

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffe Sitagliptin/Metformin 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 und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Sitagliptin und Metformin (im Weiteren als Sitagliptin/Metformin bezeichnet) 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/Metformin und damit unterschiedliche Fragestellungen.

Gemäß der Beratungsanfrage des pU an den G-BA wurde 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/Metformin

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

Abweichungen des pU

In keiner der 3 Indikationen schränkt der pU den Studieneinschluss auf Studien mit der zulassungskonformen Tagesdosierung der Fixkombination (Sitagliptin: 100 mg; Metformin: mindestens 1700 mg) ein.

In der Indikation Sitagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff plus Metformin (Fragestellung A) schließt der pU Studien mit Sulfonylharnstoffen ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe (Glibenclamid und Glimepirid) ein. Gemäß Auftrag des G-BA werden zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet.

In der Indikation Sitagliptin/Metformin plus Insulin (Fragestellung C) 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 -regimes) haben.

Ergebnisse

Sitagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff 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 A1) und zusätzlich gegenüber Glipizid plus Metformin (Fragestellung A2) bestimmt. Für die Fragestellungen lag jeweils 1 Studie vor: in der Studie P803 wurde Sitagliptin/Metformin mit Glimepirid plus Metformin verglichen und in der Studie P024 mit Glipizid plus Metformin. Beide Studien sind für die Bewertung der Fixkombination Sitagliptin/Metformin nicht relevant, da nicht ersichtlich ist, ob und ggf. wie viele Patienten die für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin zulassungskonforme Metformindosis von mindestens 1700 mg/Tag Metformin erhalten haben. Der pU hat nicht nachgewiesen, dass die Ergebnisse der Studien von der verwendeten Metformin-Dosis unabhängig sind. In der parallel erstellten Dossierbewertung zu Sitagliptin (A13-02) wurden dieselben Studien P803 und P024 vom pU vorgelegt. Im Falle des Nachweises, dass die Ergebnisse der beiden Studien nicht von der Metformindosis abhängen, könnten daher die in der Dossierbewertung A13-02 genannten Ergebnisse auch für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin herangezogen werden.

Der pU bewertet demgegenüber den Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin gegenüber Sulfonylharnstoffen (ohne Einschränkung auf einzelne Wirkstoffe) plus Metformin ohne Berücksichtigung der zulassungskonformen Metformindosis und leitet diesen mittels einer meta-analytischen Auswertung der beiden Studien P803 und P024 ab.

Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff vs. Humaninsulin (ggf. plus Metformin)

Der pU identifiziert keine Studie zu Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Sitagliptin/Metformin plus Insulin vs. Humaninsulin (ggf. plus 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 relevant, da weniger als die Hälfte der behandelten Patienten Metformin erhielten. Die weiteren in der Studie verwendeten oralen Antidiabetika waren α -Glucosidasehemmer, Sulfonylharnstoffe, Glinide und Glitazone. In Kombination mit diesen Kombinationspartnern ist Sitagliptin jedoch nicht zugelassen – mit Ausnahme der Glitazone, die jedoch für die vorliegende Bewertung nicht relevant sind. Auswertungen für die zulassungskonform behandelten Patienten lagen nicht vor.

Darüber hinaus ist nicht ersichtlich, ob und ggf. wie viele Patienten die für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin zulassungskonforme Metformindosis von mindestens 1700 mg/Tag Metformin erhalten haben.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Sitagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	Zusatznutzen nicht belegt ^b
A2	Sitagliptin/Metformin	Glipizid plus Metformin ^a	Zusatznutzen nicht belegt ^b
B	Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
C	Sitagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden.</p> <p>b: In der parallel erstellten Dossierbewertung zu Sitagliptin (A13-02) wurden für diese Fragestellungen dieselben Studien P803 bzw. P024 vom pU vorgelegt. Im Falle des Nachweises, dass die Ergebnisse der beiden Studien nicht von der Metformindosis abhängen, könnte die in der Dossierbewertung A13-02 genannte Bewertung zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auch für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin herangezogen werden.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss. pU: pharmazeutischer Unternehmer.</p>			

Da der Zusatznutzen in keiner Indikation belegt ist, gibt es folglich auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.