

IQWiG-Berichte – Nr. 176

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

Dossierbewertung

Auftrag: A13-03
Version: 1.0
Stand: 27.06.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Sitagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

27.03.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-03

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:

- Helmut Hörn
- Lars Beckmann
- Elke Hausner
- Thomas Kaiser
- Stefan K. Lhachimi
- Regine Potthast
- Wiebke Sieben
- Min Zhou

Schlagwörter: Sitagliptin, Metformin, Diabetes mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
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	8
2.3 Fragestellung A: Sitagliptin/Metformin	11
2.3.1 Informationsbeschaffung (Fragestellung A).....	11
2.3.2 Fragestellung A1: Sitagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	11
2.3.2.1 Studienpool	11
2.3.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	12
2.3.2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	12
2.3.3 Fragestellung A2: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin	13
2.3.3.1 Studienpool	13
2.3.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	13
2.3.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	14
2.4 Fragestellung B: Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	15
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	15
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	15
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	16
2.5 Fragestellung C: Sitagliptin/Metformin plus Insulin	17
2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	17
2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	20
2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	20
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	21
2.7.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	21
2.7.2 Kommentar zur Fragestellung A: Sitagliptin/Metformin.....	21
2.7.2.1 Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie	21

2.7.2.2	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	22
2.7.2.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	23
2.7.2.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	24
2.7.2.4.1	Informationsbeschaffung.....	24
2.7.2.4.2	Studienpool	25
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	25
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	25
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	26
2.7.2.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	26
2.7.2.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	26
2.7.2.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	26
2.7.2.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
2.7.2.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	27
2.7.2.10.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	27
2.7.2.10.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	27
2.7.2.10.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	27
2.7.2.10.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	27
2.7.3	Kommentar zur Fragestellung B: Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff.....	28
2.7.4	Kommentar zur Fragestellung C: Sitagliptin/Metformin plus Insulin	29
2.7.4.1	Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie	29
2.7.4.2	Fragestellung / Einschlusskriterien.....	30
2.7.4.3	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	31
2.7.4.4	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	31
2.7.4.4.1	Informationsbeschaffung.....	31
2.7.4.4.2	Studienpool	32
2.7.4.5	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	32

2.7.4.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	33
2.7.4.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	33
2.7.4.8	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	33
2.7.4.9	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	33
2.7.4.9.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	33
2.7.4.9.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	33
2.7.4.10	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	34
2.7.4.10.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	34
2.7.4.10.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	34
2.7.4.10.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	34
2.7.4.10.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	34
3	Kosten der Therapie	35
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Module 3A bis 3C, jeweils Abschnitt 3.2).....	35
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	35
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	35
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	35
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Module 3A bis 3C jeweils Abschnitt 3.3)	37
3.2.1	Behandlungsdauer	37
3.2.2	Verbrauch	37
3.2.3	Kosten.....	38
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	38
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	38
3.2.6	Versorgungsanteile	38
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	38
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	39
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	39

4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	39
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Module 3A bis 3C, jeweils Abschnitt 3.4).....	39
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	41
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	41
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	42
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	42
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44
6	Literatur	51
	Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	52

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Sitagliptin/Metformin	4
Tabelle 3: Sitagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Indikationen und zweckmäßige Vergleichstherapie zu Sitagliptin/Metformin	8
Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin plus Insulin vs. Humaninsulin plus Metformin.....	17
Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin plus Insulin vs. Humaninsulin plus Metformin.....	18
Tabelle 7: Sitagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	20
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU.....	36
Tabelle 9: Zusammenfassung – Sitagliptin/Metformin: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	42
Tabelle 10: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	43
Tabelle 11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CT	conventional insulin therapy (konventionelle Insulintherapie)
DDD	Defined Daily Doses
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin A1c
ICT	intensified insulin therapy (intensivierte konventionelle Insulintherapie)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

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 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.

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 Stellungnahme-

verfahren 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitt 2.2	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung einer Übersicht der Fragestellung dieser Nutzenbewertung
Abschnitte 2.3 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 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 intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) sowie die Insulindosissteigerung als Vergleichstherapien. Dies stellt eine angemessene Konkretisierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Für eine patientenindividuelle Optimierung können unterschiedliche Insulin-Therapieschemata medizinisch sinnvoll sein. In die vorliegende Nutzenbewertung werden Studien eingeschlossen, in denen die Patienten die Möglichkeit der Therapieoptimierung auf patientenindividueller Basis (inklusive Wechsel des Therapietyps und -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.

2.2 Fragestellungen

Die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Sitagliptin und Metformin (im Weiteren als „Sitagliptin/Metformin“ bezeichnet) 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:

- **Sitagliptin/Metformin:** bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.
- **Sitagliptin/Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff** bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.
- **Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Insulin** bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Darüber hinaus ist Sitagliptin/Metformin 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/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.		

Fragestellung A: Sitagliptin/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/Metformin gegenüber folgenden Vergleichstherapien bewertet:

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

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 ergänzend die aktuelle Fachinformation aus Österreich [8] herangezogen, wo Glipizid weiterhin zugelassen ist.

Die Nutzenbewertung wird für Sitagliptin/Metformin gemäß Fachinformation [3] für die oben beschriebene Patientenpopulation und die zulassungskonforme Tagesdosierung der Fixkombination (Sitagliptin: 100 mg; Metformin: mindestens 1700 mg) durchgeführt. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der den Studieneinschluss nicht auf Studien mit den genannten Dosierungen beschränkt.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die vom G-BA festgelegte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin (Fragestellung A1) und gemäß Auftrag des G-BA zusätzlich Glipizid plus Metformin (Fragestellung A2) verwendet. 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 führt keine separate Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und Glipizid (sondern gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt) durch (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Fragestellung B: Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff vs. Humaninsulin plus Metformin

Die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff wird gemäß Fachinformation [3] für die oben beschriebene Patientenpopulation und die zulassungskonforme Tagesdosierung der Fixkombination (Sitagliptin: 100 mg; Metformin: mindestens 1700 mg) durchgeführt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die vom G-BA festgelegte Therapie mit Humaninsulin plus Metformin (ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist) verwendet. Der pU schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Fragestellung C: Sitagliptin/Metformin plus Insulin

Die Nutzenbewertung wird für Sitagliptin/Metformin plus Insulin gemäß Fachinformation [3] für die oben beschriebene Patientenpopulation und die zulassungskonforme Tagesdosierung der Fixkombination (Sitagliptin: 100 mg; Metformin: mindestens 1700 mg) durchgeführt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird die vom G-BA festgelegte Therapie mit Humaninsulin plus Metformin (ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) verwendet. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der den Studieneinschluss nicht auf Studien mit den genannten Dosierungen beschränkt. 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 des Therapietyps und -regimes) haben.

