

IQWiG-Berichte – Nr. 444

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

Dossierbewertung

Auftrag: A16-44
Version: 1.0
Stand: 30.09.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

04.07.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-44

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Barthel, Medicover GmbH, MVZ für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Bochum

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:

- Gregor Moritz
- Lisa Junge
- Lars Beckmann
- Moritz Felsch
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Katrin Nink
- Anja Schwalm
- Dorothea Sow
- Min Zhou

Schlagwörter: Sitagliptin, Diabetes mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Impressum	i
Inhaltsverzeichnis	iii
Tabellenverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Abkürzungsverzeichnis	xii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellungen	15
2.3 Fragestellung A: Sitagliptin-Monotherapie	18
2.3.1 Informationsbeschaffung (Fragestellung A).....	18
2.3.2 Fragestellung A1: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	18
2.3.2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A1)	19
2.3.2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A1)	19
2.3.3 Fragestellung A2: Sitagliptin vs. Glipizid.....	20
2.3.3.1 Studienpool (Fragestellung A2).....	20
2.3.3.1.1 Eingeschlossene Studien	20
2.3.3.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung B1).....	25
2.3.3.1.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B1)	32
2.3.3.1.4 Eingeschlossene Endpunkte	32
2.3.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A2)	21
2.3.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A2)	22
2.3.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	22
2.4 Fragestellung B: Kombination Sitagliptin plus Metformin	24
2.4.1 Informationsbeschaffung (Fragestellung B).....	24
2.4.2 Fragestellung B1: Sitagliptin plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	24
2.4.2.1 Studienpool (Fragestellung B1).....	25
2.4.2.1.1 Eingeschlossene Studien	25
2.4.2.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung B1).....	25
2.4.2.1.3 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B1)	32
2.4.2.1.4 Eingeschlossene Endpunkte	32

2.4.2.2.2	Verzerrungspotenzial	33
2.4.2.2.3	Ergebnisse	34
2.4.2.3	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	40
2.4.2.4	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B1).....	40
2.4.2.4.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	41
2.4.2.4.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	43
2.4.2.5	Liste der eingeschlossenen Studien	44
2.4.3	Fragestellung B2: Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin	47
2.4.3.1	Studienpool (Fragestellung B2).....	47
2.4.3.1.1	Eingeschlossene Studien	47
2.4.3.1.2	Studiencharakteristika (Fragestellung B2).....	47
2.4.3.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B2)	47
2.4.3.3	Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	49
2.4.3.4	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B2).....	50
2.4.3.4.1	Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	50
2.4.3.4.2	Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	51
2.4.3.5	Liste der eingeschlossenen Studien	53
2.5	Fragestellung C: Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff	54
2.5.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)	54
2.5.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)	54
2.5.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)	54
2.6	Fragestellung D: Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff.....	55
2.6.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung D)	55
2.6.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung D).....	55
2.6.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung D)	55
2.7	Fragestellung E: Kombination Sitagliptin plus Insulin.....	56
2.7.1	Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung E).....	56
2.7.2	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung E)	58
2.7.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung E).....	58
2.8	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens - Zusammenfassung.....	59
2.9	Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	60
2.9.1	Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier	60
2.9.2	Kommentar zur Fragestellung A (Sitagliptin-Monotherapie)	61
2.9.2.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)	61
2.9.2.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	61
2.9.2.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	61

2.9.2.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	62
2.9.2.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	64
2.9.2.2.3.1	Informationsbeschaffung	64
2.9.2.2.3.2	Studienpool.....	65
2.9.2.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
2.9.2.2.4.1	Studiendesign und Population	66
2.9.2.2.4.2	Verzerrungspotenzial.....	66
2.9.2.2.4.3	Ergebnisse.....	67
2.9.2.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	67
2.9.2.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	67
2.9.2.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen.....	67
2.9.2.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	67
2.9.2.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	67
2.9.2.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	67
2.9.2.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	68
2.9.2.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	68
2.9.2.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	68
2.9.2.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	68
2.9.2.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	68
2.9.3	Kommentar zur Fragestellung B: Kombination Sitagliptin plus Metformin	69
2.9.3.1	Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	69
2.9.3.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B).....	69
2.9.3.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	69
2.9.3.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	70
2.9.3.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	72
2.9.3.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	72
2.9.3.2.3.2	Studienpool.....	73

2.9.3.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
2.9.3.2.4.1	Studiendesign und Population	74
2.9.3.2.4.2	Verzerrungspotenzial.....	74
2.9.3.2.4.3	Ergebnisse.....	75
2.9.3.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	79
2.9.3.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	79
2.9.3.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen.....	80
2.9.3.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	80
2.9.3.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	80
2.9.3.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	81
2.9.3.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	81
2.9.3.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	81
2.9.3.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	81
2.9.3.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	82
2.9.3.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	82
2.9.4	Kommentar zur Fragestellung C (Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff)	83
2.9.5	Kommentar zur Fragestellung D (Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff).....	85
2.9.6	Kommentar zur Fragestellung E (Kombination Sitagliptin plus Insulin)	86
2.9.6.1	Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie	86
2.9.6.2	Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 E).....	86
2.9.6.2.1	Fragestellung / Einschlusskriterien	86
2.9.6.2.2	Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse	87
2.9.6.2.3	Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	87
2.9.6.2.3.1	Informationsbeschaffung.....	88
2.9.6.2.3.2	Studienpool.....	89
2.9.6.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89

2.9.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	89
2.9.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien	89
2.9.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen.....	90
2.9.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	90
2.9.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	90
2.9.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	90
2.9.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	91
2.9.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	91
2.9.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	91
2.9.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	91
2.9.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	91
3	Kosten der Therapie	92
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A-E, Abschnitt 3.2).....	92
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	92
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	92
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	92
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	93
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A-E, Abschnitt 3.3).....	93
3.2.1	Behandlungsdauer	93
3.2.2	Verbrauch	94
3.2.3	Kosten.....	94
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	94
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	94
3.2.6	Versorgungsanteile	94
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	95
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	96
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	96

4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	96
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	98
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	99
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	100
5	Literatur	106
Anhang A – Kommentar zu weiteren Untersuchungen des pU und zur Studie TECOS.....		
	TECOS.....	110
A.1	– Weitere Untersuchungen des pU.....	110
A.2	– Beschreibung der Studie TECOS.....	111
A.3	– Ergebnisse der Studie TECOS	127
	A.3.1 – Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven.....	136
Anhang B – Ergebnisse zur Studie P024 (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen)		
		139
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen: Studie HARMONY 3.....		
		142
Anhang D – Ergebnisse zu Nebenwirkungen: Studie P024.....		
		145
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)		
		148

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin	5
Tabelle 3: Sitagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	12
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin	16
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid	20
Tabelle 6: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	25
Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien HARMONY 3– RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	26
Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	27
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	30
Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	31
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	33
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	34
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	35
Tabelle 14: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: Körpergewicht und HbA1c) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	37
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kombination Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin	42
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung der Kombination Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glimepirid + Metformin	43
Tabelle 17: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin	47
Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin	49
Tabelle 19: Subgruppen: Endpunkt Gesamtmortalität nach Geschlecht – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin	50
Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin	51
Tabelle 21: Sitagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	59
Tabelle 22: Fragestellungen des pU und der Dossierbewertung zu Sitagliptin	60

Tabelle 23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	93
Tabelle 24: Sitagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	97
Tabelle 25: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	98
Tabelle 26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	99
Tabelle 27: Charakterisierung der TECOS-Studie.....	112
Tabelle 28: Charakterisierung der Intervention in der TECOS-Studie.....	113
Tabelle 29: Charakterisierung der Populationen in der Studie TECOS.....	117
Tabelle 30: Antidiabetische Therapie zu Studienbeginn in der Studie TECOS	119
Tabelle 31: Begleitbehandlungen zu Studienbeginn in der Studie TECOS.....	119
Tabelle 32: Zusätzliche antidiabetische Medikation nach Studienbeginn in der Studie TECOS	123
Tabelle 33: Begleitbehandlungen nach Studienbeginn in der in der Studie TECOS.....	124
Tabelle 34: Matrix der Endpunkte – TECOS.....	129
Tabelle 35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – TECOS.....	130
Tabelle 36: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – TECOS	131
Tabelle 37: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – TECOS	133
Tabelle 38: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: Körpergewicht und HbA1c) – TECOS.....	134
Tabelle 39: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin.....	139
Tabelle 40: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: Körpergewicht und HbA1c) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin.....	141
Tabelle 41: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimperid + Metformin.....	142
Tabelle 42: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimperid + Metformin.....	143
Tabelle 43: Häufige UE welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimperid + Metformin.....	144
Tabelle 44: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin	145
Tabelle 45: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin	146
Tabelle 46: Häufige UE, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin	147

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: HbA1c-Wertveränderungen im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 164 in der Studie HARMONY 3.....	29
Abbildung 2: Studiendesign Studie TECOS	115
Abbildung 3: Dauer der Studienteilnahme in der Studie TECOS (ITT).....	116
Abbildung 4: HbA1c-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der Studie TECOS (ITT)	121
Abbildung 5: Anteile von Patienten, die einen gegebenen Schwellenwert überschreiten, wurden basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung berechnet: 4 Monate.....	122
Abbildung 6: Anteile von Patienten, die einen gegebenen Schwellenwert überschreiten, wurden basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung berechnet: 12 Monate.....	122
Abbildung 7: Veränderung des systolischen Blutdruckes im Vergleich zum Ausgangswert in der Studie TECOS (ITT).....	125
Abbildung 8: Anteile von Patienten, die einen gegebenen Grenzwert überschreiten, wurden basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung berechnet: 12 Monate.....	125
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität	136
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod.....	136
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt MACE	137
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	137
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	138
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	138

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BÄK	Bundesärztekammer
eGFR	estimated GFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	Hämoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last Observation carried forward
MACE	Major Adverse Cardiovascular Events
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
OAD	orales Antidiabetikum
POR	Peto Odds Ratio
PT	Preferred Term (bevorzugte Bezeichnung gemäß MedDRA)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sitagliptin gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.07.2016 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 27.03.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 01.10.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2015 aus. Dieses Befristungsende wurde mit Beschluss vom 19.02.2015 bis zum 01.07.2016 verlängert. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Sitagliptin erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Sitagliptin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der 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 beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.8	<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 2.9	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 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<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 des Wirkstoffs Sitagliptin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 27.03.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Dieses wurde in der Dossierbewertung A13-02 bewertet. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 01.10.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2015 aus. Dieses Befristungsende wurde mit Beschluss vom 19.02.2015 bis zum 01.07.2016 verlängert. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.07.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung in den folgenden zugelassenen Indikationen:

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

Die Bewertung wird – der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA folgend – für 5 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Monotherapie mit Sitagliptin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^b
B	Sitagliptin plus Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^b plus Metformin
C	Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid ^c , ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)
D	Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (<i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich</i>)
E	Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)	Humaninsulin plus Metformin (<i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>)
<p>a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU. b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden c: Der pU hat für dieses Anwendungsgebiet keine Studien vorgelegt, so dass eine eventuelle zusätzliche Bewertung direkt vergleichender Studien gegenüber Glipizid (in Kombination mit Humaninsulin) nicht relevant ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die Bewertung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studie TECOS

Der pU legt in seinem Dossier auch die Ergebnisse der Studie TECOS vor. Bei der Studie TECOS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender vaskulärer Vorerkrankung. Dabei wurde eine Behandlung mit Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen „Standardtherapie“ untersucht. Der pU beschreibt bei den Fragestellungen B bis E (Sitagliptin in Kombination mit anderen antidiabetischen Therapien) jeweils die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie TECOS. Fragestellungsbezogene Auswertungen legt der pU nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie TECOS auch fraglich, ob fragestellungsbezogene Auswertungen der Studie TECOS sinnvoll interpretierbar wären. Insgesamt sind die Darstellungen im Dossier nicht geeignet, Aussagen für die einzelnen Fragestellungen der vorliegenden Bewertung abzuleiten.

Ergebnisse

Fragestellung A: Sitagliptin-Monotherapie

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

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

Wie in der Erstbewertung schloss der pU für die Fragestellung A1 1 direkt vergleichende Studie (P251) ein. Diese war für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, weil davon auszugehen ist, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin – nicht erfüllten.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Monotherapie mit Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid]), ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Fragestellung A2: Sitagliptin vs. Glipizid

Für die Fragestellung A2 zieht der pU insgesamt 3 direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid heran: P010 (einschließlich der beiden Extensionsphasen P010-10 und P010-20), P063 und P073. Alle 3 Studien hatte der pU bereits zur Erstbewertung vorgelegt. Dabei waren die beiden Studien P010 und P073 nicht für die Nutzenbewertung relevant. Von den 3 genannten Studien war lediglich eine Teilpopulation der Studie P063 relevant. Dies gilt auch für die vorliegende Nutzenbewertung.

Damit liegt für die vorliegende Fragestellung dieselbe Studie vor wie in der Erstbewertung. Zwischenzeitlich hat sich allerdings die Zulassung von Metformin dahin gehend geändert, dass Metformin erst bei einer Kreatininclearance < 45 ml/min kontraindiziert ist. Damit hat sich der Kreis der Patienten, für die Sitagliptin in der Monotherapie infrage kommt, entsprechend verkleinert. Dies betrifft ebenfalls die Größe der für die vorliegende Bewertung relevanten Teilpopulation der Studie P063. Der pU legt jedoch lediglich die aus der Erstbewertung bekannte Auswertung der Studie P063 vor, obwohl aufgrund der Zulassungsänderung von Metformin eine andere Auswertung notwendig wäre. Dieses Vorgehen ist zum einen inkonsistent, da der pU die Zulassungsänderung für die Berechnung der Patientenzahlen berücksichtigt, zum anderen nicht sachgerecht, da das Ergebnis der Nutzenbewertung aufgrund der geringen Ereigniszahlen hiervon potenziell relevant beeinflusst wird. Insgesamt liegen daher zur Fragestellung A2 keine interpretierbaren Daten vor.

Damit ist der Zusatznutzen von Sitagliptin in der Monotherapie nicht belegt.

Fragestellung B: Kombination Sitagliptin plus Metformin

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

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

Studienpool und Studiencharakteristika

Für den Vergleich von Sitagliptin + Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA lagen 2 Studien vor, in denen jeweils Sitagliptin plus Metformin mit Glimepirid plus Metformin verglichen wurde (Studie P803 und Studie HARMONY 3). Studie P803 hatte der pU bereits zur Erstbewertung vorgelegt, die Studie HARMONY 3, die nicht vom pU selbst durchgeführt wurde, wurde nach Abschluss der Erstbewertung veröffentlicht.

Grundsätzlich sind beide Studien für die vorliegende Fragestellung relevant. Aufgrund der deutlich längeren Dauer der Studie HARMONY 3 (156 Wochen plus 8 Wochen Nachbeobachtung) gegenüber der Studie P803 (30 Wochen) wird für die Ableitung des Zusatznutzens von Sitagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) primär die Studie HARMONY 3 herangezogen. Die Studie P803 wird ergänzend zur Beurteilung der Aussagesicherheit auf Endpunktebene herangezogen.

Die Studie HARMONY 3 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosierung ≥ 1500 mg (oder einer maximal tolerierbaren Dosierung < 1500 mg/Tag) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde und die zur letzten Visite in der Stabilisierungsphase einen HbA1c-Wert zwischen 7 % und 10 % aufwiesen. Vor dem Screening sollten alle Patienten Metformin für mindestens 12 Wochen und davon mindestens 8 Wochen in stabiler Dosierung erhalten haben.

Es wurden insgesamt 1049 Patienten im Verhältnis 3:3:3:1 in die 4 Behandlungsarme Albiglutid, Glimepirid, Sitagliptin und Placebo (jeweils mit Metformin) randomisiert.

Therapieregime

Die Patienten erhielten nach der Randomisierung entweder eine fixe Dosis von 100 mg/Tag Sitagliptin oder eine Dosis von 2 mg/Tag Glimepirid, die ab Woche 4 maskiert auf 4 mg/Tag erhöht werden konnte. Zusätzlich erhielten alle Patienten ≥ 1500 mg/Tag Metformin.

