzung)				
P047	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Run-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne antihyperglykämische Therapie (mindestens 8 Wochen) oder mit antihyperglykämischer Monotherapie / niedrig dosierter Kombinationstherapie (Absetzen der Therapie und Auswaschphase)	HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$
Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) vs. Placebo				
Garber 2002	RCT, doppelblind, parallel, placebo- und aktiv kontrolliert, multizentrisch	Run-in-Phase: 2 Wochen Behandlungsphase: 20 Wochen	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ohne medikamentöse antihyperglykämische Therapie (8 Wochen vor Beginn).	HbA1c-Wert zwischen 7 % und 11 %
Hoffmann 1994	RCT, einfach und doppelblind ^a , parallel, placebo- und aktiv kontrolliert, multizentrisch	Screening: maximal 6 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	Erwachsene Patienten (35 bis 70 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, Vorbehandlung allein mit Diät.	HbA1c-Wert zwischen 7 % und 9 %
Johnston 1998	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Run in Phase: 6 Woche Behandlungsphase: 56 Wochen	Ältere Patienten (ab 60 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, die ausschließlich Diät erhalten (12 Wochen vor Randomisierung)	HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 10 %
Kovacevic 1997	Randomisiert, einfach verblindet ^b , multizentrisch	Vorbehandlung mit Diät: 6 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	Patienten zwischen 35 und 70 Jahren mit nicht insulinabhängigem Diabetes mellitus und BPT (basic principles of treatment)	HbA1c-Wert zwischen 7 % und 11 %
Schade 1998	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Titrationphase: 10 Wochen Erhaltungsphase: 12 Wochen	Patienten zwischen 35 und 70 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, keine Vorbehandlung mit Antidiabetika (in den vorangegangenen 6 Monaten)	HbA1c-Wert war kein Einschlusskriterium
Segal 1997	RCT, doppelblind, parallel, placebokontrolliert, multizentrisch	Run in Phase: 4 Wochen Behandlungsphase: 24 Wochen	Patienten zwischen 30 und 70 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, keine medikamentöse Diabetesbehandlung (seit mindestens 3 Monaten).	HbA1c-Wert zwischen 7,5 % und 9,5 %
<p>a: Prüfarzt war unverblindet, um Glibenclamid-Dosis anpassen zu können. Verblindungssituation darüber hinaus unklar, da unterschiedliche Applikationshäufigkeit in den verschiedenen Studienarmen.</p> <p>b: Phase B nur einfach verblindet.</p> <p>HbA1c: Hämoglobin A1c; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Tabelle 52: Charakterisierung der Interventionen – indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid, Fragestellung A1)

Studie	Intervention Anzahl Patienten^a	Brückenkompator Anzahl Patienten
Sitagliptin vs. Placebo		
P021	Sitagliptin (100 mg/Tag) N = 238 ^c	Placebo N = 253
	Metformin ist Rescue-Medikation	
P023	Sitagliptin (100 mg/Tag) N = 205 ^c	Placebo N = 110
	Metformin ist Rescue-Medikation	
P036	Sitagliptin (100 mg/Tag) N = 179	Placebo N = 176
	Weitere Studienarme mit Metformin-Monotherapie oder Kombination aus Metformin und Sitagliptin	
P040	Sitagliptin (100 mg/Tag) N = 352	Placebo N = 178
P047	Sitagliptin (100 mg/Tag) N = 102	Placebo N = 104
Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) vs. Placebo		
Garber 2002 ^c	Glyburide (Glibenclamid) 2,5 mg (2,5 mg – 10 mg/Tag) Titration: Anfangsdosis 2,5 mg während der ersten 4 Wochen, Erhöhung der Studienmedikation in den Wochen 4, 6 und 8 um jeweils 2,5 mg. Die Titration wurde 2-wöchig fortgeführt bis Blutzuckerkontrolle vorlag oder die Maximaldosis von 4 Tabletten (10mg) erreicht war. Kriterien für die Titration (mit Zielwert): Nüchternplasmazucker und 5-Tage-mittlerer Glukosewert ≥ 126 mg/dl und keine Hinweise auf Hypoglykämien oder Nüchternplasmaglukosewert zwischen 100 mg/dl und 126 mg/dl und 5-Tage-mittlerer Glukosewert > 140 mg/dl und keine Hinweise auf Hypoglykämien N = 161	Placebo N = 161
	Weitere Studienarme mit Metformin-Monotherapie oder Kombination aus Metformin und Glibenclamid	
Hoffmann 1994	Glibenclamid 3,5 mg – 10,5 mg /Tag Keine Titration der Glibenclamiddosis, sondern individuelle Festlegung einer Dosis zwischen 3,5 mg und 10,5 mg. N = 32	Placebo N = 32