Zusammenfassung

Zusammenfassend wird die Bewertung von Sitagliptin/Metformin in den verschiedenen Indikationen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Für die Fragestellung A (Sitagliptin/Metformin) wird zudem der Zusatznutzen gegenüber Glipizid plus Metformin (Fragestellung A2) bewertet. Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen. Es werden nur Studien mit einer gemäß der Fachinformation der Fixkombination zulassungskonformen Gabe von Sitagliptin (100 mg/Tag) und Metformin (mindestens 1700 mg/Tag) eingeschlossen. Dabei werden auch Studien berücksichtigt, die mit einer freien Kombination von Sitagliptin und Metformin durchgeführt wurden, sofern die in den Studien gegebenen Dosierungen von Sitagliptin und Metformin durch die Fixkombination dargestellt werden können.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in den Modulen 3A-C, jeweils in Abschnitt 3.1, und in den Modulen 4A-C, jeweils in Abschnitt 4.2.1 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.7.2, 2.7.3 und 2.7.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Fragestellung A: Sitagliptin/Metformin

2.3.1 Informationsbeschaffung (Fragestellung A)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

Durch die eigenen Recherchen wurden keine zusätzlichen Studien identifiziert.

Weitere Informationen zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.2.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Fragestellung A1: Sitagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimpirid) plus Metformin

2.3.2.1 Studienpool

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Fixkombination Sitagliptin/Metformin zu treffen. Dies wird nachfolgend begründet.

Der pU schließt die Studie P803 in seine Nutzenbewertung ein. Dies ist eine vom pU gesponserte randomisierte, doppelblinde Studie mit einer 30-wöchigen Behandlungsdauer zum Vergleich von Sitagliptin plus Metformin mit Glimpirid plus Metformin. Sie wurde an erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt, deren Blutzucker mit einer Metformindosierung von mindestens 1500 mg/Tag nicht ausreichend gesenkt wurde (definiert als glykosylierter Hämoglobin A1c (HbA1c)-Wert zwischen 6,5 % und 9,0 %). Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu Glimpirid auf Basis einer bestehenden Metformingabe zu untersuchen.

In die Studie waren Patienten eingeschlossen, die laut Einschlusskriterium der Studie eine stabile Metformindosis von mindestens 1500 mg/Tag über mindestens 12 Wochen vor Studienbeginn erhalten haben sollten. Diese Dosierung sollte während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten werden. In den vorliegenden Unterlagen fehlen die Angaben,

ob und ggf. wie viele Patienten die für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin zulassungskonforme Metformindosis von mindestens 1700 mg/Tag Metformin erhalten haben. Diese Angaben liegen weder für den Zeitraum vor Studienbeginn noch für den Zeitraum während der Studie vor. Der pU adressiert diese Thematik nicht explizit. Aus Sicht des pU sind die Tagesdosierungen der Einzelwirkstoffe in den eingeschlossenen Studien mit der Tagesdosierung der Fixkombination vergleichbar. Hierzu legt er jedoch keine Daten vor.

Einen Nachweis, inwieweit die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie P803 auf die zulassungskonform behandelten Patienten (mit einer Metformindosis von mindestens 1700 mg/Tag) übertragbar sind, legt der pU nicht vor. Die vom pU vorgelegten Daten sind daher nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Die Zielpopulation gemäß Zulassung umfasst auch Patienten, die bereits mit der Kombination aus Sitagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt wurden. Diese Patientenpopulation wird vom pU in den Einschlusskriterien nicht genannt. Eine Begründung für dieses Vorgehen fehlt.

Eine ausführliche Beschreibung der Studie ist der Dossierbewertung zu Sitagliptin (Auftrag A13-02) [9] zu entnehmen.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung A1 Sitagliptin/Metformin liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) nicht belegt.

2.3.2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin). 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 unter zusätzlichem Einbezug einer Studie im Vergleich zu Glipizid einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen ab.

In der parallel erstellten Dossierbewertung zu Sitagliptin (A13-02) [9] wurde dieselbe Studie P803 vom pU vorgelegt. Im Falle des Nachweises, dass die Ergebnisse dieser Studie nicht von der Metformindosis abhängen, könnten daher die in der Dossierbewertung A13-02 genannten Ergebnisse auch für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin herangezogen werden.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.9 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.3 Fragestellung A2: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin

2.3.3.1 Studienpool

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

Der pU schließt die Studie P024 in seine Nutzenbewertung ein. Dies ist eine vom pU gesponserte randomisierte, doppelblinde Zulassungsstudie mit einer 104-wöchigen Behandlungsdauer zum Vergleich von Sitagliptin plus Metformin mit Glipizid plus Metformin. Sie wurde mit erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt, deren Blutzucker mit einer Metformindosierung von mindestens 1500 mg/Tag nicht ausreichend gesenkt wurde (definiert als HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 10,0 %). Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Zusatztherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu Glipizid auf Basis einer bestehenden Metformingabe zu untersuchen.