Damit standen für Glimepirid nicht alle Dosierungsoptionen gemäß Fachinformation zur Verfügung. So konnten die Patienten weder mit der geringsten Anfangsdosis von 1 mg starten

noch konnten Titrationsschritte von 1 mg durchgeführt werden. Auch eine Erhöhung auf die maximale Dosierung von bis zu 6 mg war nicht möglich. Eine individuell optimierte Behandlung unter Ausschöpfung der Möglichkeiten einer zulassungskonformen Anwendung von Glimepirid erfolgte daher nicht. Die Studie HARMONY 3 kann jedoch für die Nutzenbewertung von Sitagliptin herangezogen werden, da insgesamt mit dem Einsatz einer 2- und 4-mg-Dosierung ein zulassungskonformer Einsatz von Glimepirid erfolgt ist. Aufgrund der Unsicherheiten konnten aus Studie HARMONY 3 höchstens Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie HARMONY 3 als niedrig eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität und Morbidität

Für die Endpunkte Gesamtmortalität sowie kardiale und zerebrale Ereignisse bestand in der Studie HARMONY 3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei insgesamt wenigen Ereignissen. Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in der Studie HARMONY 3 nicht erhoben. Für diesen Endpunkt zeigte sich in der Erstbewertung in der Studie P803 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Ein Zusatznutzen von Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glimepirid plus Metformin ist für diese Endpunkte nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen in keiner der 2 Studien verwertbare Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für den Komplex Nebenwirkungen war das Bild uneinheitlich: In der Studie HARMONY 3 zeigte sich bei schweren Hypoglykämien, Pankreatitis, Nierenfunktionsstörungen Therapieabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin. Das Ergebnis der Studie P803 ist zu dem der Studie HARMONY 3 kongruent, hier zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker ≤ 50 mg/dl. Insgesamt ergibt sich für

den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sitagliptin plus Metformin.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sitagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau verbleibt ein positiver Effekt. Dieser zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich).

Bezüglich der Mortalität sowie mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigt sich in der Studie HARMONY 3 weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin. Allerdings war die Studie HARMONY 3, wie auch die Studie P803, nicht darauf ausgelegt, diese Endpunkte zu untersuchen. Somit liegen auch in dieser erneuten Bewertung hierfür keine ausreichenden Daten vor. Daraus ergibt sich, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber Glimepirid nicht quantifizierbar, aber höchstens beträchtlich ist.

Fragestellung B2: Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Studienpool und Studiencharakteristika

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

Für die Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika sowie des Verzerrungspotenzial der bereits bekannten Studie P024 siehe Dossierbewertung A13-02.

Ergebnisse

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen sind in der Erstbewertung von Sitagliptin ausführlich dargestellt. Dabei ergab sich wie in der Erstbewertung für die 3 Endpunkte Gesamtmortalität, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) sowie schwere Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Zum Endpunkt Gesamtmortalität hat der pU für die vorliegende Nutzenbewertung eine neue Auswertung vorgelegt, da bereits während des Verfahrens zur ersten Dossierbewertung kritisiert wurde, dass einer der Todesfälle aus einer unsystematischen Nachbeobachtung stammte. Für die vorliegende Bewertung werden daher diese korrigierten Ergebnisse (8 statt 9 berichtete Todesfälle [1 unter Sitagliptin und 7 unter Glipizid]) aus der regulären Nachbeobachtungszeit der Studie P024 herangezogen.

Trotz der veränderten Datenlage ergibt sich wie in der ersten Nutzenbewertung zu Sitagliptin für den Endpunkt Gesamtmortalität im Vergleich zu Glipizid ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin. Alle Ereignisse traten bei Männern auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität weiterhin ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin, der auf die Subgruppe der Männer beschränkt ist. Diese Einschätzung basiert auf insgesamt wenigen in der Studie beobachteten Ereignissen.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sitagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Zusammenfassend verbleiben auf Endpunktebene in der Gesamtschau nur positive Effekte. Diese bestehen in einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei der Gesamtmortalität (nur für Männer) sowie einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes jeweils für die symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) und die schweren Hypoglykämien.

Bezüglich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin. Allerdings war die Studie P024 nicht darauf ausgelegt, diese Endpunkte zu untersuchen. Somit lagen zu diesen Endpunkten weiterhin keine ausreichenden Daten vor. Dies führt zu einer zusätzlichen Unsicherheit, insbesondere für die Frauen. Bei den Männern besteht weiterhin ein Vorteil von Sitagliptin bei der Gesamtmortalität.

Insgesamt ergibt sich somit für Männer ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid. Für Frauen ergibt sich aus der zusätzlichen Unsicherheit, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber Glipizid nicht quantifizierbar ist, es ist auf Basis der vorliegenden Daten allerdings höchstens beträchtlich.

Aufgrund der zielwertgerichteten Therapie auf einen einheitlichen Zielwert im normnahen Bereich beschränken sich die Aussagen in beiden Fällen (Männer und Frauen) auf Patienten, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird.

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

Fragestellung C: Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff

Der pU identifiziert wie in der Erstbewertung keine Studie zur Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist der Zusatznutzen von Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff nicht belegt.

Fragestellung D: Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

Der pU identifiziert wie in der Erstbewertung keine Studie zur Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist der Zusatznutzen von Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff nicht belegt.

Fragestellung E: Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)

Der pU schließt die direkt vergleichende Studie P260 in die Bewertung ein. Die Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, weil die Patienten im Vergleichsarm keine sinnvolle Eskalation ihrer Insulintherapie erhalten haben. Trotz bekanntermaßen zuvor unzureichender Insulintherapie wurde bei einem Teil der Patienten die bestehende Basalinsulintherapie fortgeführt, bei einem anderen Teil fand durch Zwangsumstellung auf ein Basalinsulin eine Deeskalation der Therapie statt.

Für die Fragestellung E liegen somit keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Sitagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie in Tabelle 3 dargestellt bewertet:

Tabelle 3: Sitagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

Studie TECOS

Der pU legt in seinem Dossier zu den Fragestellungen B bis E auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie TECOS vor. Bei der Studie TECOS handelt es sich um eine

randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender vaskulärer Vorerkrankung. Dabei wurde eine Behandlung mit Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen „Standardtherapie“ untersucht. Der pU beschreibt bei den Fragestellungen B bis E (Sitagliptin in Kombination mit anderen antidiabetischen Therapien) jeweils die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie TECOS. Fragestellungsbezogene Auswertungen legt der pU nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie TECOS auch fraglich, ob fragestellungsbezogene Auswertungen der Studie TECOS sinnvoll interpretierbar wären. Insgesamt ist die Studie TECOS nicht geeignet, Aussagen für die einzelnen Fragestellungen der vorliegenden Bewertung abzuleiten.

Zusammenfassend ergeben sich für die Studie TECOS folgende Limitationen:

- Die Darstellungen im Dossier ermöglichen keine Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin für die einzelnen Fragestellungen und zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien, weil der pU hierzu keine Auswertungen vorgelegt hat. Ob solche Auswertungen sinnvoll interpretierbar wären ist aufgrund der Behandlung in der Vergleichsgruppe fraglich.
- Ebenso wenig sind Aussagen im Vergleich zu einer „Standardtherapie“ möglich, da die Studie multinational und multikontinental durchgeführt wurde und daher nicht von einem einheitlichen „Standard“ ausgegangen werden kann. Es fehlen regionale Analysen, um potenzielle Unterschiede in der antidiabetischen Versorgung einerseits sowie in der medikamentösen Versorgung kardiovaskulärer Risikofaktoren andererseits valide abschätzen zu können.
- Ebenfalls fehlen regionale Analysen für die meisten betrachteten Endpunkte. Aus den Darstellungen lässt sich daher nicht erkennen, dass die Ergebnisse der Studie TECOS, wie vom pU postuliert, auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.
- Aufgrund des HbA1c-Einschlusskriteriums von 6,5 % bis 8 % ist zudem fraglich, ob für einen Großteil der Patienten der Studie TECOS nach heutigen Maßstäben überhaupt ein Eskalationsbedarf ihrer antidiabetischen Therapie bestand. Eine Zusatztherapie mit Sitagliptin ist jedoch nur bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (und folglich notwendiger Eskalation der antidiabetischen Therapie) zugelassen, sodass dann die Studie TECOS zu großen Teilen außerhalb der bestehenden Zulassung von Sitagliptin durchgeführt wurde und aus diesem Grund für eine Behandlung im Rahmen der Zulassung nicht relevant ist.
- Es ist zudem nicht erkennbar, dass bei Patienten, für die bereits zu Studienbeginn eine unzureichende Blutzucker- bzw. Blutdruckeinstellung bestand, im Studienverlauf die Therapie sachgerecht eskaliert wurde.
- Die Studie TECOS ist nicht geeignet, Aussagen zur Monotherapie mit Sitagliptin zu treffen, da die Sitagliptin-Monotherapie in der Studie TECOS nicht untersucht wurde.

Ergebnisse aus der Studie TECOS

Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus der Studie TECOS für die Anwendung von Sitagliptin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen „Standardbehandlung“

- keinen Nachteil von Sitagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität,
- keinen Vorteil von Sitagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität und
- einen Nachteil von Sitagliptin für den Endpunkt „Retinopathien“.
- Gleichzeitig sind für die Endpunkte „symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ sowie „schwere Hypoglykämien“ keine Aussagen möglich, da keine Auswertungen in einer validen Operationalisierung vorliegen.

Für den Endpunkt „Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien“ zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Sitagliptin. Dies stützt die Beobachtung, wonach im Vergleichsarm keine adäquate antihyperglykämische Therapie gewährleistet war, da Blutzuckerentgleisungen häufiger auftraten als im Sitagliptin-Arm.

2.2 Fragestellungen

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung in den folgenden zugelassenen Indikationen:

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

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

Die Bewertung wird – der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA folgend – für 5 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin

Fragestellung ^a	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Monotherapie mit Sitagliptin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^b
B	Sitagliptin plus Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ^b plus Metformin
C	Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid ^c , ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)
D	Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (<i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich</i>)
E	Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin)	Humaninsulin plus Metformin (<i>Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist</i>)
a: Benennung entspricht der Kodierung im Dossier des pU. b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden c: Der pU hat für dieses Anwendungsgebiet keine Studien vorgelegt, so dass eine eventuelle zusätzliche Bewertung direkt vergleichender Studien gegenüber Glipizid (in Kombination mit Humaninsulin) nicht relevant ist. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; OAD: orales Antidiabetikum; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

In Bezug auf die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU für alle Fragestellungen grundsätzlich den Vorgaben des G-BA.

Zusätzlich beschreibt er für die Fragestellungen A und B auch Studien gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid zu berücksichtigen. Diese werden in der vorliegenden Bewertung gemäß Auftrag des G-BA ebenfalls berücksichtigt und jeweils in einer eigenen Fragestellung betrachtet.

- Fragestellung A: Monotherapie mit Sitagliptin
 - Fragestellung A1: zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid])
 - Fragestellung A2: Glipizid
- Fragestellung B: Kombination Sitagliptin plus Metformin
 - Fragestellung B1: zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin)
 - Fragestellung B2: Glipizid plus Metformin

Da Glipizid in Deutschland nicht mehr zugelassen ist, wurde für Glipizid die zuletzt für Deutschland gültige Fachinformation herangezogen [5]. Diese stammt aus dem Jahr 2000. Um den heutigen Erkenntnisstand zur zulassungskonformen Anwendung von Glipizid ebenfalls zu berücksichtigen, wurde daher ergänzend die aktuelle Fachinformation aus Österreich [6] herangezogen, wo Glipizid weiterhin zugelassen ist.

Der pU sieht für die in Fragestellung E eingeschlossenen Patienten eine Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie als erforderlich an. Hierzu gibt er an, als zweckmäßige Vergleichstherapie Therapien zu berücksichtigen, bei denen eine Optimierung der Insulintherapie auf patientenindividueller Basis erfolgt. Diese verschiedenen Möglichkeiten benennt der pU nicht vollständig, sondern beschreibt lediglich, dass er hierunter unter anderem eine Insulindosissteigerung unter Beibehaltung der bisherigen Insulintherapiestrategie versteht. 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.

Die Bewertung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Studie TECOS

Der pU legt in seinem Dossier auch die Ergebnisse der Studie TECOS vor. Bei der Studie TECOS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender vaskulärer Vorerkrankung. Dabei wurde eine Behandlung mit Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen „Standardtherapie“ untersucht. Der pU beschreibt bei den Fragestellungen B bis E (Sitagliptin in Kombination mit anderen antidiabetischen Therapien) jeweils die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie TECOS. Fragestellungsbezogene Auswertungen legt der pU nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie TECOS auch fraglich, ob fragestellungsbezogene Auswertungen der Studie TECOS sinnvoll interpretierbar wären. Insgesamt sind die Darstellungen im Dossier nicht geeignet, Aussagen für die einzelnen Fragestellungen der vorliegenden Bewertung abzuleiten. Aufgrund der Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität) wird die Studie TECOS davon unabhängig in Anhang A detailliert bewertet und beschrieben.

2.3 Fragestellung A: Sitagliptin-Monotherapie

2.3.1 Informationsbeschaffung (Fragestellung A)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sitagliptin (Stand zum 01.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Sitagliptin (letzte Suche am 23.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 04.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 13.07.2016)

Durch diese Überprüfung wurden keine weiteren als die vom pU im Dossier genannten Studien identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 4 direkt vergleichende Studien: P010 [7] (einschließlich der beiden Extensionsphasen P010-10 und P010-20), P251 [8], P063 [9] und P073 [10]. 1 Studie (P251) untersucht den Vergleich von Sitagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) und 3 Studien (P010, P063 und P073) den Vergleich von Sitagliptin gegenüber Glipizid. Alle 4 Studien wurden bereits im ersten Dossier zu Sitagliptin (Dossierbewertung A13-02 [11]) vorgelegt.

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

Die vom pU vorgelegten Daten sind wie in der Erstbewertung nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin in der Monotherapie zu treffen.

Der pU schließt die Studie P251 in seine Nutzenbewertung ein. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zum Vergleich von Sitagliptin mit Glimepirid mit einer 30-wöchigen Behandlungsdauer bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Wie bereits in der Erstbewertung von Sitagliptin ausführlich dargelegt ist die Studie nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin in der Monotherapie zu treffen, weil davon auszugehen ist, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin – nicht erfüllten [11].

Dies lässt auch nicht durch die vom pU vorgebrachten theoretischen Überlegungen einer möglichen Übertragbarkeit auf die zugelassene Population beheben. Der pU legt keine Daten vor, die diese Überlegungen untermauern (siehe Abschnitt 2.9.3.2.3.2).

Insgesamt liegen somit wie in der Erstbewertung keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens der Monotherapie mit Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid, Glimepirid) vor.

Eine ausführliche Darstellung der Studie P251 und der Gründe für die fehlende Relevanz in der vorliegenden Fragestellung finden sich im Bericht der Erstbewertung [11] sowie hinsichtlich der im vorliegenden Dossier vorgebrachten Argumente des pU in Abschnitt 2.9.2.2.3.2.

2.3.2.1 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A1)

Der pU hat im Dossier wie in der Erstbewertung keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin in der Monotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid]) vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Monotherapie mit Sitagliptin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A1)

Da wie in der Erstbewertung keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens der Monotherapie mit Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid]) vorgelegt wurde, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab. Dieser leitet unter zusätzlichem Einbezug von 3 Studien zum Vergleich von Sitagliptin mit Glipizid einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt ab.

2.3.3 Fragestellung A2: Sitagliptin vs. Glipizid

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

2.3.3.1 Studienpool (Fragestellung A2)

Der pU zieht insgesamt 3 direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid heran: P010 (einschließlich der beiden Extensionsphasen P010-10 und P010-20), P063 und P073. Alle 3 Studien hatte der pU bereits zur Erstbewertung vorgelegt. Dabei waren die beiden Studien P010 und P073 nicht für die Nutzenbewertung relevant (siehe Dossierbewertung A13-02 [11]). Von den 3 genannten Studien war lediglich eine Teilpopulation der Studie P063 relevant. Dies gilt auch für die vorliegende Nutzenbewertung.

Damit liegt für die vorliegende Fragestellung dieselbe Studie vor wie in der Erstbewertung. Da sich zwischenzeitlich allerdings die Zulassung von Metformin geändert hat, kann für die aktuelle Nutzenbewertung nicht dieselbe Teilpopulation der Studie P063 herangezogen werden. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

2.3.3.1.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin vs. Glipizid

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

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

Für die Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika der bereits bekannten Studie P063 siehe Dossierbewertung A13-02 [11].