(Fortsetzung)

Tabelle 52: Charakterisierung der Interventionen – indirekter Vergleich: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid, Fragestellung A1) (Fortsetzung)

Studie	Intervention Anzahl Patienten ^a	Brückenkompparator Anzahl Patienten
Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid) vs. Placebo (Fortsetzung)		
Johnston 1998	Glibenclamid 1,25 – 20 mg/Tag Titration: Anfangsdosis 1,25 mg/Tag, schrittweise Erhöhung der Studienmedikation während der ersten 40 Wochen auf 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg, 15 mg oder 20 mg ^b /Tag möglich. Kriterien Titration (mit Zielwert): Dosiserhöhung bei einem Nüchternplasmaglukose wert über 140 mg/dl; Dosisreduktion, wenn der Nüchternplasmaglukosewert und/oder die Selbstmessung des Blutzuckers ein Hypoglykämierisiko annehmen ließ. N = 104	Placebo Dummy-Titration N = 101
Kovacevic 1997	Glibenclamid 3,5 – 10,5 mg/Tag Es ist unklar, ob der Sulfonylharnstoff titriert wird. Die Glibenclamid-Dosis wurde individuell basierend auf den Blutzuckermessungen angepasst (1–3-mal täglich 3,5 mg) N = 33	Placebo N = 31
Schade 1998	Glimepirid 1 – 8 mg/Tag ^c Titration Anfangsdosis 1 mg/Tag, Auftitration in den ersten 10 Wochen im Abstand von 2 Wochen auf bis zu 8 mg/Tag bis zum Erreichen einer optimalen Dosis (Nüchternplasmaglukosewert zwischen 90 und 150 mg/dl). Tagesdosierungen: 1,2,3,4,6 oder 8 mg. Falls klinisch indiziert, konnte die Glimepiriddosis reduziert werden. Optimale Dosis wurde von Woche 10 bis Ende der Studie beibehalten. N = 123	Placebo Placebotitration wie für Glimepirid beschrieben N = 126
Segal 1997	Glibenclamid 3,5 – 7,0 mg/Tag Titration: Anfangsdosis: 3,5 mg/Tag. Eine Verdoppelung der Dosis nach 4 Wochen war möglich, wenn die Hyperglykämie nach Einschätzung des Prüfarztes inakzeptabel war. Eine Reduktion der Dosis war nicht möglich und Patienten mit symptomatischer Hypoglykämie wurden von der Studie ausgeschlossen. N = 69	Placebo N = 65
<p>a: Es werden nur für die Bewertung relevante Studienarme aufgeführt. b: Die zugelassene tägliche Maximaldosis von Glibenclamid (nicht mikronisiert) liegt bei 15 mg. c: Die zugelassene Maximaldosis von Glimepirid liegt bei 6mg/Tag. HbA1c: Hämoglobin A1c; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Fragestellung A2: Sitagliptin vs. Glipizid

Der pU hat für den Vergleich von Sitagliptin in der Monotherapie gegenüber Glipizid die 3 direktvergleichenden Studien (P010, P073 und P063) eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die zulassungskonform behandelte Teilpopulation der Studie P063 herangezogen (siehe Abschnitt 2.3.3). Die Studien P010 und P073 sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber Glipizid nicht relevant.