Wie bereits für die Studie P803 in Fragestellung A1 beschrieben, sollten die randomisierten Patienten laut Einschlusskriterium eine Metformindosis von mindestens 1500 mg/Tag erhalten, die während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten werden sollte. Auch für die Studie P024 fehlen in den vorliegenden Unterlagen die Angaben, ob und ggf. wie viele Patienten die zulassungskonforme Metformindosis von mindestens 1700 mg/Tag erhalten haben, bzw. der Nachweis, inwieweit die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie P024 auf die zulassungskonform behandelten Patienten (mit einer Metformindosis von mindestens 1700 mg/Tag) übertragbar sind. Die vom pU vorgelegten Daten sind daher nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu treffen. Die Zielpopulation gemäß Zulassung umfasst auch Patienten, die bereits mit der Kombination aus Sitagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt wurden. Diese Patientenpopulation wird vom pU in den Einschlusskriterien nicht genannt. Eine Begründung für dieses Vorgehen fehlt.

Weitere Details finden sich in der Kommentierung zur Studie P803 (Abschnitt 2.3.2) und in der Dossierbewertung zu Sitagliptin (Auftrag A13-02) [9].

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.1 des Dossiers sowie in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung A2 Sitagliptin/Metformin liegen keine relevanten Daten vor. Damit ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) nicht belegt.

2.3.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin im Vergleich zu Glipizid. 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 unter zusätzlichem Einbezug einer Studie im Vergleich zu Glimepirid einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen ab.

In der parallel erstellten Dossierbewertung zu Sitagliptin (A13-02) [9] wurde dieselbe Studie P024 vom pU vorgelegt. Im Falle des Nachweises, dass die Ergebnisse dieser Studie nicht von der Metformindosis abhängen, könnten daher die in der Dossierbewertung A13-02 genannten Ergebnisse auch für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin herangezogen werden.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.9 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Fragestellung B: Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

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

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

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

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 4B, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Humaninsulin plus Metformin, bzw. nur 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.

2.5 Fragestellung C: Sitagliptin/Metformin plus Insulin

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sitagliptin/Metformin plus Insulin (bis zum 01.02.2013 abgeschlossene Studien)
- bibliografische Literaturrecherche zu Sitagliptin/Metformin plus Insulin (letzte Suche am 25.02.2013 – Stichtag 01.02.2013)
- Recherche in Studienregistern zu Sitagliptin/Metformin 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 zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4C, Abschnitt 4.2.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.4.4 der vorliegenden Dossierbewertung.

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

Der pU schließt eine direkt vergleichende Studie in die Bewertung ein. Diese wird in Tabelle 5 und Tabelle 6 charakterisiert.

Tabelle 5: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin plus Insulin vs. Humaninsulin plus Metformin

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Population	
			Art der Vorbehandlung	Kriterien für eine unzureichende Blutzuckereinstellung
Hong 2012	RCT, parallel, aktiv kontrolliert, monozentrisch, offen,	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: glykosyliertes Hämoglobin A1c; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.				

Tabelle 6: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich:
Sitagliptin/Metformin plus Insulin vs. Humaninsulin plus Metformin

Studie	Sitagliptin/Metformin plus Insulin 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 Studienvisite 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	Sitagliptin plus Insulin plus OAD; (n = 61) Anzahl Patienten (%) ^b
		Insulinintensivierung plus OAD; (n = 63) Anzahl Patienten (%) ^b
	Sulfonylharnstoffe	15 (24,6)
	Glinide	8 (13,1)
	Metformin	28 (45,9)
	Davon Patienten mit einer Dosis ≥ 1700 mg/Tag	Unklar
	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 Prüfarzte konnten die Insulindosis eines Patienten gemäß ihrer klinischen Beurteilung ausschließlich beim Auftreten von schweren oder sich wiederholenden hypoglykämischen Ereignissen reduzieren. b: Ein Patient konnte mehrere Begleitbehandlungen erhalten. HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin A1c; N: Anzahl randomisierter Patienten, n: Anzahl ausgewerteter Patienten; OAD: orales Antidiabetikum; 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 oralen Antidiabetika (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. Laut Tabelle 1 (demografische Daten zum Studienbeginn) der Publikation [10] haben lediglich 45,9 % der behandelten Patienten im Sitagliptin/Metformin plus Insulin Arm und 41,3 % der behandelten Patienten im Humaninsulin plus Metformin Arm der behandelten Patienten Metformin erhalten. Die weiteren in der Studie verwendeten oralen Antidiabetika waren α -Glucosidasehemmer, Sulfonylharnstoffe, Glinide und Glitazone. In Kombination mit diesen Kombinationspartnern ist Sitagliptin/Metformin im Rahmen einer Insulintherapie jedoch nicht zugelassen. Es ist zudem nicht ersichtlich, ob die Patienten, die Metformin erhielten, dieses als alleiniges OAD bekamen oder ggf. in Kombination mit einem der genannten antidiabetischen Wirkstoffe.

Darüber hinaus ist für die vorliegende Nutzenbewertung auch lediglich die Teilpopulation der Patienten relevant, die mindestens 1700 mg/Tag Metformin erhalten haben (gemäß den Vorgaben der Fachinformation der Fixkombination [3]). Zu dieser Zielpopulation trifft der pU keine Aussagen. Entsprechende Angaben gehen auch aus der Publikation zu Hong 2012 [10] nicht hervor.

Der pU zieht für seine Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin plus Insulin die Ergebnisse der Gesamtpopulation heran. Er begründet dies damit, dass über Subgruppeneffekte in der Publikation nicht berichtet wird. Darüber hinaus merkt der pU an, dass die Patientenanteile mit und ohne Metformin (44 % vs. 56 % der Gesamtpopulation) vergleichbar seien. Beide Begründungen führen jedoch nicht dazu, dass die vorgelegten Daten geeignet sind. Der pU legt keine Nachweise vor, inwieweit die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie Hong 2012 auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation übertragbar sind.

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 4C, Abschnitte 4.3.1.2 und Anhang 4-G des Dossiers sowie in Abschnitt 2.7.4.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Fragestellung Sitagliptin/Metformin plus Insulin 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

Da keine relevante Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin plus 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/Metformin plus Insulin einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der Insulinoptimierungsmöglichkeit der Insulindosissteigerung ab.