Relevante Teilpopulation: Änderung der Zulassung von Metformin

Die Zulassung von Sitagliptin in der Monotherapie beschränkt sich auf Patienten, für die eine Monotherapie mit Metformin entweder wegen einer Unverträglichkeit oder wegen einer Kontraindikation nicht in Frage kommt [3]. Für Metformin bestehen Kontraindikationen für Patienten mit Nierenversagen oder mit Störungen der Nierenfunktion [12]. Da in der Studie P063 ausschließlich Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung eingeschlossen wurden, deckt diese Studie somit potenziell einen Teil der Zielpopulation für die Sitagliptin-Monotherapie ab. Da Glipizid für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung

kontraindiziert ist, können für die Nutzenbewertung solche Patienten, wie auch bei der Erstbewertung, nicht berücksichtigt werden. Es verbleiben diejenigen Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung, für die Metformin gemäß Fachinformation nicht infrage kommt.

In der ersten Dossierbewertung A13-02 wurde aus der Studie P063 die gesamte Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung für die Nutzenbewertung herangezogen. Diese umfasste Patienten mit einer Kreatinin-clearance zwischen 30 ml/min und 50 ml/min. Für diese Patienten bestand zum Zeitpunkt der Erstbewertung eine Kontraindikation für die Einnahme von Metformin. Zwischenzeitlich erfolgte jedoch eine Aktualisierung der Fachinformation von Metformin dahin gehend, dass Metformin erst bei einer Kreatinin-clearance < 45 ml/min kontraindiziert ist [13]. Damit hat sich der Kreis der Patienten, für die Sitagliptin infrage kommt, entsprechend verkleinert. Dies betrifft ebenfalls die Größe der für die vorliegende Bewertung relevanten Teilpopulation der Studie P063. Der pU beschreibt die Änderungen zum Zulassungsstatus von Metformin auch in Modul 3 A, und zwar zur Schätzung der relevanten Patientenzahlen. Für die Nutzenbewertung beachtet er dieses Merkmal jedoch nicht. Das Vorgehen des pU ist daher inkonsistent und für die Nutzenbewertung nicht sachgerecht.

Diese Änderung der Teilpopulation beeinflusst das Ergebnis potenziell, da für den einzigen Endpunkt, bei dem die Erstbewertung ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigte (symptomatische Hypoglykämien), dieses Ergebnis nur durch wenige Ereignisse bedingt und der Effekt nicht mehr als geringfügig war [11]. Die Aussage zum Endpunkt „Gesamtmortalität“ ist sogar von einem einzelnen Ereignis abhängig: Im Stellungnahmeverfahren zur Erstbewertung hatte der pU die Zuordnung zur relevanten Teilpopulation für einen einzelnen Patienten im Kontrollarm selektiv korrigiert. Das resultierende Ergebnis war statistisch signifikant zugunsten von Sitagliptin [14], während basierend auf den Angaben im Studienbericht der Studie P063 das Ergebnis nicht statistisch signifikant war [11,15]. Im vorliegenden Dossier liefert der pU das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von Sitagliptin.

Zusammenfassung

Zusammenfassend legt der pU lediglich die aus der Erstbewertung bekannte Auswertung der Studie P063 vor, obwohl aufgrund der Zulassungsänderung von Metformin eine andere Auswertung notwendig wäre. Dieses Vorgehen ist zum einen inkonsistent, da er die Zulassungsänderung für die Berechnung der Patientenzahlen berücksichtigt, zum anderen nicht sachgerecht, da das Ergebnis der Nutzenbewertung aufgrund der geringen Ereigniszahlen hiervon potenziell relevant beeinflusst wird. Insgesamt liegen daher zur Fragestellung A2 keine interpretierbaren Daten vor.

2.3.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A2)

Der pU hat für die Fragestellung A2 keine interpretierbaren Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin in der Monotherapie gegenüber Glipizid vorgelegt. Daraus

ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für die Monotherapie mit Sitagliptin, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A2)

Da der pU keine interpretierbaren Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin in der Monotherapie gegenüber Glipizid vorgelegt hat, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid. Die Gesamtbewertung weicht maßgeblich von der des pU ab. Der pU beansprucht für die gesamte Indikation der Monotherapie mit Sitagliptin einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt.

Zusätzliche Informationen: Ergebnisse aus der Studie TECOS

Der pU beschreibt bei den Fragestellungen B bis E (Sitagliptin in Kombination mit anderen antidiabetischen Therapien) jeweils die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie TECOS. Fragestellungsbezogene Auswertungen legt der pU nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie TECOS auch fraglich, ob fragestellungsbezogene Auswertungen der Studie TECOS sinnvoll interpretierbar wären.

Die Studie TECOS ist nicht geeignet, Aussagen zur Monotherapie mit Sitagliptin zu treffen, da die Sitagliptin-Monotherapie in der Studie TECOS nicht untersucht wurde. Damit wird die Evidenzlage für Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit gegenüber Metformin auf eine andere Monotherapie ausweichen müssen, auch durch die Studie TECOS nicht verbessert.

2.3.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

P063

Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1067-1073.

Merck. A multicenter, randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic renal insufficiency who have inadequate glycemic control [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 23.05.2016]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.

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

Merck Sharp & Dohme. A multicenter, randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic renal insufficiency who have inadequate glycemic control [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.09.2016]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-003548-32>.

Merck Sharp & Dohme. Sitagliptin versus glipizide in participants with type 2 diabetes mellitus and chronic renal insufficiency (MK-0431-063 AM1): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.04.2016 [Zugriff: 25.04.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00509262>.

Merck Sharp & Dohme. Sitagliptin versus glipizide in participants with type 2 diabetes mellitus and chronic renal insufficiency (MK-0431-063 AM1): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 27.04.2015 [Zugriff: 08.09.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00509262>.

2.4 Fragestellung B: Kombination Sitagliptin plus Metformin

2.4.1 Informationsbeschaffung (Fragestellung B)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sitagliptin (Stand zum 01.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Sitagliptin (letzte Suche am 23.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 04.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 13.07.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 3 direkt vergleichende Studien: HARMONY 3, P803 und P024. 2 dieser Studien untersuchen den Vergleich von Sitagliptin plus Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) und 1 Studie (P024) untersucht den Vergleich von Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin. Die Studien P803 und P024 wurden bereits zur ersten Nutzenbewertung von Sitagliptin (siehe Auftrag A13-02 [11]) vorgelegt. Die mehrarmige Studie HARMONY 3, die nicht vom pU gesponsert wurde, wurde bereits in den Dossierbewertungen der Wirkstoffe Albiglutid [16] und Dulaglutid [17] bewertet.

Der pU legt ergänzend eine Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS vor, gibt jedoch an, diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sitagliptin heranzuziehen. Die Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist für Aussagen zur Fragestellung B ungeeignet, da zum einen nur einen kleiner Teil der Studie TECOS der Zielpopulation für Fragestellung B entspricht, zum anderen kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde. Damit stehen für Fragestellung B auch keine ausreichenden Daten zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen zur Verfügung (siehe Anhang A).

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

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

2.4.2.1 Studienpool (Fragestellung B1)

2.4.2.1.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in Tabelle 6 aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 6: Studienpool des pU – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

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

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

Grundsätzlich sind beide Studien für die vorliegende Fragestellung relevant. Aufgrund der deutlich längeren Dauer der Studie HARMONY 3 (156 Wochen plus 8 Wochen Nachbeobachtung) gegenüber der Studie P803 (30 Wochen) wird für die Ableitung des Zusatznutzens von Sitagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) primär die Studie HARMONY 3 herangezogen. Die Studie P803 wird ergänzend zur Beurteilung der Aussagesicherheit auf Endpunktebene herangezogen. Eine Meta-Analyse ist aufgrund der deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern sowie der unterschiedlichen Therapiestrategien im Vergleichsarm nicht durchgeführt.

Abschnitt 2.4.2.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.2.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung B1)

Tabelle 7 und Tabelle 8 beschreiben die Studie HARMONY 3 zur Nutzenbewertung. Für entsprechende Informationen zur bereits bekannten Studie P803 bezüglich Studiendesign, Therapieregime und Studienpopulation siehe Dossierbewertung A13-02 [11].

Tabelle 7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien HARMONY 3– RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimепirid + Metformin

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
HARMONY 3	RCT, doppelblind, parallel, placebo- und aktivkontrolliert	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und HbA1c-Wert 7,0 % bis 10,0 % mit vorheriger Metformin-Therapie ≥ 1500 mg/Tag für ≥ 3 Monate	jeweils in Kombination mit Metformin: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sitagliptin (N = 313) ▪ Glimепirid (N = 317) ▪ Albiglutid (N = 315)^b ▪ Placebo (N = 104)^b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Einleitungsphase: 4 Wochen ▪ Behandlungsphase: 156 Wochen ▪ Nachbeobachtungsphase: 8 Wochen 	289 Studienzentren in 10 Ländern 02/2009–03/2013	primär: Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen Behandlung sekundär: Mortalität, Morbidität Hypoglykämien, UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird im Weiteren nicht mehr dargestellt. HbA1c: Glykohämoglobin A1c; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 8: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
HARMONY 3	Sitagliptin (100 mg), 1-mal/Tag, oral + Metformin (≥ 1500 mg/Tag), oral, in bisheriger Dosierung + Placebo für Glimepirid, 1-mal/Tag, oral	Glimepirid, 1-mal/Tag, oral + Metformin (≥ 1500 mg/Tag), oral, in bisheriger Dosierung + Placebo für Sitagliptin, 1-mal/Tag, oral ^a	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>OAD-Behandlung</u> <ul style="list-style-type: none"> ▫ Vorbehandlung mindestens 12 Wochen vor dem Screening mit Metformin ≥ 1500 mg/Tag (oder maximal tolerierbarer Dosierung < 1500 mg/Tag für mindestens 8 Wochen vor der Randomisierung) in stabiler Dosierung für mindestens 8 Wochen ▪ <u>Bedarfsmedikation:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▫ glykämische Notfallmedikation war innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt
	<p><u>Titration, Dosiserhöhung von Glimepirid</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anfangsdosis: 2 mg/Tag ▪ Dosiserhöhung (Woche 4 bis 143) auf 4 mg/Tag möglich <p><u>Abbruch der randomisierten Studienmedikation</u></p> <p>Abbruch bei Auftreten von schweren oder wiederholten Hypoglykämien</p>		
<p>a: Die Patienten beider Arme erhielten zusätzlich 1-mal wöchentlich die subkutane Gabe eines Albiglutid-Placebos. HbA1c: Glykohämoglobin A1c; OAD: orales Antidiabetikum; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs. versus</p>			

Studie HARMONY 3

Studiendesign

Die Studie HARMONY 3 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Eingeschlossen waren erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz einer Behandlung mit Metformin in einer stabilen Dosierung ≥ 1500 mg/Tag (oder einer maximal tolerierbaren Dosierung < 1500 mg/Tag) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde und die zur letzten Visite in der Stabilisierungsphase einen HbA1c-Wert zwischen 7 % und 10 % aufwiesen. Vor dem Screening sollten alle Patienten Metformin für mindestens 12 Wochen und davon mindestens 8 Wochen in stabiler Dosierung erhalten haben.

Die Studie bestand aus einer 4-wöchigen Stabilisierungsphase, einer Behandlungsphase von 156 Wochen und einer Nachbeobachtungsphase von 8 Wochen. Eine Interimsanalyse war per Protokoll geplant, nachdem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten.

Es wurden insgesamt 1049 Patienten im Verhältnis 3:3:3:1 in die 4 Behandlungsarme Albiglutid, Glimepirid, Sitagliptin und Placebo (jeweils mit Metformin) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte nach HbA1c-Wert ($< 8,0$ % versus $\geq 8,0$ %), Myokardinfarkt in der Anamnese (ja versus nein) und Alter (< 65 versus ≥ 65 Jahre). In die beiden für die vorliegende Bewertung relevanten Studienarme wurden 313 Patienten in den Sitagliptin-Arm und 317 Patienten in den Glimepirid-Arm randomisiert.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen.

Therapieregime

Die Patienten erhielten nach der Randomisierung entweder eine fixe Dosis von 100 mg/Tag Sitagliptin oder eine Dosis von 2 mg/Tag Glimepirid, die ab Woche 4 maskiert auf 4 mg/Tag erhöht werden konnte. Zusätzlich erhielten alle Patienten ≥ 1500 mg/Tag Metformin. Eine hyperglykämische Notfallmedikation war nach Wahl des Prüfarztes zusätzlich zur randomisierten Studienmedikation und Hintergrundtherapie innerhalb definierter Glukosegrenzwerte erlaubt. Patienten, die eine Dosiserhöhung der Studienmedikation erhalten hatten, mussten diese höhere Dosis für mindestens 4 Wochen erhalten haben, bevor eine hyperglykämische Notfallmedikation eingesetzt werden konnte.

Die Anfangsdosis von Glimepirid betrug in der Studie HARMONY 3 2 mg/Tag und konnte ab Woche 4 nach Randomisierung einmalig maskiert auf eine Dosis von 4 mg erhöht werden. Als Bedingungen für eine Dosiserhöhung galt ab Woche 12 ein HbA1c-Wert über 7,5 %. Gemäß der Fachinformation von Glimepirid soll bei Patienten, bei denen mit der maximalen Tagesdosis von Metformin allein eine ausreichende Stoffwechseleinstellung nicht erreicht werden kann, die Behandlung mit einer niedrigen Dosis begonnen werden, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis von 6 mg erhöht wird [18]. In der Studie HARMONY 3 standen die Dosierungsmöglichkeiten von 1 mg, 3 mg, 5 mg und 6 mg nicht zur Verfügung. So konnten die Patienten

weder mit der geringsten Anfangsdosis von 1 mg starten noch konnten Titrationsschritte von 1 mg durchgeführt werden. Auch eine Erhöhung auf die maximale Dosierung von bis zu 6 mg war nicht möglich. Anstelle einer schrittweisen Erhöhung der Dosis konnte lediglich eine einmalige Dosiserhöhung um 2 mg durchgeführt werden. Eine individuell optimierte Behandlung unter Ausschöpfung der Möglichkeiten einer zulassungskonformen Anwendung von Glimperid erfolgte daher nicht. Die Studie HARMONY 3 kann jedoch für die Nutzenbewertung von Sitagliptin herangezogen werden, da insgesamt mit dem Einsatz einer 2- und 4-mg-Dosierung ein zulassungskonformer Einsatz von Glimperid erfolgt ist.

Abbildung 1 zeigt die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 164 in der Studie HARMONY 3. Fehlende Werte wurden durch die letzte vorhandene Messung ersetzt (Last Observation carried forward [LOCF]).

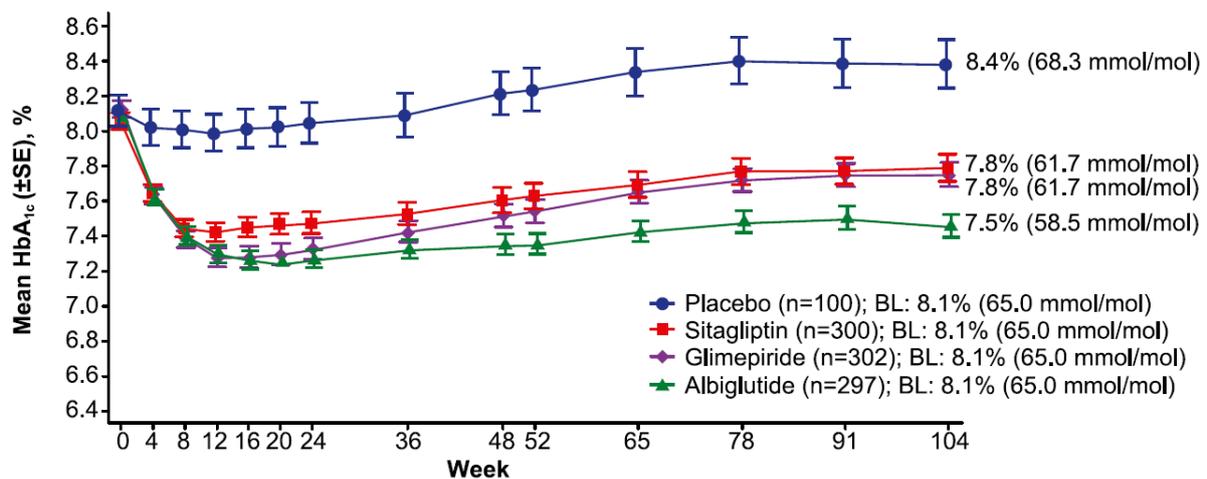


Abbildung 1: HbA_{1c}-Wertveränderungen im Vergleich zum Ausgangswert bis Woche 164 in der Studie HARMONY 3 [17]

Insgesamt zeigt sich ein weitgehend einheitliches Bild der HbA_{1c}-Verläufe in den beiden Behandlungsarmen Sitagliptin plus Metformin und Glimperid plus Metformin. Die maximale Differenz im HbA_{1c}-Wert zwischen den beiden Behandlungsarmen liegt bei ca. 0,2 Prozentpunkten (abgelesen aus Grafik).