Bei der Studie P010 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv- und placebo-kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie. An diese Studie schließen sich die beiden aktiv kontrollierten Extensionsphasen P010-10 und P010-20 an. Eingeschlossen waren Patienten zwischen 21 und 75 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die entweder keine antihyperglykämische Therapie erhalten haben oder nach Absetzen dieser Therapie in der Run-In-Phase einen (unter Diät und Bewegung) einen unzureichend eingestellten Blutzuckerwert aufweisen. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin – nicht erfüllten. Eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin war keine Voraussetzung für die Studienteilnahme. Erläuternde Angaben zur eingeschlossenen Patientenpopulation sind Tabelle 53 zu entnehmen. Zudem wurde Metformin in den beiden Extensionsphasen der Studie als Notfallmedikation eingesetzt, woraus ebenfalls zu schließen ist, dass die eingeschlossenen Patienten grundsätzlich für eine Metformin-Therapie in Frage kommen.

Bei der Studie P073 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte doppelblinde Zulassungsstudie. An der Studie haben Patienten ab 30 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 und dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz teilgenommen, deren Blutzucker unter Diät und Bewegung allein nicht ausreichend eingestellt ist. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz besteht zwar eine Kontraindikation gegenüber Metformin, so dass in dieser Studie Patienten eingeschlossen sind, für die eine Zulassung für die Monotherapie mit Sitagliptin besteht. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist jedoch der Einsatz des Komparators Glipizid nicht zulassungskonform. Wie der pU selbst beschreibt, ist Glipizid seit dem Jahr 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen. Um den aktuellen zugelassenen Erkenntnisstand zum Einsatz von Glipizid heranziehen zu können, wurde daher die in Österreich derzeit aktuelle Fachinformation für Glipizid zugrunde gelegt. Laut dieser Fachinformation ist Glipizid für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert [8].

Tabelle 53: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid (nicht bewertungsrelevante Studien)

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Population	
			Metforminunverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin	Kriterien für eine unzureichende Blutzuckereinstellung
P010	RCT, doppelblind, parallel, placebo- und aktiv kontrolliert, multizentrisch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diät und Bewegung-Run-in Phase: bis zu 8 Wochen ▪ Placebo-Run-in-Phase: 2 Wochen ▪ Behandlungsphase: 12 Wochen 	Patienten ≥ 21 und ≤ 75 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, ohne antihyperglykämische Therapie oder mit oraler antihyperglykämischer Monotherapie	HbA1c-Wert $\geq 6,5$ % und < 10 % ^a
P010-10	Extension zu P010	▪ 40 Wochen		
P010-20	Extension zu P010	▪ 54 Wochen		
P073	RCT, doppelblind, parallel, aktiv kontrolliert, multizentrisch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Phase mit Diät und Bewegung sowie Auswaschphase oraler Antidiabetika: bis zu 14 Wochen ▪ Placebo-Run-in-Phase: 2 Wochen ▪ Behandlungsphase: 54 Wochen 	Patienten ≥ 30 Jahre mit Diabetes mellitus Typ 2 und dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz (seit mindestens 6 Monaten), mit unzureichender Blutzuckerkontrolle ohne antihyperglykämische Therapie (≥ 12 Wochen) oder mit antihyperglykämischer Monotherapie oder niedrig dosierter Kombinationstherapie	HbA1c-Wert $\geq 7,0$ % und $\leq 9,0$ % ^a
a: Zum Zeitpunkt 2 Wochen vor Randomisierung. HbA1c: Hämoglobin A1c; RCT: randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 54: Charakterisierung der Interventionen – direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid