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

2.6 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

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

Tabelle 7: 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>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.4.9 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

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

Das Dossier enthält 3 Fragestellungen zum Nachweis des Zusatznutzens, die der pU gemäß den zugelassenen Indikationen wie folgt aufteilt:

- Sitagliptin/Metformin (Fragestellung A)
- Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoffe (Fragestellung B)
- Sitagliptin/Metformin plus Insulin (Fragestellung C)

Nachfolgend werden die Angaben im Dossier zu den 3 Fragestellungen separat kommentiert, und zwar in den Abschnitten 2.7.2 (Fragestellung A), 2.7.3 (Fragestellung B) und 2.7.4 (Fragestellung C).

2.7.2 Kommentar zur Fragestellung A: Sitagliptin/Metformin

2.7.2.1 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/Metformin bei erwachsenen Patienten zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder wenn bereits eine Kombination von Sitagliptin und Metformin zur Behandlung eingesetzt wurde.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt an, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) 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 plus Metformin 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 A1,

siehe Abschnitt 2.3.2). Gemäß Auftrag des G-BA wird in einer separaten Fragestellung der Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin gegenüber einer Therapie mit Glipizid plus Metformin bewertet (bearbeitet als Fragestellung A2, siehe Abschnitt 2.3.3). Die Argumentation des pU zur Berücksichtigung von Glipizid in der Nutzenbewertung wird daher nicht weiter kommentiert.

2.7.2.2 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Sitagliptin/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, gegenüber der Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen. Der pU nimmt die Bewertung auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen vor.

Der vom pU genannten Fragestellung wird nur in Teilen gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt.

Population

Die Zielpopulation gemäß Zulassung umfasst auch Patienten, die bereits mit der Kombination aus Sitagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt wurden. Diese Patientenpopulation wird vom pU in den Einschlusskriterien nicht genannt. Eine Begründung für dieses Vorgehen fehlt.

Intervention

Der pU gibt an, die Bewertung auf Grundlage der Einzelwirkstoffe vorzunehmen. Als Begründung weist der pU darauf hin, dass die freie und die fixe Kombination gemäß Angaben im European Public Assessment Report (EPAR) von Janumet [11] bioäquivalent seien. Zudem seien die Tagesdosierungen der Einzelwirkstoffe in den Studien mit patientenrelevanten Endpunkten mit der Tagesdosierung der Fixkombination vergleichbar. Gemäß der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien schließt der pU Studien ein, in denen Sitagliptin in Kombination mit Metformin entsprechend der Zulassung eingesetzt wird. Der Bewertung auf Grundlage der Einzelsubstanzen wird gefolgt.

Hinsichtlich der zulassungskonformen Anwendung der Intervention ist zu beachten, dass die Fixkombination in Dosierungen von 50 mg Sitagliptin und entweder 850 mg oder 1000 mg Metformin zugelassen ist [3]. Bei der zulassungskonformen 2-mal-täglichen Gabe der Fixkombination werden somit täglich 100 mg Sitagliptin und mindestens 1700 mg Metformin eingesetzt. Daher sind für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Studien (bzw. Auswertungen von Studien) relevant, in denen Patienten mit den zulassungskonformen Tagesdosierungen der Fixkombination (Sitagliptin: 100 mg; Metformin: mindestens 1700 mg) eingeschlossen sind. Der pU berücksichtigt dies in seiner Fragestellung nicht. Es fehlen

Nachweise dazu, inwieweit die Ergebnisse von Patienten mit niedrigeren Tagesdosierungen von Metformin auf die zulassungskonform behandelte Zielpopulation übertragbar sind.

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 auch eine Studie mit Glipizid ein und wertet diese zusammen mit der ebenfalls identifizierten Studie zu Glimepirid meta-analytisch aus. Die weitere Kommentierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Abschnitt 2.7.2.1.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen für Sitagliptin/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

Da die vom pU vorgelegten Studien nicht zur Bestimmung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin bzw. im Vergleich zu Glipizid plus Metformin geeignet sind, werden die Endpunkte sowie deren Operationalisierungen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht im Einzelnen kommentiert.

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Vorgehen:

- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) herangezogen. Gemäß Auftrag des G-BA wird zusätzlich der Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet.
- Es werden ausschließlich Studien mit zulassungskonformen Wirkstoffdosierungen (Sitagliptin 100 mg; Metformin: mindestens 1700 mg) eingeschlossen.

2.7.2.3 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 befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.2.4). Die Angaben zur Informationssynthese und -analyse befinden sich ebenfalls in Abschnitt 4.2.4 (Modul 4A) und nicht wie gemäß Dossievorlage vorgegeben in Abschnitt 4.2.5 (Modul A).

Da keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegen (siehe Abschnitte 2.3.2.1 und 2.3.3.1) wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.4.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A (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

Um die relevanten Studien zu Sitagliptin/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.

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 die Schlagwörter 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 4A, Anhang 4-A, S. 165, Suchzeile 7), obwohl das DIMDI selbst eine andere Übersetzung vorschlägt. Die vom DIMDI [12] 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 (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 zu Sitagliptin/Metformin identifiziert.

2.7.2.4.2 Studienpool

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

Der pU schließt 2 Studien in seine Nutzenbewertung ein. Die Studie P803 vergleicht die Kombination Sitagliptin plus Metformin mit Glimperid plus Metformin). Die Studie P024 vergleicht Sitagliptin plus Metformin mit Glipizid plus Metformin.

Beide Studien werden mit einer freien Kombination der Einzelwirkstoffe Sitagliptin und Metformin durchgeführt. Dieses Vorgehen ist grundsätzlich akzeptabel. Beide Studien schließen laut Einschlusskriterien jedoch Patienten mit einer Metformindosis von mindestens 1500 mg/Tag ein, während mit der Fixkombination mindestens 1700 mg/Tag gegeben werden.

Der pU stützt seine Aussagen zum Zusatznutzen auf die Ergebnisse der Gesamtpopulation. Nachweise für die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die zulassungskonform behandelten Patienten fehlen. Keine der beiden Studien ist geeignet, den Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA oder gegenüber Glipizid zu bewerten. Weitere Ausführungen sind den Abschnitten 2.3.2.1 und 2.3.3.1 zu entnehmen.

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

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA oder gegenüber Glipizid vor. Daher werden die Population, das Verzerrungspotenzial und die Darstellung der Ergebnisse nicht kommentiert.