Da den vorliegenden Unterlagen zu HARMONY 3 für die Arme Sitagliptin plus Metformin und Glimperid plus Metformin keine Angaben zu zeitlichen Verläufen der Hypoglykämien oder anderer patientenrelevanter Endpunkte (zerebrale oder kardiale Ereignisse) zu entnehmen sind, bleibt hinsichtlich des Einflusses des Glimperid-Therapieprogrammes eine Unsicherheit. Wie bereits in den Dossierbewertungen zu Albiglutid [16] und Dulaglutid [17] dargestellt, wird die Studie HARMONY 3 trotz der beschriebenen Einschränkungen als interpretierbar angesehen.

Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patienten der Studie HARMONY 3. Für die Charakterisierung der Studienpopulationen der bereits bekannten Studie P803 siehe Dossierbewertung A13-02 [11].

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie Charakteristika Kategorie	Sitagliptin + Metformin	Glimepirid + Metformin
HARMONY 3	N = 302	N = 307
Alter [Jahre], MW (SD)	54 (10)	54 (10)
Geschlecht [w / m], %	54 / 46	49 / 51
Gewicht [kg], MW (SD)	90,3 (19,1)	91,8 (20,4)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	32,5 (5,4)	32,5 (5,5)
Diabetesdauer [Jahre], MW (SD)	5,8 (4,7)	6,0 (4,7)
Diabetesdauer [Jahre], n (%)		
< 3 Jahre	96 (31,8)	99 (32,2)
≥ 3 bis ≤ 7 Jahre	118 (39,1)	102 (33,2)
> 7 Jahre	88 (29,1)	106 (34,5)
HbA1c-Wert [%], MW (SD)	8,1 (0,8)	8,1 (0,8)
HbA1c-Wert [%], n (%)		
< 8 %	160 (53,0)	146 (47,6)
≥ 8 %	142 (47,0) ^c	161 (52,4)
Ethnie, n (%) ^a		
Weiß ^b	226 (74,6) ^c	229 (74,1) ^c
Nicht-Weiß ^d	77 (25,4) ^c	80 (25,9) ^c
Therapieabbruch, n (%)	112 (35,8)	116 (36,6)
Studienabbruch, n (%)	62 (19,8) ^e	61 (19,2) ^e
a: Patienten konnten mehr als einer Kategorie zugeteilt werden. b: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Weiß (Weiß / Kaukasisch / Europäischer Herkunft) und Weiß (Arabisch / Nordafrikanischer Herkunft) c: eigene Berechnung d: Diese Gruppe setzt sich zusammen aus Schwarz (Afroamerikanisch / Afrikanischer Herkunft) und andere Nicht-Weiß (Ureinwohner Amerikas / Alaskas, Asien – zentral / südasiatischer Herkunft, Asien – ostasiatischer Herkunft, Asien – japanischer Herkunft, Asien – südostasiatischer Herkunft) e: Weiterhin schlossen 1 vs. 2 Patienten (Sitagliptin vs. Glimepirid) die Nachbeobachtungsphase nicht ab, obwohl sie die Studienbehandlung bis zum Ende erhielten. BMI: Body-Mass-Index; HbA1c: Glykohämoglobin; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anteil Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety Population); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus		

Hinsichtlich Alter, Geschlecht, Körpergewicht, BMI, Diabetesdauer, Anzahl der Therapieabbrecher und Studienabbrecher besteht zwischen den Behandlungsarmen kein maßgeblicher Unterschied. Die Patienten waren im Durchschnitt 54 Jahre alt und seit

durchschnittlich 6 Jahren an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt. In beiden Studienarmen waren jeweils etwa zu gleichen Teilen Männer und Frauen eingeschlossen. Der HbA1c-Wert lag in beiden Studienarmen zum Studienbeginn im Mittel bei 8,1 % und bei etwa 50 % der Patienten zu Studienbeginn unter 8 %. In Bezug auf die Ethnie lag der Anteil der Weißen mit rund 75 % deutlich über dem der Nicht-Weißen. Mit 35,8 % der Patienten im Sitagliptin-Arm und 36,6 % der Patienten im Glimperid-Arm haben rund ein Drittel der Patienten in beiden Armen die Therapie abgebrochen. Jeweils rund 20 % der Patienten brachen in beiden Studienarmen die Studie ab.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 10 zeigt das Verzerrungspotenzial der Studie HARMONY 3 auf Studienebene.

Tabelle 10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimperid + Metformin

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HARMONY 3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie HARMONY 3 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.2.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B1)

2.4.2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.9.3.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - kardiale Morbidität
 - zerebrale Morbidität
 - Gesundheitszustand
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE)
 - Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 54 mg/dl; Blutzucker \leq 70 mg/dl)
 - schwere Hypoglykämien
 - Nierenfunktionsstörung
 - Pankreatitis

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der die kardiale und zerebrale Morbidität nicht als separate Endpunkte, sondern nur als einen kombinierten Endpunkt „schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ betrachtet. Die vom pU herangezogenen Ergebnisse zur Gesamtrate der UE und zur Änderung des Körpergewichts werden in der vorliegenden Bewertung lediglich ergänzend dargestellt. Zusätzlich wird ergänzend die Änderung des HbA1c dargestellt. Zusätzlich wird ergänzend die Änderung des HbA1c dargestellt. Eine ausführliche Erläuterung zum Einschluss von Endpunkten ist Abschnitt 2.9.3.2.4.3 zu entnehmen.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte der eingeschlossene Studie HARMONY 3 Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimperid + Metformin

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität	Kardiale Morbidität ^a	Zerebrale Morbidität ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 54 mg/dl)	Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien	Nierenfunktionsstörung ^a	Pankreatitis ^a
HARMONY 3	ja	ja	ja	nein ^b	nein ^c	ja	ja	- ^d	ja	ja	ja	ja

a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): kardiale Morbidität: „Herzerkrankungen“ (SOC, SUE ohne Todesfälle), zerebrale Morbidität: „Erkrankungen des Nervensystems“ (SOC, SUE ohne Todesfälle), Nierenfunktionsstörung: „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege (SOC, SUE ohne Todesfälle)“, Pankreatitis: „Pankreatitis (PT)“

b: Dieser Endpunkt wurde ausschließlich in Studie P803 erhoben.

c: Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.

d: Der Endpunkt wurde in der Studie erhoben, jedoch nicht publiziert.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.4.2.2.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Studie HARMONY 3.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimепirid + Metformin

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtmortalität	Kardiale Morbidität	Zerebrale Morbidität	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 54 mg/dl)	Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien	Nierenfunktionsstörung	Pankreatitis
HARMONY 3	N	N	N	N	– ^a	– ^b	N	N	– ^c	H ^d	H ^d	N	N
a: Dieser Endpunkt wurde ausschließlich in Studie P803 erhoben. b: Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben. c: Der Endpunkt wurde in der Studie erhoben, jedoch nicht publiziert. d: Aufgrund der Unsicherheiten zum Einsatz von Glimепirid als potenziell hoch verzerrt eingestuft (siehe Abschnitt 2.4.2.1.2). H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus													

Die Bestimmung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene weicht von derjenigen des pU ab.

Das Verzerrungspotenzial wird für alle Endpunkte außer den Hypoglykämie-Endpunkte als niedrig eingestuft. Das hohe Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ergibt sich aufgrund der Unsicherheiten zum Einsatz von Glimепirid in der Studie (siehe Abschnitt 2.4.2.1.2). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auch für die Hypoglykämie-Endpunkte das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft hat.

Eine ausführliche Begründung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials findet sich in Abschnitt 2.9.3.2.4.2.

2.4.2.2.3 Ergebnisse

Tabelle 13 und Tabelle 14 enthalten die Ergebnisse der Studie HARMONY 3 zum Vergleich von Sitagliptin plus Metformin und Glimепirid plus Metformin. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Für die Ergebnisse der bereits bekannten Studie P803 siehe Dossierbewertung A13-02 [11].

Die Tabellen enthalten ergänzend Ergebnisse zur Gesamtrate UE, zur Änderung des Körpergewichts und des HbA1c.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimperid + Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sitagliptin + Metformin		Glimperid + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Glimperid + Metformin RR / Peto-OR ^a [95 %-KI]; p-Wert ^b
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
HARMONY 3 (164 Wochen)					
Mortalität					
Gesamtmortalität	302	2 (0,7)	307	6 (2,0)	0,37 [0,09; 1,49]; 0,212
Morbidität					
kardiale Morbidität	302	5 (1,7)	307	5 (1,6)	1,02 ^c [0,30; 3,48]; > 0,999 ^c
zerebrale Morbidität	302	1 (0,3)	307	2 (0,7)	0,52 ^c [0,05; 5,03]; 0,683 ^c
Gesundheitszustand	Endpunkt wurde in der Studie HARMONY 3 nicht erhoben ^d				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt wurde nicht erhoben					
Nebenwirkungen					
UE ^e (ergänzend dargestellt)	302	251 (83,1)	307	261 (85,0)	–
SUE ^e	302	32 (10,6)	307	36 (11,7)	0,90 [0,58; 1,42]; 0,712
Abbruch wegen UE ^e	302	13 (4,3)	307	17 (5,5)	0,78 [0,38; 1,57]; 0,533
symptomatische Hypoglykämien					
Blutzucker ≤ 54 mg/dl ^f	302	k. A.	307	24 (7,8)	n. b.
Blutzucker ≤ 70 mg/dl	302	9 (3,0)	307	66 (21,5)	0,14 [0,07; 0,27]; < 0,001
schwere Hypoglykämien	302	1 (0,3)	307	1 (0,3)	1,02 [0,06; 16,29]; > 0,999
Nierenfunktionsstörung	302	0 (0)	307	1 (0,3)	0,34 ^c [0,01; 8,28]; 0,515
Pankreatitis ^{g,h}	302	0 (0)	307	0 (0)	n. b.

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimperid + Metformin (Fortsetzung)

a: Angabe des Peto-OR bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle und wenn das beobachtete Peto-OR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in Tabelle III [19] angegebenen maximalen Effektstärken liegt.

b: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [20])

c: eigene Berechnung

d: Für diesen Endpunkt liegen Ergebnisse aus der Studie P803 vor. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

e: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.

f: Ereignisse bis mindestens Woche 104 ohne Berücksichtigung der Beobachtungen unter und nach Notfallmedikation

g: Im Modul 4 B des Dossiers werden für „Pankreatitis“ 0 vs. 1 Ereignisse dargestellt. Im Studienbericht werden für den MedDRA PT „Pankreatitis“ 0 vs. 0 und für den MedDRA PT „Pankreatitis akut“ 0 vs. 1 Ereignisse dargestellt. Es lässt sich aus den Angaben des pU im Modul 4 B des Dossiers nicht nachvollziehen, um welchen PT es sich handelt.

h: Laut Studienbericht traten 3 Ereignisse (1 vs. 2) auf, welche als mögliche „Pankreatitis“ dokumentiert und von einem unabhängigen Komitee bewertet wurden. Die Ergebnisse aus dieser Bewertung werden jedoch im Studienbericht nicht nachvollziehbar präsentiert (entsprechende Ergebnistabellen stehen nicht zur Verfügung). Gemäß Angaben in der Vollpublikation handelte es sich bei den 2 unter Glimperid aufgetretenen Fällen gemäß dieser Bewertung nicht um eine Pankreatitis [21], für den einen Fall im Sitagliptin-Arm liegt das Bewertungsergebnis nicht vor.

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 14: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: Körpergewicht und HbA1c) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Sitagliptin + Metformin			Glimepirid + Metformin			Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin MD ^{b,c} [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW ^b (SE)	
HARMONY 3 (104 Wochen)							
Ergänzende Endpunkte							
Körpergewicht (kg)	300	90,4 (19,0)	-0,9 (0,2)	302	91,9 (20,5)	1,2 (0,2)	-2,0 [-2,7; -1,4]; < 0,001
HbA1c (%)	Angaben zur Veränderung des HbA1c-Werts im Studienverlauf siehe Abbildung 1						
	297	8,1 (0,8)	-0,3 (0,1)	299	8,1 (0,8)	-0,4 (0,1)	0,08 [-0,10; 0,26]; 0,381
<p>a: LOCF-Auswertung der ITT-Population</p> <p>b: adjustiert nach Region, vorangegangene Myokardinfarkte, Alterskategorie und HbA1c-Ausgangswert; bei Körpergewicht zusätzlich nach Körpergewicht-Ausgangswert</p> <p>c: Es ist unklar, woher die Werte zu den Mittelwertdifferenzen stammen, die Angaben lassen sich im Studienbericht nicht finden.</p> <p>HbA1c: Glykohämoglobin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation carried forward; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>							

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin plus Metformin und Glimepirid plus Metformin. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Gesamtmortalität einen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt ableitet.

Morbidität

Kardiale und zerebrale Morbidität

Für die Endpunkte kardiale und zerebrale Morbidität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin plus Metformin und Glimepirid plus Metformin. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt.

Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Studie HARMONY 3 nicht darauf ausgelegt war kardiovaskuläre Endpunkte zu untersuchen.

Die Einschätzung zum Zusatznutzen für diese Endpunkte weicht von der des pU ab, der auf Basis des kombinierten Endpunkts schwere kardiovaskuläre Ereignisse einen Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt ableitet. Diese Aussage leitet er jedoch ausschließlich aus den Ergebnissen zur Studie P024 aus dem Vergleich von Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin ab. Wie in Abschnitt 2.9.3.2.4 beschrieben legt der pU für die Studie HARMONY 3 keine Auswertungen zu diesem Endpunkt vor mit dem Hinweis, dass keine den Studien P803 und P024 vergleichbare Operationalisierung für den Endpunkt schwere kardiovaskuläre Ereignisse vorläge. Wie in der Erstbewertung [11] werden jedoch in der vorliegenden Nutzenbewertung kardiale und zerebrale Ereignisse als separate Endpunkte betrachtet. Im Übrigen sind die für die Studie HARMONY 3 dargestellten Ergebnisse auf Basis der SOC nicht konsistent zu den Ausführungen des pU.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde in der Studie HARMONY 3 nicht erhoben. In der Erstbewertung zeigte sich in der Studie P803 für diesen Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der diesen Endpunkt abweichend der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität lagen in keiner der 2 Studien verwertbare Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUE und Abbruch wegen UE

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere Hypoglykämien

In beiden Behandlungsgruppen trat jeweils 1 schwere Hypoglykämie auf. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin. Ein Zusatznutzen ist damit für die schweren Hypoglykämien nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für diesen Endpunkt einen Beleg für einen geringeren Schaden von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt abgeleitet hat.

Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 54 mg/dl und ≤ 70 mg/dl)

Für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien liegen lediglich Ergebnisse zu einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl vor. Analysen zu Hypoglykämien mit einem niedrigeren Blutzuckerswellenwert (≤ 54 mg/dl) sind für die Studie HARMONY 3 nicht publiziert und werden daher vom pU nicht vorgelegt. Diese wären prinzipiell vorzuziehen, da sie aufgrund der niedrigeren Blutzuckerschwelle eine höhere Validität besitzen.

Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin. Um zu prüfen, ob für Sitagliptin bezüglich symptomatischer Hypoglykämien mit einem Blutzucker ≤ 54 mg/dl auch ein Vorteil gegenüber Glimepirid besteht, wurde eine Abschätzung vorgenommen. Diese basiert darauf dass, für den Glimepirid-Arm die Angabe von 24 symptomatischen Hypoglykämien (in 104 Wochen) mit einem Blutzucker ≤ 54 mg/dl aus der Dossierbewertung zum Wirkstoff Albiglutid [16] bekannt und im Dossier des pU enthalten ist. Dies ist demnach das Minimum der unter Glimepirid aufgetretenen Ereignisse. Diese Angabe wurde in einer Worst-case-Betrachtung den 9 Fällen der symptomatischen Hypoglykämien mit einem Blutzucker ≤ 70 mg/dl im Sitagliptin-Arm gegenübergestellt (Maximum der unter Sitagliptin aufgetretenen Ereignisse mit einem Blutzucker ≤ 54 mg/dl). Diese Analyse ergab ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Sitagliptin (relatives Risiko [RR] von 0,38 [0,18; 0,81], $p = 0,009$). Im vorliegenden Fall stellt das Fehlen der Daten zum Blutzuckergrenzwert ≤ 54 mg/dl die Aussagen zu symptomatischen Hypoglykämien auf Basis der Daten zum Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl daher nicht infrage.