Studie	Intervention Anzahl Patienten	Komparator Anzahl Patienten
P010	Sitagliptin (100 mg/Tag) + Glipizid-Placebo (Double-Dummy: Titration wie für Glipizid beschrieben)	Sitagliptin-Placebo + Glipizid (5–20 mg/Tag)
	Teilpopulation der Patienten mit 100 mg Sitagliptin pro Tag ab Studienbeginn ^a : N = 124	N = 123
		<p>Titration, Dosissteigerung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Initialdosis war 5 mg/Tag, Maximaldosis 20 mg ▪ Auftitration in 3 Schritten im Abstand von 2 Wochen, Dosiserhöhung jeweils in 5mg-Schritten. <p>Entscheidungsbasis für die Auftitration</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Der Mittelwert einer 7-Punkte Blutzuckermessung ist > 160 mg/dl und ▪ Glucosemessung (Fingerstick) bei Visite sowie nüchtern gemessene Blutzuckerwerte (Selbstmessung der Patienten in der Vorwoche der Visite) sind alle >110 mg/dl und ▪ alle vom Patienten selbst gemessenen Blutzuckerwerte der Vorwoche sind >100 mg/dl und ▪ der Patient hatte seit der letzten Visite keine Hypoglykämie bzw. keine Symptome einer Hypoglykämie <p>Titration, Dosisreduktion</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosisreduktion während der gesamten Studie zur Vermeidung und Kontrolle von Hypoglykämien möglich
P010-10	N = 91	N = 79
P010-20	N = 154 ^b	N = 56
Metformin ist Notfallmedikation in den Extensionsphasen P10-10 und P010-20		

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Charakterisierung der Interventionen – direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid (Fortsetzung)

Studie	Intervention Anzahl Patienten	Komparator Anzahl Patienten
P073	Sitagliptin (25 mg/Tag) + Glipizid-Placebo (Double-Dummy: Titration wie für Glipizid beschrieben) N = 64	Sitagliptin-Placebo + Glipizid (2,5–20 mg/Tag) N = 65 Titration, Dosissteigerung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Initialdosis war 2,5 mg/Tag ▪ Auftitration: Ab der 2. Woche mögliche Auftitration in 4 Schritten (zunächst um 2,5 mg, dann jeweils um 5 mg) bis zu einer Maximaldosis von 20 mg/Tag; Hochdosierungen sollten nicht häufiger als jede 2. Woche erfolgen; ab 15 mg wird die Dosis auf 2 Gaben pro Tag verteilt; Entscheidungsbasis für die Auftitration <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nüchtern- und präprandialer Fingerstick Blutzuckerwert (in der Vorwoche der Visite): ≥ 120 mg/dl und der Patient hatte seit der letzten Visite keine Hypoglykämie oder Symptome, die nach Einschätzung des Prüfarztes Anzeichen für eine Hypoglykämie waren. Titration, Dosisreduktion <ul style="list-style-type: none"> ▪ Eine Dosisreduktion aufgrund des Verdachts von Hypoglykämien war jederzeit möglich. Glipizid wurde abgesetzt, wenn unter der minimalen Dosis von 2,5 mg weitere Hypoglykämien auftraten. Eine erneute Erhöhung der Dosis war möglich, wenn dies klinisch angemessen erschien.
<p>a: Dosisfindungsstudie mit 3 weiteren Sitagliptin-Armen in anderen Dosierungen. Diese Arme werden im Verlauf der ersten Extensionsphase (P010-10) auf 100 mg/Tag umgestellt. Aufgrund der zunächst nicht zulassungskonformen Dosierung sind diese Arme für die Bewertung nicht relevant.</p> <p>b: Für die 2. Extensionsphase wurde die Studie P010-10 mit einer weiteren Studie (P014-10) zusammengefasst, sodass insgesamt 154 Patienten eingeschlossen waren. Angaben zu der Teilpopulation der Patienten, die von Beginn der Studie P010 bereits im Studienarm 100mg Sitagliptin/Tag waren, liegen nicht vor.</p> <p>N: Anzahl der randomisierten Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

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

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

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Die Bewertung sollte zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen beinhalten 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. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

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

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁵, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus 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?

⁵ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁵, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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