2.7.2.6 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/Metformin herangezogen.

2.7.2.7 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/Metformin herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin herangezogen.

2.7.2.9 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4A auf die von ihm eingeschlossenen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitte 2.7.2.2 und 2.7.2.4.2). Die Ergebnisdarstellung des pU wird daher nicht kommentiert.

2.7.2.9.2 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 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin basiert auf den Ergebnissen von 2 Studien im Vergleich zu Glimperid plus Metformin (Studie P803) und im Vergleich zu Glipizid plus Metformin (Studie P024). Dabei berücksichtigt der pU nicht, dass die Gesamtpopulation dieser Studien für die Bewertung der Fixkombination nicht geeignet sind, da möglicherweise nicht alle Patienten mit der zulassungskonformen Mindestdosis für Metformin von 1700 mg/Tag behandelt werden. Darüber hinaus trifft der pU keine separaten Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA auf der einen und gegenüber Glipizid plus Metformin auf der anderen Seite. Vielmehr leitet der pU die Gesamtaussage zum Zusatznutzen (einschließlich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit) auf Grundlage einer Meta-Analyse der Ergebnisse dieser beiden Studien ab. Insgesamt beansprucht der pU einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

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 2.3.2.1, 2.3.3.1, 2.7.2.2 und 2.7.2.4.2 zu entnehmen.

2.7.2.10 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin eingesetzt.

2.7.2.10.2 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/Metformin herangezogen.

2.7.2.10.3 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.

2.7.2.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien von Sitagliptin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. Glipizid plus Metformin eingeschlossen wurden, wird auch die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

2.7.3 Kommentar zur Fragestellung B: Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung B bezieht sich auf die Anwendung von Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten zusätzlich zu Diät und Bewegung, wenn eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

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 direkt vergleichenden Studien oder Studien für einen indirekten Vergleich zu Sitagliptin/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.

2.7.4 Kommentar zur Fragestellung C: Sitagliptin/Metformin plus Insulin

2.7.4.1 Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung C bezieht sich auf die Anwendung von Sitagliptin/Metformin plus Insulin bei erwachsenen Patienten zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, eine stabile Insulindosis und Metformin allein 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 des Therapietyps 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.

2.7.4.2 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Insulin für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nachzuweisen, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin 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.

Der vom pU genannten Fragestellung wird nur in Teilen gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt.

Intervention

Der pU gibt an, die Bewertung auf Grundlage der Einzelwirkstoffe vorzunehmen. Als Begründung weist der pU darauf hin, dass die freie und die fixe Kombination gemäß Angaben im EPAR von Janumet [11] bioäquivalent seien. Zudem seien die Tagesdosierungen der Einzelwirkstoffe in den Studien mit patientenrelevanten Endpunkten mit der Tagesdosierung der Fixkombination vergleichbar.

Eine ausführliche Kommentierung dieser Angaben findet sich in Abschnitt 2.7.2.2.

Hinsichtlich der Prüflntervention erläutert der pU, dass die Patienten bereits eine stabile Insulindosis und Metformin erhalten haben. Die Prüflntervention definiert der pU als Hinzugabe von 100 mg Sitagliptin in zulassungskonformer Anwendung. Es fehlen Angaben dazu, inwieweit dies auch für Metformin zutrifft, das gemäß Fachinformation der Fixkombination [3] in der zugelassenen Mindestdosis von 1700 mg/Tag in den einzuschließenden Studien eingesetzt werden muss (siehe dazu auch Abschnitt 2.7.2.2). Der pU legt keine Nachweise vor, inwieweit niedrigere Tagesdosen von Metformin mit den zugelassenen Dosierungen der Fixkombination vergleichbar sind.

Vergleichstherapie

Die Kommentierung der Vergleichstherapie findet sich in Abschnitt 2.7.4.1.

Endpunkte

Die Angaben des pU zum Kriterium Endpunkte entsprechen denjenigen zur Indikation Sitagliptin/Metformin (Modul 4A des Dossiers). Die Kommentierung dieser Angaben ist Abschnitt 2.7.2.2 zu entnehmen.

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Vorgehen:

- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin plus Insulin wird die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie (Humaninsulin plus Metformin; ggf. nur Humaninsulin) herangezogen.
- Es werden nur Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen eingeschlossen.
- Es werden ausschließlich Studien mit zulassungskonformen Wirkstoffdosierungen (Sitagliptin 100 mg; Metformin: mindestens 1700 mg) eingeschlossen.

2.7.4.3 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 4C (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens vorliegen (siehe Abschnitt 2.5.1) wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.4.4 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.4.4.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4C (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/Metformin plus Insulin 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 Dossiervorlage 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). Die Kommentierung der identifizierten Mängel findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.1.

Zusammenfassung

Die in Abschnitt 2.7.2.4.1 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/Metformin plus Insulin identifiziert.

2.7.4.4.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4C (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/Metformin plus Insulin vor. Diese Studie war keine Zulassungsstudie; sie war eine Studie Dritter und nicht vom pU gesponsert. Dementsprechend legt der pU nur die Veröffentlichung [10] vor.

Der pU schließt die direkt vergleichende Studie Hong 2012 [10] in seine Nutzenbewertung ein. Da dies keine vom pU gesponserte Studie ist, legt der pU lediglich die Publikation dieser Studie vor. Es handelt sich um eine explorative, randomisierte, offene 24-Wochen-Studie. Diese Studie ist aus den in Abschnitt 2.5.1 beschriebenen Gründen nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

2.7.4.5 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da keine geeigneten Studien für die Bestimmung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin plus Insulin 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. Daher werden die Population, das Verzerrungspotenzial und die Darstellung der Ergebnisse nicht kommentiert.

2.7.4.6 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/Metformin plus Insulin herangezogen.

2.7.4.7 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/Metformin plus Insulin herangezogen.

2.7.4.8 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin plus Insulin herangezogen.

2.7.4.9 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.4.9.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4C auf die von ihm eingeschlossene Studie. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitte 2.5.1 und 2.7.4.2).