Das Ergebnis der Studie P803 ist zum dem der Studie HARMONY 3 kongruent, hier zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker ≤ 50 mg/dl. In der vorliegenden Situation sind die Ergebnisse der Studie P803 jedoch nicht dazu geeignet, die Ergebnissicherheit zu verbessern. Die Hypoglykämie-Endpunkte beider Studien weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf, das zudem auf den gleichen Unsicherheiten beruht. In beiden Studien kamen jeweils unterschiedliche Therapieregime zum Einsatz mit Titration des Sulfonylharnstoffs auf einen Zielwert gegenüber einer fixen Sitagliptin-Dosis im

Interventionsarm. In der Studie HARMONY 3 war zudem der Einsatz von Glimepirid wie beschrieben beschränkt.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl einen Beleg für einen geringeren Schaden von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen insgesamt abgeleitet hat.

Nierenfunktionsstörung und Pankreatitis

Bei keinem Patienten im Sitagliptin-Arm und bei einem Patienten im Glimepirid-Arm trat eine Nierenfunktionsstörung auf. In keinem Behandlungsarm trat eine Pankreatitis auf. Es gibt daher keine Anhaltspunkte für einen größeren oder geringeren Schaden der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Endpunkte nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

2.4.2.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Aufgrund der eingeschränkten Datenverfügbarkeit der Studie HARMONY 3 legt der pU hierzu keine Subgruppenanalysen vor. In der Erstbewertung zu Sitagliptin wurden für die vorliegende Fragestellung auf Basis der Studie P803 keine relevanten Effektmodifikationen identifiziert. Die Operationalisierung der vom pU neu vorgelegten Subgruppenanalysen nach Region Deutschland und dem Rest der Welt für die Studie P803 wird als nicht geeignet angesehen (siehe Abschnitt 2.9.3.2.4.3). Es zeigten sich aber auch für diese Operationalisierung keine statistisch signifikanten und relevanten Unterschiede.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der ebenfalls keine relevanten Effektmodifikatoren identifiziert.

2.4.2.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B1)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [22].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.2.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.2.2 präsentierte Datenlage ergibt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für die Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl).

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kombination Sitagliptin + Metformin vs. Glimperid + Metformin

Endpunktkategorie Endpunkt	Sitagliptin + Metformin vs. Glimperid + Metformin Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	2 (0,7) vs. 6 (2,0) 0,37 [0,09; 1,49] p = 0,212 ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
kardiale Morbidität	5 (1,7) vs. 5 (1,6) 1,02 [0,30; 3,48] p > 0,999 ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
zerebrale Morbidität	1 (0,3) vs. 2 (0,7) Peto OR: 0,52 [0,05; 5,03] p = 0,683 ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand	Endpunkt wurde in der Studie HARMONY 3 nicht erhoben ^d	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Endpunkt wurde nicht erhoben	
Nebenwirkungen		
Gesamtrate SUE	32 (10,6) vs. 36 (11,7) 0,90 [0,58; 1,42] p = 0,712 ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Therapieabbrüche wegen UE	13 (4,3) vs. 17 (5,5) 0,78 [0,38; 1,57] p = 0,533 ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	9 (3,0) vs. 66 (21,5) 0,14 [0,07; 0,27] p < 0,001 ^{e, f} Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere Hypoglykämien	1 (0,3) vs. 1 (0,3) Peto OR: 1,02 [0,06; 16,29] p > 0,999 ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Nierenfunktionsstörung	0 (0) vs. 1 (0,3) 0,34 [0,01; 8,28] p = 0,515 ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Pankreatitis	0 (0,0) vs. 0 (0) Nicht berechnet ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kombination Sitagliptin + Metformin vs. Glimperid + Metformin (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Ergebnisse konsistent zu Studie P803</p> <p>d: Für diesen Endpunkt liegen Ergebnisse aus der Studie P803 vor. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen</p> <p>e: Ergebnisse inkonsistent zu Studie P803 bezüglich Effektrichtung und Signifikanz (Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt für einen größeren Schaden, Ausmaß: gering): in der Studie P803 traten bei 10 (Sitagliptin) vs. 2 (Glimperid) Patienten Ereignisse auf. Hieraus ergeben sich ein RR von 3,86 [1,24; 12,05] und ein p-Wert von 0,020. Aufgrund der wesentlich längeren Studiendauer der Studie HARMONY 3 kann trotz Inkonsistenz hierdurch jedoch nicht von einem größeren Schaden ausgegangen werden.</p> <p>f: In der Studie P803 wurden symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker ≤ 50 mg/dl und ≤ 70 mg/dl erfasst. Für die Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene der Studie P803 wurden analog zum Vorgehen des pU symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker ≤ 50 mg/dl herangezogen. Diese besitzen aufgrund der niedrigeren Blutzuckerschwelle eine höhere Validität.</p> <p>KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>
--

2.4.2.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung der Kombination Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glimperid + Metformin

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: symptomatische Hypoglykämien)	–
Zur Mortalität sowie mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen liegen keine ausreichenden Daten vor.	

In der Gesamtschau verbleibt ein positiver Effekt. Dieser zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen für bestätigte, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich).

Bezüglich der Mortalität sowie mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigt sich in der Studie HARMONY 3 weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimperid plus Metformin. Allerdings war die Studie HARMONY 3, wie auch die Studie P803, nicht darauf ausgelegt, diese Endpunkte zu untersuchen. Somit liegen auch in dieser erneuten Bewertung hierfür keine ausreichenden Daten vor.

Daraus ergibt sich, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber Glimepirid nicht quantifizierbar, aber höchstens beträchtlich ist.

Diese Einschätzung weicht von derjenigen des pU ab, der auf Basis der gemeinsamen Betrachtung der Studien HARMONY 3, P803 (Vergleich zu Glimepirid plus Metformin) und P024 (Vergleich zu Glipizid plus Metformin) einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Sitagliptin plus Metformin ableitet.

Zusätzliche Informationen: Ergebnisse aus der Studie TECOS

Der pU legt ergänzend eine Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS vor, gibt jedoch an, diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sitagliptin heranzuziehen. Fragestellungsbezogene Auswertungen legt der pU hingegen nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie TECOS auch fraglich, ob fragestellungsbezogene Auswertungen der Studie TECOS sinnvoll interpretierbar wären.

Die Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist für Aussagen zur Fragestellung B auch deshalb ungeeignet, weil nur 30 % der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn eine Monotherapie mit Metformin erhielten und damit der Zielpopulation für Fragestellung B entsprechen. Die Ergebnisse aus der Studie TECOS zeigen für die Anwendung von Sitagliptin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen „Standardbehandlung“

- keinen Nachteil von Sitagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität,
- keinen Vorteil von Sitagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität und
- einen Nachteil von Sitagliptin für den Endpunkt „Retinopathien“.
- Gleichzeitig sind für die Endpunkte „symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ sowie „schwere Hypoglykämien“ keine Aussagen möglich, da keine Auswertungen in einer validen Operationalisierung vorliegen.

2.4.2.5 Liste der eingeschlossenen Studien

HARMONY 3

Ahrén B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care* 2014; 37(8): 2141-2148.

GlaxoSmithKline. Efficacy and safety of albiglutide in treatment of type 2 diabetes: full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 12.05.2016 [Zugriff: 08.09.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00838903>.

GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind, placebo- and active-controlled, parallel-group, multicenter study to determine the efficacy and safety of albiglutide when used in combination with metformin compared with metformin plus sitagliptin, metformin plus glimepiride, and metformin plus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.09.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007660-41.

GlaxoSmithKline. Efficacy and safety of albiglutide in treatment of type 2 diabetes: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 12.05.2016 [Zugriff: 08.09.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00838903>.

GlaxoSmithKline. A randomized, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, multicenter study to determine the efficacy and safety of albiglutide when used in combination with metformin compared with metformin plus sitagliptin, metformin plus glimepiride, and metformin plus placebo in subjects with type 2 diabetes mellitus: year 3 report; study GLP112753; clinical study report [online]. In: GlaxoSmithKline Clinical Study Register. 25.02.2016 [Zugriff: 08.09.2016]. URL: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/112753/5255/gsk-112753-clinical-study-report-redact.pdf>.

P803

Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(2): 160-168.

Merck. A phase III, multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of the addition of sitagliptin compared with the addition of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin [online]. In: PharmNet.Bund Klinische Prüfungen. [Zugriff: 19.05.2016]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>.

Merck. A phase III, multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of the addition of sitagliptin compared with the addition of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 08.09.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000145-35.

Merck. A phase III, multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of the addition of sitagliptin compared with the addition of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin: study P803; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

Merck. A phase III, multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of the addition of sitagliptin compared with the addition of glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin: study P803; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2009.

Merck Sharp & Dohme. A study to test the safety and efficacy of sitagliptin compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes on a stable dose of metformin (0431-803)(COMPLETED): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.03.2015 [Zugriff: 03.05.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00701090>.

Merck Sharp & Dohme. A study to test the safety and efficacy of sitagliptin compared to glimepiride in patients with type 2 diabetes on a stable dose of metformin (0431-803)(COMPLETED): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 23.03.2015 [Zugriff: 08.09.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00701090>.

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

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

2.4.3.1 Studienpool (Fragestellung B2)

2.4.3.1.1 Eingeschlossene Studien

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

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

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
P024	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war. RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Die Studie P024 wurde bereits im Dossier zum 26.03.2013 für die erste Nutzenbewertung von Sitagliptin vorgelegt (siehe Dossierbewertung A13-02 [11]). Der pU legt in seinem Dossier vom 30.06.2016 eine neue Auswertung zum Endpunkt Gesamtmortalität der bereits im Dossier vom 26.03.2013 präsentierten Daten vor.

Abschnitt 2.4.3.5 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.4.3.1.2 Studiencharakteristika (Fragestellung B2)

Für die Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika sowie des Verzerrungspotenzials der bereits bekannten Studie P024 siehe Dossierbewertung A13-02 [11].

2.4.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B2)

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen sind in der Erstbewertung von Sitagliptin ausführlich dargestellt. Die Ergebnisse finden sich zudem in Anhang B der vorliegenden Dossierbewertung. Dabei ergab sich in der Erstbewertung für die 3 Endpunkte Gesamtmortalität, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) sowie schwere Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Nachfolgend werden die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität dargestellt, für den der pU eine neue Auswertung vorgelegt hat.

Verzerrungspotenzial Endpunkt Gesamtmortalität

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität wird, wie auch bereits in der Dossierbewertung A13-02, als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Änderung der Daten beim Endpunkt Gesamtmortalität

Die Änderung der Daten beim Endpunkt Gesamtmortalität bezieht sich auf die vom pU vorgenommene Konkretisierung der unter Glipizid aufgetretenen Todesfälle. In der Erstbewertung von Sitagliptin wurden gemäß der Angaben aus dem Studienbericht 8 Todesfälle unter Glipizid und 1 Todesfall unter Sitagliptin berichtet. Bereits während des Verfahrens zur ersten Dossierbewertung wurde kritisiert, dass einer der Todesfälle unter Glipizid im Studienbericht als Suizid beschrieben wird, der sich 41 Tage nach Beendigung der Studie ereignete. Dieser Todesfall entstammt einer unsystematischen Nachbeobachtung aufgrund einer Entscheidung des Studienarztes.

Für die vorliegende Bewertung werden daher 8 berichtete Todesfälle (1 unter Sitagliptin und 7 unter Glipizid) aus der regulären Nachbeobachtungszeit der Studie P024 herangezogen.

Ergebnisse

Als Effektmaß für die Gesamtmortalität wird abweichend vom pU das Relative Risiko und nicht das Peto-Odds Ratio (POR) dargestellt. Für die Verwendung des POR müssen neben den Ereigniszahlen $\leq 1\%$ in mindestens einer Behandlungsgruppe weitere Bedingungen erfüllt sein. Unter anderem muss das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in Tabelle III in Brockhaus 2014 [19] angegebenen maximalen Effektstärken liegen, was im vorliegenden Fall nicht gegeben ist.

Die Ergebnisse zur Gesamtmortalität finden sich in der folgenden Tabelle 18.

Tabelle 18: Ergebnisse (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sitagliptin + Metformin		Glipizid + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
P024 (104 Wochen)					
Mortalität					
Gesamtmortalität	588	1 (0,2)	584	7 (1,2) ^a	0,14 [0,02; 1,15] ^b ; 0,033 ^c
<p>a: Entsprechend der Ausführungen in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1.10.2013 [23] erfolgte eine Korrektur der in der Dossierbewertung A13-02 dargestellten Ergebnisse zur Gesamtmortalität [11]: Sitagliptin: 1 (0,2) vs. Glipizid: 8 (1,4). Diskrepanzen sind darauf zurückzuführen, dass im Studienbericht ein Suizid beschrieben wird, der sich 41 Tage nach Beendigung der Studie ereignete.</p> <p>b: eigene Berechnung</p> <p>c: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [20])</p> <p>KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs: versus</p>					

Mortalität

Gesamtmortalität

Trotz der veränderten Datenlage ergibt sich wie in der ersten Nutzenbewertung zu Sitagliptin (A13-02) für den Endpunkt Gesamtmortalität im Vergleich zu Glipizid ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität weiterhin ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin. Diese Einschätzung basiert auf insgesamt wenigen in der Studie beobachteten Ereignissen. Auch der pU leitet für die Gesamtmortalität einen Zusatznutzen ab, wobei er abweichend eine gemeinsame Betrachtung aller Studien gegenüber Sulfonylharnstoff heranzieht.

2.4.3.3 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt, wie schon in der Erstbewertung, eine Darstellung der Subgruppenanalyse zur Gesamtmortalität nach Geschlecht, da sich alle Todesfälle in der Subgruppe der Männer ereigneten. In seinem neuen Dossier legt der pU zusätzlich Daten zu möglichen Effektmodifikationen durch die Region vor. Dabei betrachtet er jeweils eine Beeinflussung der Effekte zwischen Deutschland und dem Rest der Welt. Sinnvoller wäre jedoch zur Abschätzung einer potenziellen Effektmodifikation durch das Merkmal Region jeweils Länder mit einer vergleichbaren Versorgungssituation zusammenzufassen (siehe Abschnitt 2.9.3.2.4.3). Es zeigte sich aber auch keine Effektmodifikation durch die Region.

Die folgende Tabelle 19 zeigt die Subgruppenanalysen zur Gesamtmortalität nach Geschlecht.

Tabelle 19: Subgruppen: Endpunkt Gesamtmortalität nach Geschlecht – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Sitagliptin + Metformin		Glipizid + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin	
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]	p- Wert ^b
P024 (104 Wochen)						
Gesamtmortalität						
Geschlecht						
Männer	336	1 (0,3)	358	7 (2,0)	0,15 [0,02; 1,23] ^c	0,042 ^c
Frauen	252	0 (0)	226	0 (0)	n. b.	n. b.
					Interaktion:	n. b.
a: alle Patienten wie behandelt (APaT-Population: All patients as treated) b: unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [20]) c: eigene Berechnung KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

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

2.4.3.4 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B2)

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der neuen Daten zur Gesamtmortalität auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [22].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.4.3.4.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4.3.2 präsentierte Datenlage ergab einen Anhaltspunkt auf einen Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin

für den Endpunkt Gesamtmortalität in der Subgruppe der Männer. Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nicht quantifizierbar, da die obere Grenze des Konfidenzintervalls des Effektschätzers die 1 einschließt (siehe Tabelle 19). Darüber hinaus verbleibt aus der Erstbewertung unverändert jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden für die Endpunkte symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) und schwere Hypoglykämien für die Gesamtpopulation von jeweils beträchtlichem Ausmaß.

2.4.3.4.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 20 fasst die Resultate zusammen, die unter Einbeziehung der bereits bekannten Daten aus der Erstbewertung wie den neu vorgelegten Daten zur Gesamtmortalität in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 20: Positive und negative Effekte aus der Bewertung der Kombination Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Glipizid plus Metformin

Positive Effekte	Negative Effekte
Geschlecht: Männer Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: nicht quantifizierbar (Gesamtmortalität)	—
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: symptomatische Hypoglykämien)	
Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen: schwere Hypoglykämien)	
Zu mikro- und makrovaskulären Folgekomplikationen lagen keine ausreichenden Daten vor.	