2.7.4.9.2 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 4C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin/Metformin plus Insulin basiert auf Ergebnissen der Studie Hong 2012 [10], in der die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zu einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne andere OAD) 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 2.5.1, 2.7.4.1 und 2.7.4.2 zu entnehmen.

Die anhand dieser Konsequenzen erzielte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin plus Insulin ist Abschnitt 2.5.3 zu entnehmen.

2.7.4.10 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.4.10.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin plus Insulin herangezogen.

2.7.4.10.2 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/Metformin plus Insulin herangezogen.

2.7.4.10.3 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.

2.7.4.10.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevanten Studien von Sitagliptin/Metformin plus Insulin 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 (Module 3A bis 3C, jeweils Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in den Modulen 3A bis 3C (jeweils 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/Metformin grundsätzlich als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt. Die Zielpopulation bezieht sich laut pU auf 3 Indikationen:

- A) Patienten, deren Blutzucker unter einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Sitagliptin/Metformin).
- B) Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff).
- C) Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und Insulin nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Sitagliptin/Metformin plus Insulin).

Obwohl gemäß Fachinformation eine Kombination mit Thiazolidindion möglich ist [3], hält der pU diese Kombination 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/Metformin.

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 3 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, S. 34). Die in Frage kommende Zielpopulation für die einzelnen Indikationsgebiete wird vom pU wie folgt operationalisiert:

- A) Für die Kombination Sitagliptin/Metformin nimmt der pU an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin ein zweites OAD gegeben wird.
- B) Für die Kombination Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff geht der pU davon aus, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin und Sulfonylharnstoff entweder zusätzlich ein drittes OAD gegeben werden kann oder es erfolgt eine Umstellung auf Metformin plus Insulin.
- C) Für die Kombination Sitagliptin/Metformin plus Insulin nimmt der pU analog zu B) an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Insulin und Metformin entweder ein weiteres OAD gegeben wird oder es erfolgt eine Umstellung auf die intensiviertere konventionelle Insulintherapie (ICT) bzw. auf die konventionelle Insulintherapie (CT), sofern die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) mindestens 30 ml/min beträgt.

Die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation laut pU ist Tabelle 8 zu entnehmen. Dabei nimmt er an, dass der GKV-Anteil 93,9 % beträgt.

Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU

Indikation	Operationalisierung	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kombination Sitagliptin/Metformin	Metformin plus OAD	687 897 ^a
Kombination Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Summe	323 681 ^a
	Davon:	
	Sulfonylharnstoff plus OAD Metformin Insulin plus Metformin	69 069 ^a 254 612 ^a
Kombination Sitagliptin/Metformin plus Insulin	Summe	653 834 ^a
	Davon:	
	Insulin plus Metformin plus OAD CT ^b ICT	94 467 ^a 162 842 ^a 396 525 ^a
a: Angabe des pU. b: glomeruläre Filtrationsrate \geq 30 ml/min. CT: konventionelle Insulintherapie, GKV: gesetzliche Krankenversicherung, ICT: intensiviertere 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 der Kombination Sitagliptin/Metformin sind die vom pU angegebenen Anzahlen der GKV-Patienten in der Zielpopulation in ihrer Größenordnung allerdings plausibel.

Für die Kombination Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff operationalisiert der pU die GKV-Zielpopulation über 2 Annahmen: (i) Metformin + Sulfonylharnstoff + OAD, was plausibel ist, sowie (ii) Metformin + Insulin, welches zu einer Überschätzung der Patientenzahlen führt. Das Gleiche gilt für die Kombination Sitagliptin/Metformin plus Insulin, welche der pU über 3 Annahmen operationalisiert: (i) Insulin plus Metformin plus OAD, was plausibel ist, sowie (ii) CT und (iii) ICT, was zwar denkbar ist, aber auch zu einer Überschätzung führt.

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

Diese Dossierbewertung stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin für die 3 vom pU betrachteten Indikationen auf Basis der Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ ein (siehe Abschnitte 2.3.2.3, 2.4.3 und 2.5.3).

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Module 3A bis 3C jeweils Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Module 3A bis 3C (jeweils 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 2 Tabletten Sitagliptin/Metformin eingenommen werden. 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/Metformin stellt der pU korrekt 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 Glimperid, 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/Metformin plus Sulfonylharnstoff und Sitagliptin/Metformin plus Insulin unterschiedliche Jahrestherapiekosten angibt (965,83 bis 1150,41 € versus 1933,89 bis 2605,64 €). In beiden Fällen ist Humaninsulin Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese Diskrepanz ist darauf zurückzuführen, dass der pU Humaninsulin unter der Kombination Sitagliptin/Metformin plus Insulin überwiegend als intensiviertere 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 intensiviertere konventionelle Insulintherapie unter der Kombination Sitagliptin/Metformin plus Insulin 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 der Kombination Sitagliptin/Metformin eine größere Anzahl an Patienten.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zur Zielpopulation in der Kombination Sitagliptin/Metformin sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel. Für die Kombinationen Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff und Sitagliptin/Metformin plus Insulin stellen die Angaben zur Zielpopulation eine Überschätzung dar. Auch weist der pU für die IMS-Daten 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 2.7, 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

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers finden sich Angaben zum Wirkmechanismus von Sitagliptin/Metformin und von anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln. Die Angaben sind ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Der pU stellt in Abschnitt 2.2 des Dossiers die Anwendungsgebiete für Sitagliptin/Metformin in Deutschland und den internationalen Zulassungsstatus dar. Da die Zulassung von Sitagliptin/Metformin in Europa mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurde, war zur Identifizierung relevanter Studien zu Sitagliptin/Metformin eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich. Der pU hat diese Literaturrecherche durchgeführt.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Module 3A bis 3C, jeweils Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in den Modulen 3A bis 3C 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, 4.5 und 4.6 der Fachinformation. Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung, die sich in anderen Abschnitten der Fachinformation befinden (z. B. besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie Maßnahmen bei Überdosierung), werden vom pU in Abschnitt 3.4.1 nicht erwähnt.

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 ergeben. Da der EPAR zu Sitagliptin/Metformin keinen Anhang IV enthält [11], 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. Es sind keine Mängel in der Zusammenfassung des Risk-Management-Plans festzustellen.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Sitagliptin und Metformin (im Bewertungsbericht als „Sitagliptin/Metformin“ bezeichnet) 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:

- **Sitagliptin/Metformin:** bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.
- **Sitagliptin/Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff** bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.
- **Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Insulin** bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Sitagliptin/Metformin ist 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

Tabelle 9 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 9: Zusammenfassung – 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.

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 Kombination Sitagliptin/Metformin gibt der pU 687 897 GKV-Versicherte in der Zielpopulation an, für die Kombination Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff 323 681 und für die Kombination Sitagliptin/Metformin plus Insulin 653 834. Diese Angaben für die Kombination Sitagliptin/Metformin sind in ihrer Größenordnung plausibel. Für die Kombinationen Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff und Sitagliptin/Metformin plus Insulin stellen die Angaben zur Zielpopulation eine Überschätzung dar. Auch weist der pU für die IMS-Daten die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie.

Tabelle 10: 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/Metformin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	687 897 ^a	Die Angaben zur Zielpopulation in der Kombination Sitagliptin/Metformin sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel, jedoch wird die Unsicherheit in den Patientenzahlen nicht hinreichend abgebildet. Für die Kombinationen Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff und Sitagliptin/Metformin plus Insulin stellen die Angaben zur Zielpopulation eine Überschätzung dar.
Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit <u>Metformin und Sulfonylharnstoff</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	323 681 ^a	
Sitagliptin/Metformin plus Insulin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit <u>Metformin und Insulin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	653 834 ^a	
a: Angaben des pU. GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer.			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 11: 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
Kombination Sitagliptin/Metformin			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/Metformin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	640,35 ^a	
Sulfonylharnstoff ^b plus Metformin		252,53–443,47 ^a	
Kombination aus Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff			
Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit <u>Metformin und Sulfonylharnstoff</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	829,18–955,55 ^a	
Humaninsulin (plus Metformin)		965,83–1150,41 ^a	
Kombination aus Sitagliptin/Metformin plus Insulin			
Sitagliptin/Metformin plus Insulin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie mit <u>Metformin und Insulin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	1189,53–1309,53 ^a	
Humaninsulin (plus Metformin)		1933,89–2605,64 ^a	
a: Angaben des pU. b: Unter Sulfonylharnstoff sind Glibenclamid und Glimperid 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/Metformin (Janumet®) ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Fachpersonals, 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. Allerdings besteht aufgrund des Metforminbestandteils von Janumet® ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation (insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung). Alkoholgenuss und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu vermeiden.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis der blutzuckersenkenden Therapie mit Janumet® sollte individuell auf Basis des bisherigen Therapieregimes des Patienten, je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit festgelegt werden, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 100 mg Sitagliptin zu überschreiten.

Patienten, die mit der Maximaldosis einer Metforminmonotherapie unzureichend eingestellt sind:

Die übliche Anfangsdosis von Janumet® sollte sich bei Patienten, deren Blutzucker mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist, aus Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) sowie der bisherigen Metformindosierung ergeben.

Patienten, die von einer Kombination der jeweiligen Einzelwirkstoffe Sitagliptin und Metformin umgestellt werden:

Bei den Patienten, die bereits eine Kombination der jeweiligen einzelnen Wirkstoffe Sitagliptin und Metformin erhalten haben, sollte die Umstellung auf Janumet® initial mit den bisher eingenommenen Dosierungen von Sitagliptin und Metformin erfolgen.

Patienten, die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus der vertragenen Maximaldosis Metformin und einem Sulfonylharnstoff unzureichend eingestellt sind:

Die Dosierung von Janumet® sollte Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht, enthalten. Falls Janumet® in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegeben wird, kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffes erforderlich sein, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus der vertragenen Maximaldosis Metformin und einem PPAR γ -Agonisten unzureichend eingestellt sind:

Die Dosierung von Janumet® sollte Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht, enthalten.

Patienten, die durch eine Zweifachtherapie bestehend aus Insulin und der maximal vertragenen Dosis Metformin unzureichend eingestellt sind:

Die Dosierung von Janumet® sollte Sitagliptin in einer Dosis von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) enthalten und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen entspricht. Wenn Janumet® in Kombination mit Insulin angewendet wird, kann eine niedrigere Insulindosis erforderlich sein, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Um die verschiedenen Dosen von Metformin zu erreichen, ist Janumet® in Stärken mit 50 mg Sitagliptin und jeweils 850 mg Metforminhydrochlorid oder 1.000 mg Metforminhydrochlorid erhältlich.

Alle Patienten sollten ihre Diät mit einer ausreichenden Kohlenhydratzufuhr während des Tages fortführen. Übergewichtige Patienten sollten ihre kalorienreduzierte Diät beibehalten.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Janumet® sollte nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Janumet® sollte nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Ältere Menschen

Da Metformin und Sitagliptin renal eliminiert werden, sollte Janumet® mit zunehmendem Alter der Patienten mit vermehrter Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist angezeigt, um eine mit Metformin assoziierte Laktatazidose zu verhindern, insbesondere bei älteren Menschen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Für Patienten über 75 Jahre sind nur begrenzte Daten zur Sicherheit von Sitagliptin verfügbar und daher ist es mit Vorsicht einzusetzen.

Kinder und Jugendliche

Janumet® wird aufgrund fehlender Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population nicht für Kinder unter 18 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

Janumet® sollte zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die mit Metformin assoziierten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die gemeinsame Anwendung mehrfacher Dosen von Sitagliptin (50 mg zweimal täglich) und Metformin (1.000 mg zweimal täglich) führte bei Typ-2-Diabetikern nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Sitagliptin oder Metformin.

Mit Janumet® wurden keine pharmakokinetischen Interaktionsstudien durchgeführt; allerdings liegen solche Studien für die einzelnen Wirkstoffe von Janumet®, Sitagliptin und Metformin, vor.