Auf der Grundlage der verfügbaren bzw. verwertbaren Ergebnisse verbleiben in der Gesamtschau auf Endpunktebene nur positive Effekte. Diese bestehen in einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bei der Gesamtmortalität (nur für Männer) sowie einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes jeweils für die symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) und die schweren Hypoglykämien.

Bezüglich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin. Allerdings war die Studie P024 nicht darauf ausgelegt, diese Endpunkte zu untersuchen. Somit lagen zu diesen Endpunkten weiterhin keine ausreichenden Daten vor. Dies führt zu einer zusätzlichen Unsicherheit, insbesondere für die Frauen. Bei den Männern besteht weiterhin ein Vorteil von Sitagliptin bei der Gesamtmortalität.

Insgesamt ergibt sich somit für Männer ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid. Für Frauen ergibt sich aus der zusätzlichen

Unsicherheit, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber Glipizid nicht quantifizierbar ist, es ist auf Basis der vorliegenden Daten allerdings höchstens beträchtlich.

Aufgrund der zielwertgerichteten Therapie auf einen einheitlichen Zielwert im normnahen Bereich beschränken sich die Aussagen in beiden Fällen (Männer und Frauen) auf Patienten, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird.

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

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

Zusätzliche Informationen: Ergebnisse aus der Studie TECOS

Der pU legt ergänzend eine Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS vor, gibt jedoch an, diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sitagliptin heranzuziehen. Fragestellungsbezogene Auswertungen legt der pU hingegen nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie TECOS auch fraglich, ob fragestellungsbezogene Auswertungen der Studie TECOS sinnvoll interpretierbar wären.

Die Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist für Aussagen zur Fragestellung B auch deshalb ungeeignet, weil nur 30 % der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn eine Monotherapie mit Metformin erhielten und damit der Zielpopulation für Fragestellung B entsprechen. Die Ergebnisse aus der Studie TECOS zeigen für die Anwendung von Sitagliptin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen „Standardbehandlung“

- keinen Nachteil von Sitagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität,
- keinen Vorteil von Sitagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität und
- einen Nachteil von Sitagliptin für den Endpunkt „Retinopathien“.
- Gleichzeitig sind für die Endpunkte „symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ sowie „schwere Hypoglykämien“ keine Aussagen möglich, da keine Auswertungen in einer validen Operationalisierung vorliegen.

2.4.3.5 Liste der eingeschlossenen Studien

P024

Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams-Herman D et al. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA1c value. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(8): 1281-1287.

Merck. A multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of the addition of MK-0431 compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on metformin monotherapy: study P024; clinical study report [unveröffentlicht]. 2006.

Merck. A multicenter, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of the addition of MK-0431 compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes with inadequate glycemic control on metformin monotherapy: study P024; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2006.

Merck Sharp & Dohme. An investigational drug study in patients with type 2 diabetes mellitus (0431-024): full text view [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.08.2016 [Zugriff: 08.09.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00094770>.

Merck Sharp & Dohme. An investigational drug study in patients with type 2 diabetes mellitus (0431-024): study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 25.08.2016 [Zugriff: 08.09.2016]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00094770>.

Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(2): 194-205.

Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010; 64(5): 562-576.

Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, McCrary Sisk C, Golm GT, Wang H et al. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93(1): e15-e17.

2.5 Fragestellung C: Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff

2.5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung C)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sitagliptin (Stand zum 01.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Sitagliptin (letzte Suche am 23.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 04.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 13.07.2016)

Durch diese Überprüfung wurden keine relevanten Studien identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante Studie für einen Vergleich der Kombination von Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der pU legt ergänzend eine Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS vor, gibt jedoch an, diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sitagliptin heranzuziehen. Die Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist für Aussagen zur Fragestellung C ungeeignet, da zum einen nur ein kleiner Teil der Studie TECOS der Zielpopulation für Fragestellung C entspricht, zum anderen kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde. Damit stehen für Fragestellung C auch keine relevanten Daten zur langfristigen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zur Verfügung.

Im Vergleich zur Erstbewertung [11] bleibt die Evidenzlage somit unverändert: Es liegt keine relevante Studie zur Fragestellung C vor.

2.5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung C)

Für die Fragestellung C legt der pU keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination von Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung C)

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination von Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff. Der pU beansprucht für diese Fragestellung ebenfalls keinen Zusatznutzen.

2.6 Fragestellung D: Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff

2.6.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung D)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sitagliptin (Stand zum 01.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Sitagliptin (letzte Suche am 23.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 04.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 13.07.2016)

Durch diese Überprüfung wurden keine relevanten Studien identifiziert. Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante Studie für einen Vergleich der Kombination von Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Der pU legt ergänzend eine Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS vor, gibt jedoch an, diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sitagliptin heranzuziehen. Die Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist für Aussagen zur Fragestellung D ungeeignet, da zum einen nur ein kleiner Teil der Studie TECOS der Zielpopulation für Fragestellung D entspricht, zum anderen kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde. Damit stehen für Fragestellung D auch keine relevanten Daten zur langfristigen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zur Verfügung.

Im Vergleich zur Erstbewertung [11] bleibt die Evidenzlage somit unverändert: Es liegt keine relevante Studie zur Fragestellung D vor.

2.6.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung D)

Für die Fragestellung D legt der pU keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination von Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.6.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung D)

Da keine relevanten Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt wurden, ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination von Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin. Der pU beansprucht für diese Fragestellung ebenfalls keinen Zusatznutzen.

2.7 Fragestellung E: Kombination Sitagliptin plus Insulin

2.7.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung E)

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Sitagliptin (Stand zum 01.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Sitagliptin (letzte Suche am 23.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 04.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Sitagliptin (letzte Suche am 13.07.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU schließt die direkt vergleichende Studie P260 in die Bewertung ein [24]. Die Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten, weil die Patienten im Vergleichsarm keine sinnvolle Eskalation ihrer Insulintherapie erhalten haben. Dies wird in den nachfolgenden Abschnitten im Detail erläutert.

Darüber hinaus legt der pU ergänzend eine Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS vor, gibt jedoch an, diese nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sitagliptin heranzuziehen. Die Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist für Aussagen zur Fragestellung E ungeeignet, da zum einen nur ein kleiner Teil der Studie TECOS der Zielpopulation für Fragestellung E entspricht, zum anderen kein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde. Damit stehen für Fragestellung E auch keine relevanten Daten zur langfristigen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zur Verfügung.

Charakterisierung der Studie P260

Die Studie P260 ist eine vom pU gesponserte, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz bestehender Therapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin bzw. Sulfonylharnstoff) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde. Für einen Studieneinschluss waren Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ geeignet sowie, bei zusätzlicher Vorbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff, mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 10,0\%$. Bei bestehender Vortherapie mit einem Sulfonylharnstoff wurde dieser in einer 2-wöchigen Auswaschphase abgesetzt. Darüber hinaus wurden alle Patienten mit Insulin glargin behandelt, unabhängig davon, welche Insulintherapie sie zuvor erhalten hatten. Bei der

Umstellung von einer 2-mal täglichen auf eine 1-mal tägliche Gabe erfolgte dabei eine Reduktion der Insulindosis auf 70 % bis 80 % der vorherigen Dosis. Daran anschließend erfolgte eine 2-wöchige Placebo Run-in-Phase.

Die Patienten wurden zu einer zusätzlichen Therapie mit Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo randomisiert, unter Fortführung der Insulintherapie mit Insulin glargin. Eine vor Studienbeginn ggf. bestehende stabile Metformin-Therapie (seit mindestens 10 Wochen in einer stabilen Dosis ≥ 1500 mg/Tag) wurde ebenfalls fortgeführt. Diese Dosis wurde auch während der Behandlungsphase aufrechterhalten.

Während der 24-wöchigen Behandlungsphase wurden die Patienten ab Woche 2 „ermuntert“, ihre abendliche Insulindosis gemäß einem vorgegebenen Algorithmus mit Hilfe selbstgemessener Glukosewerte eigenständig auf einen Zielwert zu titrieren. Dieser lag bei einem morgendlichen Nüchternplasmaglukose²-Wert ≥ 72 mg/dl und ≤ 100 mg/dl.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Insulindosis nach 24 Wochen Behandlung. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Einsatz von Metformin und / oder einem Sulfonylharnstoff zum Zeitpunkt des Screenings.

Insgesamt wurden 660 Patienten im Verhältnis 1:1 den beiden Behandlungsarmen zugewiesen.

Insulin-Vorbehandlung

Es liegen keine Informationen darüber vor, seit wann die Patienten eine Insulintherapie erhielten. Gemäß Einschlusskriterien wurden die Patienten jedoch seit mindestens 10 Wochen entweder mit einem Mischinsulin (mit > 70 % Basalinsulin), einem Verzögerungsinsulin oder einem lang wirksamen Insulin in einer stabilen Dosis zwischen 15 und 150 Einheiten/Tag behandelt. Der mittlere HbA1c-Wert lag zu Studienbeginn bei ca. 8,8 %. Diese Angaben legen nahe, dass es sich bei den Patienten in der Studie überwiegend um solche handelt, die nicht erst am Beginn ihrer Insulintherapie standen und bei denen unter der bestehenden Therapie keine ausreichende Blutzuckerkontrolle bestand. Damit entsprechen die Patienten der Studie P260 der vorliegenden Fragestellung E.

Keine Therapieeskalation im Vergleichsarm

Während die Patienten in der Studie P260 im Interventionsarm eine Intensivierung ihrer Therapie durch die zusätzliche Gabe von Sitagliptin zu Basalinsulin (mit oder ohne Metformin) erhielten, war eine Therapieeskalation im Vergleichsarm nicht vorgesehen, obwohl eine Therapieeskalation notwendig gewesen wäre. Bei einem Teil der Patienten wurde die Therapie mit Basalinsulin (Insulin glargin, mit oder ohne Metformin) fortgeführt und dabei teilweise die Insulindosis algorithmisch reduziert, obwohl die Blutzuckerkontrolle

² Aus dem Studienbericht ist nicht ersichtlich, ob es sich um Nüchternplasmaglukose oder Nüchternblutglukose handelt. Vielmehr werden beide Begriffe synonym verwendet. Im Folgenden wird der Begriff Nüchternplasmaglukose verwendet.

bereits unzureichend war. Bei einem anderen Teil der Patienten fand sogar eine „Deeskalation“ der Therapie statt: So erhielten auf Basis der vorliegenden Informationen vor Studieneinschluss > 20 % (17 % zusätzlich zu Metformin) der Patienten zuvor ein Mischinsulin und damit eine konventionelle Insulintherapiestrategie, die vor Studienbeginn auf eine Basalinsulintherapie mit einmal täglicher abendlicher Insulingabe umgestellt wurde. Weiterhin wurden 28 % der eingeschlossenen Patienten zuvor zusätzlich zu Insulin mit einem Sulfonylharnstoff behandelt (26 % zusätzlich zu Insulin und Metformin). Dieser wurde vor Studienbeginn abgesetzt.

Der Einschätzung des pU, dass die in der Studie mögliche individuelle Intensivierung der Insulinbehandlung durch Erhöhung der Basalinsulindosis eine für die Fragestellung sinnvolle Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstelle, wird nicht gefolgt. Anders als vom pU beschrieben entspricht dies auch nicht der Therapiestrategie einer intensivierten Insulintherapie, wie sie in der Studie AWARD 4 in der Bewertung zu Dulaglutid umgesetzt wurde [25]. Im Gegenteil wurde bei Patienten mit bekanntermaßen unzureichender Insulintherapie eine normnahe Blutzuckersenkung allein mit einem Basalinsulin angestrebt, was medizinisch nicht sinnvoll ist.

Zusammenfassung

Zusammenfassend wurde im Vergleichsarm der Studie P260 trotz bekanntermaßen zuvor unzureichender Insulintherapie bei einem Teil der Patienten die bestehende Basalinsulintherapie fortgeführt, bei einem anderem Teil fand durch Zwangsumstellung auf ein Basalinsulin eine Deeskalation der Therapie statt. Insgesamt ist die Studie P260 für die Bewertung von Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet.

2.7.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung E)

Für die Fragestellung E – Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.7.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung E)

Da keine geeignete Studie für die Nutzenbewertung vorgelegt wurde, ist ein Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

2.8 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens - Zusammenfassung.

Für die verschiedenen Indikationen von Sitagliptin ergibt sich im Vergleich zu den relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapien bzw. gegenüber Glipizid / Glipizid plus Metformin folgender Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [22].

Tabelle 21: Sitagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für die Monotherapie mit Sitagliptin einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, für die Kombination von Sitagliptin plus Metformin einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen und für die Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

2.9 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.9.1 Darstellung der einzelnen Fragestellungen im Dossier

Die Angaben des pU zu den Fragestellungen befinden sich in den Modulen 4 A bis 4 E jeweils in Abschnitt 4.2.1 und 4.2.2 des Dossiers.

Gemäß der Fachinformation kann Sitagliptin sowohl in der Monotherapie als auch in der Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (einschließlich Insulin) eingesetzt werden [3].

Der pU reicht zum Nachweis des Zusatznutzens ein Dossier mit Modulen A bis E ein und bearbeitet insgesamt 5 Fragestellungen, siehe Tabelle 22.

Tabelle 22: Fragestellungen des pU und der Dossierbewertung zu Sitagliptin

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

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

Diese 5 Fragestellungen decken nahezu das gesamte Anwendungsgebiet von Sitagliptin ab und sind damit für die Nutzenbewertung relevant. Darüber hinaus ist Sitagliptin auch in Kombination mit Glitazonen zugelassen [3]. Die Glitazone unterliegen jedoch einem Verordnungsausschluss [4]. Diese Indikation wurde in der Nutzenbewertung daher nicht betrachtet.

Die Angaben im Dossier des pU zu den 5 Fragestellungen A bis E der Nutzenbewertung werden in diesen nachfolgenden Abschnitten kommentiert: 2.9.2 (Fragestellung A), 2.9.3 (Fragestellung B), 2.9.4 (Fragestellung C), 2.9.5 (Fragestellung D) und 2.9.6 (Fragestellung E).

Die Angaben des pU in seinem Dossier werden im Folgenden – sofern nicht anders angegeben – nur dann kommentiert, wenn sie nicht schon in der ersten Nutzenbewertung von Sitagliptin (siehe Dossierbewertung A13-02 [11]) kommentiert wurden, sich im Vergleich zu dieser unterscheiden oder ergänzt werden. Ansonsten sei auf die erste Nutzenbewertung verwiesen.

2.9.2 Kommentar zur Fragestellung A (Sitagliptin-Monotherapie)

2.9.2.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

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

Bestehende Zulassung

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

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wie bereits in der Erstbewertung, gibt der pU an, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimepirid]) zu folgen, Zusätzlich beschreibt er, wie in der Erstbewertung, Studien mit Glipizid ebenfalls zu berücksichtigen., da der G-BA diesen als vergleichbar gegenüber dem in Deutschland verfügbaren Wirkstoff Glibenclamid auffasse [23].

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

2.9.2.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.9.2.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung und Einschlusskriterien entsprechen weitgehend denen der ersten Nutzenbewertung von Sitagliptin in der vorliegenden Indikation.

Den vom pU definierten Ein- und Ausschlusskriterien wird auch in der vorliegenden Bewertung nicht umfassend gefolgt. Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Population

Wie bereits in der ersten Nutzenbewertung gibt der pU an, Studien mit der für Sitagliptin zugelassenen Zielpopulation einzuschließen. Diese definiert er als erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken, ohne jedoch das Kriterium „für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist“ zu berücksichtigen. Für die einzuschließenden Studien ist daher wie in der Erstbewertung jeweils zu prüfen, ob Aussagen zum Zusatznutzen für die zulassungskonform behandelte Patientenpopulation getroffen werden können.

Vergleichstherapie

Der pU benennt die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Glipizid als Vergleichstherapie. Entsprechend seiner Fragestellung schließt der pU Studien mit den genannten Wirkstoffen ein und wertet diese metaanalytisch aus.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen für Sitagliptin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid]) bewertet. In einer separaten Fragestellung werden gemäß Auftrag des G-BA zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet (siehe Abschnitt 2.9.2.1).

2.9.2.2 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 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

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

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Das Vorgehen des pU entspricht weitgehend seinem Vorgehen in seinem ersten Dossier zu Sitagliptin im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Der pU beschreibt außerdem, dass er die Ergebnisse sowohl getrennt nach Nierenfunktionsstatus als auch übergreifend darstelle, da nur die Gesamtschau den Nachweis ermögliche, dass die Wirksamkeit von Sitagliptin unabhängig vom Zulassungsstatus sei. Abweichend hiervon ist in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich die Bestimmung des Zusatznutzens innerhalb der Zulassung relevant.

Patientencharakteristika

Der pU gibt in Abschnitt 4.2.5.2.1 des Dossiers an, dass sich die Ergebnisse der Nutzenbewertung auf erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beziehen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. Abweichend zu seinem ersten Dossier bezieht er sich damit auf die Population, für die Sitagliptin in der Monotherapie zugelassen ist. Entgegen diesen Ausführungen betrachtet der pU jedoch in seiner Nutzenbewertung zur Monotherapie von Sitagliptin auch solche Studien oder Teilpopulationen aus Studien, in denen auch Patienten untersucht wurden, für die eine Metformintherapie geeignet war (siehe Abschnitt 2.3.2).

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

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.2.3 sowie 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Wie schon in der ersten Nutzenbewertung zu Sitagliptin (A13-02) liegt für Fragestellung A1 keine, für Fragestellung A2 nur 1 relevante Studie vor. Deshalb sind die im Dossier präsentierten Meta-Analysen für die Nutzenbewertung nicht relevant. Die zugehörige Methodik wird daher nicht kommentiert.

Sensitivitätsanalysen

Die Angaben des pU in Abschnitt 4.2.5.4 entsprechen denen der Erstbewertung und werden daher nicht erneut kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Da sich diese in Hinblick auf die Erstbewertung nicht geändert hat, wird auf die Kommentierung der Methodik an dieser Stelle verzichtet.

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.9.2.2.4.3.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.9.2.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.2.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

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

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU sucht in dem Studienregister nur in den Feldern Medical Condition und Active Substance und nicht in allen Textfeldern. Durch dieses Vorgehen wird u. a. für Fragestellung B der Eintrag zu der Studie P803 (EudraCT 2004-002159-16) des pU nicht gefunden.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

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

2.9.2.2.3.2 Studienpool

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

Wie bereits in der Erstbewertung zu Sitagliptin werden abweichend vom pU 2 Fragestellungen (A1 und A2) bearbeitet: A1 ist ein Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glimepirid, Glibenclamid]) und A2 ein Vergleich gegenüber Glipizid (siehe Abschnitt 2.2). Der pU schließt wie in der Erstbewertung die direkt vergleichenden Studien P251 (Vergleich gegenüber Glimepirid) sowie die Studien P010, P063 und P073 (Vergleich gegenüber Glipizid) ein. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind jedoch ausschließlich die Daten einer Teilpopulation der Studie P063 (Patienten mit Nierenfunktionsstörung, für die Metformin kontraindiziert ist) relevant.

Die weiteren von pU eingeschlossenen Studien (P251, P010 einschließlich beider Extensionsphasen und P073) sowie die übrigen Teilpopulationen der Studie P063 sind wie schon in der Erstbewertung nicht relevant, weil die eingeschlossenen Patienten nicht die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin – erfüllen. Der pU hat hierzu auch keine neuen Argumente vorgelegt, die zu einer anderen Bewertung der Studienrelevanz für die vorliegende Bewertung führen. So argumentiert er, dass er zunächst eine breitere Indikation für Sitagliptin angestrebt habe und sich die Einschränkung der Zulassung auf Patienten mit einer Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation erst im Verlauf des Zulassungsprozesses ergeben habe. Damit sei es unmöglich gewesen, dem später formulierten, restriktiveren Zulassungstext zu entsprechen.

Weiterhin führt der pU aus, dass unter einer Metformin-Unverträglichkeit in der Regel gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Blähungen und Durchfall verstanden würden, deren Ausprägung von einer Vielzahl weiterer Einflussfaktoren abhängen könne. Eine allgemein akzeptierte und valide Definition der Metformin-Unverträglichkeit läge jedoch nicht vor. Aus diesem Grund sei es nicht möglich, Metformin-tolerante und -intolerante Patienten valide zu klassifizieren. Darüber hinaus erscheine es aus Sicht des pU medizinisch wenig plausibel, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin von Faktoren wie Metformin-Unverträglichkeit oder Nierenfunktionsstatus beeinflusst werde. Aus diesem Grund seien die Ergebnisse aller Studien (P010, P063, P073 und P251) in der Gesamtschau zu betrachten.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Die formale Beschreibung des Zulassungsprozesses ist für die Nutzenbewertung ohne Belang. Die Aussagen des pU zur Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Studien basieren ausschließlich auf theoretischen Überlegungen. Der pU legt keine Daten vor, die diese Überlegungen unterstützen.

Damit liegt im aktuellen Dossier im Vergleich zur Erstbewertung keine neue Studie vor.

2.9.2.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.9.2.2.4.1 Studiendesign und Population

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber Glipizid ist wie dargestellt lediglich eine Teilpopulation der vom pU eingeschlossenen Studie P063 relevant. Detaillierte Angaben zum Design dieser Studie sowie Angaben zu den Patientencharakteristika finden sich im Bericht zur Erstbewertung von Sitagliptin (siehe Dossierbewertung A13-02 [11]).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt in Modul 4 A, in den Abschnitten 4.3.1.2.1, warum er die Ergebnisse der Studien P010, P063, P073 und P251 als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar und somit bewertungsrelevant ansieht. Dafür führt er die bereits in Abschnitt 2.9.2.2.3.2 dargestellten Gründe auf. Wie dort dargestellt, wird der Argumentation zur Relevanz der Studien (P251, P010 und P073) bereits für die vorliegende Fragestellung nicht gefolgt. Damit sind die Ergebnisse der Studien auch nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Vielmehr wird ausschließlich für die Ergebnisse zur Teilpopulation aus Studie P063 (Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung, für die Metformin kontraindiziert ist) von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

2.9.2.2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Da der pU keine interpretierbaren Daten zur Studie P063 vorlegt (siehe Abschnitt 2.3.3), wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials nicht kommentiert.

2.9.2.2.4.3 Ergebnisse

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

Da der pU keine interpretierbaren Daten zur Studie P063 vorlegt (siehe Abschnitt 2.3.3), wird die Bewertung des Verzerrungspotenzials nicht kommentiert.

2.9.2.2.5 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 in der Monotherapie herangezogen.

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

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

2.9.2.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.9.2.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.9.2.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Angaben des pU entsprechen denen der Erstbewertung und werden daher nicht erneut kommentiert.

2.9.2.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet wie in der Erstbewertung auf Grundlage der meta-analytischen Betrachtung von 4 Studien insgesamt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen (ohne Einschränkung auf einzelne Wirkstoffe) ab. Diesen

Beleg leitet der pU in Bezug auf die Endpunkte Hypoglykämien und Veränderung des Körpergewichts ab.

In der vorliegenden Bewertung ergeben sich wie in der Erstbewertung Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz der Studien und es sind lediglich die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie P063 für die Fragestellung A2 – Sitagliptin versus Glipizid – relevant. Die entsprechenden Daten hat der pU jedoch nicht vorgelegt (siehe Abschnitt 2.3.3).

Die Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber Glipizid ist Abschnitt 2.3.3.3 zu entnehmen.

2.9.2.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.9.2.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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

2.9.2.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.9.2.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

2.9.3 Kommentar zur Fragestellung B: Kombination Sitagliptin plus Metformin

2.9.3.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1)

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

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung B bezieht sich auf die Anwendung von Sitagliptin in Kombination mit Metformin zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wie in der Erstbewertung benennt der pU Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Zusätzlich beschreibt er, wie in der Erstbewertung, Studien mit Glipizid ebenfalls zu berücksichtigen, da der G-BA diesen als vergleichbar gegenüber dem in Deutschland verfügbaren Wirkstoff Glibenclamid auffasse [23].

Wie in der ersten Nutzenbewertung von Sitagliptin wird für die Bewertung des Zusatznutzens in der vorliegenden Nutzenbewertung die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA zugrunde gelegt (bearbeitet als Fragestellung B1, siehe Abschnitt 2.4.2). Gemäß Auftrag des G-BA wird in einer separaten Fragestellung der Zusatznutzen der Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber einer Therapie mit Glipizid plus Metformin bewertet (Fragestellung B2, siehe Abschnitt 2.4.3).

2.9.3.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 B)

2.9.3.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen der von Sitagliptin in Kombination mit Metformin für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu ermitteln, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Die Bewertung soll gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sowie gegenüber Glipizid anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen erfolgen. Sie deckt sich damit mit der Fragestellung des pU in der Erstbewertung.

Der Fragestellung des pU sowie den von ihm definierten Ein- und Ausschlusskriterien wird auch in der vorliegenden Bewertung nicht vollständig gefolgt. Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Vergleichstherapie

Der pU benennt die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Glipizid, jeweils in Kombination mit Metformin, als Vergleichstherapie. Entsprechend seiner Fragestellung schließt der pU Studien mit den genannten Wirkstoffen ein und wertet diese metaanalytisch aus.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen für die Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe [Glibenclamid, Glimepirid] plus Metformin) bewertet. In einer separaten Fragestellung wird gemäß Auftrag des G-BA zusätzlich der Zusatznutzen gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet (siehe Abschnitt 2.9.3.1).

Endpunkte

Der pU benennt die aus seiner Sicht patientenrelevanten Endpunkte. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte in die vorliegende Nutzenbewertung ist in Abschnitt 2.9.3.2.4.3 zu finden sowie in der Erstbewertung von Sitagliptin [11].

2.9.3.2.2 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 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

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

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Das Vorgehen des pU entspricht seinem Vorgehen in seinem ersten Dossier zu Sitagliptin im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin in Kombination mit Metformin relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von

Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.9.3.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

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

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Der pU gibt an, bei Ereigniszahlen von $\leq 1\%$ bzw. $\geq 99\%$ in mindestens einem Studienarm, das POR statt dem RR zu verwenden. Das POR bietet in bestimmten Situationen eine gute Approximation des relativen Risikos. Basierend auf den Untersuchungen Brockhaus 2014 [19] wird das POR bei seltenen Ereignissen ($\leq 1\%$) als Schätzer für das relative Risiko verwendet, wenn das beobachtete POR in Abhängigkeit vom jeweiligen Gruppengrößenverhältnis und einer 1,1-fachen tolerierten Abweichung zwischen den in der Publikation in Tabelle III angegebenen maximalen Effektstärken liegt.

In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurden die Effektschätzung und das zugehörige Konfidenzintervall in einer eigenen Berechnung mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen erstellt.

Meta-Analysen

Der pU gibt an, dass die Studien P024, P803 und HARMONY 3 hinsichtlich der Fragestellung und Methodik vergleichbar seien und wertet diese metaanalytisch aus. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da sich die Studien hinsichtlich der Vergleichsarme und der Studiendauer maßgeblich unterscheiden.

In die Fragestellung B1 (Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA [Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid plus Metformin]) werden die beiden Studien P803 und HARMONY 3 eingeschlossen, für die Ableitung des Zusatznutzens wird allerdings aufgrund der wesentlich längeren Studiendauer primär die Studie HARMONY 3 herangezogen. In der Fragestellung B2 (Vergleich gegenüber Glipizid plus Metformin) wird nur die Studie P024 herangezogen. Aus diesem Grund sind die im Dossier präsentierten Meta-Analysen für die Nutzenbewertung nicht relevant. Die vom pU dargestellte Methodik zur Durchführung von Meta-Analysen wird daher nicht weiter kommentiert.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.5.4) an, dass zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse metaanalytische Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Studiendauer durchgeführt werden sollen. Da die Meta-Analysen wie beschrieben für die vorliegende Bewertung nicht relevant sind, sind auch diese Sensitivitätsanalysen ohne Relevanz. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 B in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der pU gibt an, Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht durchzuführen. Außerdem stellt er zusätzlich zur seinem Dossier für die Erstbewertung Subgruppenanalysen nach Region – Deutschland gegenüber dem Rest der Welt– dar. Sinnvoller wäre jedoch zur Abschätzung einer potenziellen Effektmodifikation durch das Merkmal Region jeweils Länder mit einer vergleichbaren Versorgungssituation zusammenzufassen (siehe Abschnitt 2.9.3.2.4.3). Die Nichtdurchführung von Subgruppenanalysen nach dem Krankheitsstadium begründet der pU damit, dass in diesem Modul nur Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus betrachtet werden, bei denen eine Monotherapie mit Metformin alleine den Blutzucker nicht ausreichend senkt. Die vorliegende Bewertung zieht wie in der Erstbewertung Subgruppenanalysen nach Alter, und Geschlecht heran.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.9.3.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.3.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D).

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

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

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU sucht in dem Studienregister nur in den Feldern Medical Condition und Active Substance und nicht in allen Textfeldern. Durch dieses Vorgehen wird der Eintrag zu der Studie P803 (EudraCT 2004-002159-16) des pU nicht gefunden.

In Modul 4 B Abschnitt 4.3.1.2.1 gibt der pU zudem an, über die Homepage <https://www.clinicalstudydatarequest.com/> auch den 2-Jahres-Studienbericht der Studie HARMONY3 angefragt, aber bis zum 23.06.2016 keine Antwort erhalten zu haben. Das Dossier des pU und die vorliegende Bewertung basieren daher auf dem öffentlich verfügbaren 3-Jahres-Studienbericht sowie der Vollpublikation. Der 2-Jahres-Bericht der Studie HARMONY3 ist allerdings auf der website des Sponsors GSK (<http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/study/112753#csr>) laut dortiger Angabe seit 02.05.2016 öffentlich verfügbar und hätte vom pU verwendet werden können.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien von Sitagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat außerdem das Ziel unter weitere Untersuchungen die kardiovaskuläre Sicherheit von Sitagliptin zu beschreiben. Hierzu legt er ausschließlich ergänzend die Studie TECOS vor, führt aber darüber hinaus keine systematische Informationsbeschaffung zu weiteren Studien durch.

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

2.9.3.2.3.2 Studienpool

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

Der Studienpool des pU enthält die 3 RCT HARMONY 3, P803 und P024, in denen erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer unzureichenden Blutzuckereinstellung unter einer Monotherapie mit Metformin eingeschlossen wurden. Die Studien P803 und P024 lagen bereits für die Erstbewertung von Sitagliptin vor.

2.9.3.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.9.3.2.4.1 Studiendesign und Population

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

Das Studiendesign und die Patientenpopulation der Studie HARMONY 3 sind in Abschnitt 2.4.2.1.2 beschrieben. Für entsprechende Angaben zu den Studien P803 und P024 siehe Dossierbewertung A13-02 [11].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext begründet der pU in Abschnitt 4.3.1.2.1 des Dossiers durch die Behandlung der eingeschlossenen Patienten gemäß Stufenschema der Nationalen Versorgungsleitlinie [26]. Weiterhin argumentiert der pU, dass im Jahre 2015 ca. 19 % der gesetzlich versicherten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit Kombinationen aus Sitagliptin plus Metformin bzw. 15 % mit einem Sulfonylharnstoff plus Metformin behandelt wurden. Die Angabe der Versorgungsrelevanz des Wirkstoffs lässt jedoch keine Aussage zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext zu. Der pU trifft zudem eine Aussage über Sulfonylharnstoffe insgesamt und differenziert nicht zwischen einzelnen Wirkstoffen.

2.9.3.2.4.2 Verzerrungspotenzial

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

Studien P024 und P803

Das Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene der Studien P024 und P803 wurde bereits in der Erstbewertung von Sitagliptin umfassend kommentiert und bewertet.

Studie HARMONY 3

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die Studie HARMONY 3 vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt es als niedrig ein. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Studie HARMONY 3 für alle Endpunkte als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht in allen Punkten gefolgt. Die Ergebnisse für die Endpunkte symptomatische bzw. schwere Hypoglykämien werden entgegen der Bewertung des pU als potenziell hoch verzerrt eingestuft und folgt damit der Einschätzung der Dossierbewertung zu Albiglutid [16]. Dies ist in dem Anwendungsregime vom Glimperid (relativ hohe fixe Anfangsdosis von 2 mg Glimperid; Therapieintensivierung in Form einer einmaligen Dosiserhöhung um gleich 2 Dosisschritte von 2 mg auf 4 mg) begründet. Bei den anderen Endpunkten ergibt sich hieraus kein hohes Verzerrungspotenzial (siehe Abschnitt 2.4.2.1.2).