Aufgrund des Metforminbestandteils von Janumet® besteht ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation (insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung) (siehe Abschnitt 4.4). Alkoholgenuss und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu vermeiden.

Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, die vorwiegend renal durch tubuläre Sekretion eliminiert werden (z. B. Cimetidin) können mit Metformin durch Konkurrenz bezüglich gemeinsamer renaler tubulärer Transportsysteme interagieren. Eine Studie mit sieben gesunden Probanden zeigte, dass 400 mg Cimetidin zweimal täglich gegeben die systemische Exposition von Metformin (AUC) um 50 % und die C_{max} um 81 % erhöhten. Daher sollten eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers, eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereichs und Veränderungen der diabetischen Behandlung in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, die über renale tubuläre Sekretion eliminiert werden, gegeben werden.

Die intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu Niereninsuffizienz mit folgender Metforminakkumulation und einem Risiko einer Laktatazidose führen. Daher sollte die Behandlung mit Janumet® vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen und erst 48 Stunden danach sowie nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Glukokortikoide (systemisch und topisch gegeben), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert sein und sein Blutzucker sollte häufiger kontrolliert werden, insbesondere zu

Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

ACE-Hemmer können den Blutzuckerspiegel senken. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten legen nahe, dass das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel gering ist.

Ciclosporin: Eine Studie untersuchte die Wirkung von Ciclosporin, einem starken P-Glykoprotein-Inhibitor, auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin. Die gemeinsame Anwendung einer oralen Einzeldosis von 100 mg Sitagliptin und einer oralen Einzeldosis von 600 mg Ciclosporin vergrößerte die AUC von Sitagliptin um ca. 29 % und seine C_{max} um ca. 68 %. Diesen Veränderungen der Pharmakokinetik von Sitagliptin wurde keine klinische Relevanz beigemessen. Die renale Clearance von Sitagliptin wurde nicht in relevantem Ausmaß beeinflusst. Daher sollten mit anderen P-Glykoprotein-Inhibitoren keine relevanten Wechselwirkungen zu erwarten sein.

In-vitro-Studien wiesen darauf hin, dass primär CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, das für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortliche Enzym ist. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion spielt die Metabolisierung, einschließlich der über CYP3A4, nur eine geringe Rolle für die Clearance von Sitagliptin. Die Metabolisierung könnte jedoch bei schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz verändern. Der Einfluss potenter CYP3A4-Inhibitoren bei Niereninsuffizienz wurde noch nicht in einer klinischen Studie untersucht.

In-vitro-Studien zum Transport zeigten, dass Sitagliptin ein Substrat für P-Glykoprotein und den organischen Anionentransporter 3 (OAT-3) ist. Der OAT-3-vermittelte Transport von Sitagliptin wurde in vitro durch Probenecid gehemmt; das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen wird jedoch als gering eingeschätzt. Die gleichzeitige Anwendung mit OAT-3-Inhibitoren wurde noch nicht in vivo untersucht.

Wirkung von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

In-vitro-Daten legen nahe, dass Sitagliptin CYP450-Isoenzyme weder hemmt noch induziert. Sitagliptin hatte in klinischen Studien keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Simvastatin, Rosiglitazon, Warfarin oder

oralen Kontrazeptiva, was in vivo zeigt, dass Sitagliptin eine geringe Neigung zu Wechselwirkungen mit Substraten von CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 und organischen Kationentransportern (organic cationic transporter, OCT) hat.

Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin und könnte P-Glykoprotein in vivo leicht hemmen.

Digoxin: Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin. Nach der Gabe von 0,25 mg Digoxin mit 100 mg Sitagliptin pro Tag über 10 Tage vergrößerte sich die Plasma-AUC von Digoxin um durchschnittlich 11 %, die Plasma-Cmax stieg um durchschnittlich 18 %. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Risiko-Patienten für eine Digoxin-Toxizität sollten jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Sitagliptin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen von Sitagliptin gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die begrenzten Daten, die vorliegen, lassen vermuten, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen nicht mit einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen assoziiert ist. Tierexperimentelle Studien mit Metformin zeigten keine schädlichen Effekte auf Schwangerschaft, embryonale oder fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe auch Abschnitt 5.3).

Janumet® sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Patientin einen Kinderwunsch hat oder schwanger wird, sollte die Behandlung mit Janumet® unterbrochen werden und so schnell wie möglich auf eine Therapie mit Insulin umgestellt werden.

Stillzeit

Es wurden keine Studien zu säugenden Tieren mit der Kombination der Wirkstoffe von Janumet® durchgeführt. In tierexperimentellen Studien, die zu den einzelnen Wirkstoffen durchgeführt wurden, wurde jedoch gezeigt, dass sowohl Sitagliptin als auch Metformin in die Milch säugender Ratten übergehen. Metformin geht in kleinen Mengen in die menschliche Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Sitagliptin in die menschliche Muttermilch übergeht. Daher darf Janumet® während der Stillzeit nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Daten aus tierexperimentellen Studien legen keine schädlichen Auswirkungen einer Behandlung mit Sitagliptin auf die männliche und weibliche Fertilität nahe. Vergleichbare Daten beim Menschen liegen nicht vor.“

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: 24.06.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-711/VerfO_2013-06-11.pdf.
3. MSD. Janumet 50 mg/850 mg Filmtabletten, Janumet 50 mg/1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2012 [Zugriff: 28.11.2012]. 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: 18.06.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Sanofi Aventis. Amaryl: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 17.06.2013]. 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. Sitagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB; Dossierbewertung; Auftrag A13-02. Köln: IQWiG; 2013. (IQWiG-Berichte; Band 175).
10. 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.
11. European Medicines Agency. Assessment Report for Janumet [unveröffentlichter Vollbericht]. 2008.
12. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Wie recherchiere ich randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) in EMBASE mit dem Wong-Filter? [online]. In: FAQ-Center Datenbankrecherche. 13.11.2012 [Zugriff: 03.05.2013]. URL: http://www.dimdi.de/static/de/db/faq/recherche/faq_0015.html_319159480.html.

Anhang A – 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 Einrichtung², 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?

² 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 Einrichtung², 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?