2.9.3.2.4.3 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Endpunkte

Wie in Abschnitt 2.9.3.2.2 bereits beschrieben, wurden alle vom pU in die Bewertung eingeschlossenen Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität geprüft. Die Ergebnisse der Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils angegeben, ob der Endpunkt beziehungsweise eine Operationalisierung in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht. Wie bereits zu Beginn von Abschnitt 2.9 beschrieben, werden nur solche Aspekte kommentiert, die sich auf die gegenüber der Erstbewertung zusätzlich eingeschlossene Studie HARMONY 3 beziehen oder für die bereits bewerteten Studien P024 und P803 über die Dossierbewertung A13-02 hinausgehen.

Mortalität

- Gesamtmortalität: eingeschlossen

Morbidität

- schwere kardiovaskuläre Ereignisse: nicht eingeschlossen

Analog zu seinem ursprünglichen Dossier betrachtet der pU in seiner Bewertung Ergebnisse zum Endpunkt „schwere kardiovaskuläre Ereignisse“. Dabei handelt es sich, wie bereits in der ersten Dossierbewertung A13-02 dargelegt, um einen kombinierten Endpunkt, in dessen Erfassung neben kardialen Ereignissen auch zerebrale Ereignisse eingeflossen sind. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden kardiale und zerebrale Ereignisse als separate Endpunkte eingeschlossen.

Für die Studie HARMONY 3 legt der pU keine Auswertungen zu diesem Endpunkt vor mit dem Hinweis, dass keine den Studien P803 und P024 vergleichbare Operationalisierung für den Endpunkt schwere kardiovaskuläre Ereignisse vorläge. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Ergebnisse zu den Endpunkten kardiale und zerebrale Morbidität für die Studie HARMONY 3 sind in Abschnitt 2.4.2.2.3 dargestellt.

- kardiale Morbidität (MedDRA-SOC Herzerkrankungen [SUE]): eingeschlossen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden wie bereits in der ersten Dossierbewertung A13-02 kardiale Ereignisse als separater Endpunkt eingeschlossen. Herangezogen werden Ergebnisse nicht-tödlicher SUEs aus der MedDRA- SOC „Herzerkrankungen“. Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der für die Studie HARMONY 3 keine Daten zu kardialen Ereignissen betrachtet, da diese nicht in einer vergleichbaren Operationalisierung als kombinierter Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse wie für die Studien P024 und P803 vorlägen.

- zerebrale Morbidität (MedDRA-SOC Erkrankungen des Nervensystems [SUE]): eingeschlossen

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden wie bereits in der ersten Dossierbewertung A13-02 zerebrale Ereignisse als separater Endpunkt eingeschlossen. Herangezogen werden Ergebnisse nicht-tödlicher SUEs aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“. Dies weicht von dem Vorgehen des pU ab, der für die Studie HARMONY 3 keine Daten zu zerebralen Ereignissen betrachtet, da diese nicht in einer vergleichbaren Operationalisierung als kombinierter Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse wie für die Studien P024 und P803 vorlägen.

In der Dossierbewertung zu Albiglutid wurde zudem beschrieben, dass die Operationalisierung anhand der MedDRA-SOC nicht besonders spezifisch ist, um zerebrale Ereignisse wie Schlaganfälle zu erfassen [16]. In der damaligen Bewertung lagen zusätzlich Auswertungen zu Schlaganfällen vor, die jedoch den vorliegenden Unterlagen der Studie HARMONY 3 nicht zu entnehmen sind. In der vorliegenden Bewertung wird daher auf die weniger spezifische Operationalisierung mittels MedDRA-SOC zurückgegriffen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Wie in der Erstbewertung wird die Einschätzung des Gesundheitszustandes, erhoben mittels der Visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, für die Bewertung herangezogen. Diese wird abweichend von der Erstbewertung und der Einschätzung des pU als Morbiditätsendpunkt betrachtet und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet. Dieser Endpunkt wurde in der Studie HARMONY 3 nicht erhoben, Daten liegen ausschließlich für die Studie P803 vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Wie in der Erstbewertung präsentiert er die in der Studie P803 erhobenen Ergebnisse zur Veränderung des Gesundheitszustands über die VAS des EQ-5D. Diese werden wie beschrieben abweichend als Morbiditätsendpunkt eingeschlossen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen

Hypoglykämien

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

- bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl): eingeschlossen
- bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 54 mg/dl): eingeschlossen
- schwere Hypoglykämien: eingeschlossen

Die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien basiert auf dem Kriterium der Fremdhilfe. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Durch diese Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden. In den beiden relevanten Studienarmen in dem vorliegenden Auswertungszeitraum trat jedoch jeweils nur ein Ereignis auf, wobei es sich laut Angaben im Studienbericht bei dem Ereignis im Sitagliptin-Arm um ein SUE handelt. Die Ergebnisse sind durch das Kriterium „Fremdhilfe“ demnach nicht wesentlich beeinflusst und werden daher für die Bewertung herangezogen.

Weitere Nebenwirkungen

Der pU stellt in Modul 4 B des Dossiers weitere spezifische Nebenwirkungen dar. Dies sind:

- Pankreatitis (MedDRA-PT Pankreatitis [UE]): eingeschlossen

Der pU schließt ergänzend zur Erstbewertung Pankreatitis in seine Nutzenbewertung ein, beschreibt dabei jedoch nicht, wie der Endpunkt operationalisiert wurde.

Wie bereits in der Erstbewertung A13-02 wird der Endpunkt Pankreatitis für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant eingestuft und auf Grundlage des Preferred Terms (PT) „Pankreatitis“ (gemäß MedDRA) in die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen. Für die Studien P803 und P024 entsprechen die Angaben des pU den Ergebnissen der Erstbewertung, die anhand dieses PT operationalisiert wurden.

Im Modul 4 B des Dossiers stellt der pU für die Studie HARMONY 3 folgende Ergebnisse zum Endpunkt „Pankreatitis“ dar: 0 Ereignisse im Sitagliptin-Arm vs. 1 Ereignis im

Glimepirid-Arm. Im Studienbericht werden für den MedDRA PT „Pankreatitis“ 0 vs. 0 und für den MedDRA PT „Pankreatitis akut“ 0 vs. 1 Ereignisse dargestellt. Aus den Angaben des pU im Modul 4 B des Dossiers lässt sich nicht nachvollziehen, um welchen PT genau es sich bei den von ihm dargestellten Ergebnissen handelt.

In der Studie HARMONY 3 wurde zudem Pankreatitis als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erhoben und mittels eines unabhängigen Adjudizierungskomitees bewertet. Dabei wurden jedoch auch Ereignisse berücksichtigt, die ausschließlich auf Änderungen von Laborparametern beruhen. Laut Studienbericht traten insgesamt 3 Ereignisse auf, davon 1 Ereignis im Sitagliptin-Arm vs. 2 Ereignisse im Glimepirid-Arm. Diese 3 Ereignisse wurden von dem unabhängigen Komitee bewertet. Die Ergebnisse aus dieser Bewertung werden jedoch im Studienbericht nicht nachvollziehbar präsentiert, da entsprechende Ergebnistabellen nicht zur Verfügung stehen. Gemäß Angaben in der Vollpublikation zur Studie HARMONY 3 handelte es sich bei den 2 unter Glimepirid aufgetretenen Ereignissen gemäß dieser Bewertung nicht um eine Pankreatitis [21]. Für das 1 unter Sitagliptin aufgetretene Ereignis finden sich hingegen in den vorliegenden Studienunterlagen keine Ergebnisse aus der Bewertung.

In der vorliegenden Bewertung werden daher wie für die anderen Studien die Ergebnisse für das PT „Pankreatitis“ herangezogen. Unabhängig von der Operationalisierung handelt es sich um wenige einzelne Ereignisse.

- Nierenfunktionsstörung (MedDRA-SOC Erkrankungen der Niere und der Harnwege [SUE]): eingeschlossen

Der pU schließt ergänzend zur Erstbewertung Nierenfunktionsstörungen in seine Nutzenbewertung ein beschreibt dabei jedoch nicht, wie der Endpunkt operationalisiert wurde.

Entsprechend dem Vorgehen in der Erstbewertung A13-02 wird der Endpunkt Nierenfunktionsstörungen für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant eingestuft und auf Grundlage nicht-tödlicher SUEs aus der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ in die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossen. Für die Studien P803 und P024 entsprechen die Angaben des pU den Ergebnissen der Erstbewertung, die anhand dieser SOC operationalisiert wurden.

- Veränderung des Körpergewichts: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Der pU stuft eine Gewichtszunahme unter antidiabetischer Behandlung als patientenrelevante Nebenwirkung ein. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Zur Einschätzung dieses Endpunkts siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin / Metformin (Auftrag A12-16 [27]). Die Ergebnisse werden jedoch ergänzend dargestellt.

Zusätzlicher ergänzender Endpunkt

- HbA1c-Veränderung vom Ausgangswert: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Kommentare zu Ergebnissen

Kardiale und zerebrale Morbidität

Der pU betrachtet wie in seinem ursprünglichen Dossier für die bereits bekannten Studien P803 und P024 die kardiale und zerebrale Morbidität nicht als separate Endpunkte, sondern als einen kombinierten Endpunkt „schwere kardiovaskuläre Ereignisse“, ohne die Einzelkomponenten darzustellen. Daher wurden bereits in der Erstbewertung kardiale und zerebrale Ereignisse alternativ über Auswertungen von SUE relevanter MedDRA-SOC operationalisiert.

Der pU beschreibt nun in Modul 4 B, Ergebnisse zu den Einzelkomponenten (kardiale Ereignisse und zerebrale Ereignisse) deskriptiv darzustellen. Gemäß Ausführungen des pU traten in der Studie P803 2 kardiovaskuläre Ereignisse im Glimепirid-Arm auf, welche sich ausschließlich der zerebralen Morbidität zuordnen ließen. Eines der Ereignisse verlief tödlich. Im Sitagliptin-Arm trat kein Ereignis auf. In der Studie P024 traten 6 kardiovaskuläre Ereignisse im Glipizid-Arm auf, welche sich ausschließlich der kardialen Morbidität zuordnen ließen. Davon waren 3 Ereignisse tödlich. Im Sitagliptin-Arm trat kein Ereignis auf. Es liegen jedoch keine Informationen vor, um welche Ereignisse genau es sich handelt. Nicht alle potenziellen Ereignisse – wie beispielsweise der stille Myokardinfarkt – sind jedoch unmittelbar patientenrelevant. Zudem hat der pU diese ergänzende Darstellung selektiv ausschließlich für die Studien P024 und P803, nicht aber für die Studie P063 (Fragestellung A 2) vorgelegt. Aus diesen Gründen wird an der Operationalisierung kardialer und zerebraler Ereignisse mittels MedDRA-SOC wie in der Erstbewertung festgehalten. Sowohl für den vom pU dargestellten kombinierten Endpunkt wie auch für die Operationalisierung mittels SOC finden sich in beiden Behandlungsarmen nur wenige Ereignisse, deren Ergebnisse nicht konsistent sind. Die Studien P803 und P024 waren zudem nicht darauf ausgelegt, kardiovaskuläre Folgekomplikationen zu untersuchen.

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

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

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

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

2.9.3.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU beschreibt in Modul 4 B, Abschnitt 4.3.2.3, die Ergebnisse der Studie TECOS. Ziel des pU ist es, die „kardiovaskuläre Sicherheit“ von Sitagliptin nachzuweisen.

Bei der Studie TECOS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender vaskulärer Vorerkrankung. Dabei wurde eine Behandlung mit Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen „Standardtherapie“ untersucht. Der pU beschreibt die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie TECOS, die für Fragestellung B ungeeignet sind. Eine fragestellungsbezogene Auswertung (Sitagliptin plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff [Glibenclamid, Glimperid] plus Metformin) legt der pU nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie TECOS auch fraglich, ob eine solche fragestellungsbezogene Auswertung der Studie TECOS sinnvoll interpretierbar wäre.

Die vom pU vorgelegte Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist nicht geeignet, die vom pU postulierte „kardiovaskuläre Sicherheit“ für Fragestellung B nachzuweisen.

2.9.3.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.9.3.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU verweist auf die Evidenzstufe Ib der von ihm eingeschlossenen Studien HARMONY 3, P803 und P024. Dieser Aussage wird zugestimmt.

Bezüglich der Studien P803 und P024 entsprechen die Angaben denen der Erstbewertung und werden daher nicht erneut kommentiert.

Der pU präsentiert weiterhin die Studie TECOS, ohne diese jedoch zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Bei der Studie TECOS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender vaskulärer Vorerkrankung. Dabei wurde eine Behandlung mit Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen „Standardtherapie“ untersucht. Der pU beschreibt die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie TECOS, die für Fragestellung B ungeeignet sind. Die vom pU vorgelegte Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist somit nicht geeignet, die vom pU postulierte „kardiovaskuläre Sicherheit“ für Fragestellung B nachzuweisen.

2.9.3.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht insgesamt einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für die Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber Sulfonylharnstoffen plus Metformin. Er nimmt hierbei wie bei der Erstbewertung bezüglich der Sulfonylharnstoffe keine Einschränkung auf einzelne Wirkstoffe vor. Den Beleg leitet er auf Grundlage von 3 Studien ab, in denen die Kombination Sitagliptin plus Metformin mit den Sulfonylharnstoffen Glimperid (Studien HARMONY 3, P803) oder mit Glipizid (Studie P024) jeweils in Kombination mit Metformin verglichen wurde.

Der pU begründet dies mit einem äußerst geringen Risiko von Hypoglykämien, einschließlich schwerer Hypoglykämien, sowie keiner arzneimittelbedingten Gewichtszunahme bei präadipösen bis adipösen Patienten. Weiterhin argumentiert der pU eine kardiovaskuläre Überlegenheit sowie eine geringere Gesamtsterblichkeit von Sitagliptin über 2 Jahre gezeigt zu haben.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. In der vorliegenden Bewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU bei der Zusammensetzung des relevanten Studienpools der jeweiligen Fragestellung (siehe Abschnitte 2.4.2.1 und 2.4.3.1), der Relevanz der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.9.3.2.4.3) sowie der Ergebnissicherheit der Endpunkte (siehe Abschnitte 2.4.2.1.2 und 2.4.3.1.2).

Eine detailliert Bewertungen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sind Abschnitt 2.4.2.4 und Abschnitt 2.4.3.4 zu entnehmen.

2.9.3.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.9.3.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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

2.9.3.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.9.3.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.9.3.2.4.3 der vorliegenden Bewertung sowie in der Erstbewertung von Sitagliptin.

2.9.4 Kommentar zur Fragestellung C (Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff)

Bestehende Zulassung / Fragestellung

Die Fragestellung C bezieht sich auf die Anwendung von Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist [3].

In den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 (Modul 4 C) gibt der pU an, Studien mit der für Sitagliptin zugelassenen Zielpopulation einzuschließen. Diese definiert er als erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken, ohne jedoch das Kriterium „für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist“ zu berücksichtigen.

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

In den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2 (Modul 4 C) legt der pU jedoch abweichend Sulfonylharnstoff in Kombination mit Humaninsulin ohne jegliche Beschränkung auf bestimmte Sulfonylharnstoffe als Einschlusskriterium fest. Für die vorliegende Bewertung ist dies irrelevant, da der pU keine relevante Studie zur Fragestellung C vorlegt.

Studienpool und Zusatznutzen

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

Weitere Untersuchungen des pU

Der pU beschreibt in Modul 4 C, Abschnitt 4.3.2.3, die Ergebnisse der Studie TECOS. Ziel des pU ist es, die „kardiovaskuläre Sicherheit“ von Sitagliptin nachzuweisen.

Bei der Studie TECOS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender vaskulärer Vorerkrankung. Dabei wurde eine Behandlung mit Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen „Standardtherapie“ untersucht. Der pU beschreibt die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie TECOS, die für Fragestellung C ungeeignet sind. Eine fragestellungsbezogene

Auswertung (Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff vs. Humaninsulin [ggf. plus Sulfonylharnstoff]) legt der pU nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie TECOS auch fraglich, ob eine solche fragestellungsbezogene Auswertung der Studie TECOS sinnvoll interpretierbar wäre.

Die vom pU vorgelegte Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist nicht geeignet, die vom pU postulierte „kardiovaskuläre Sicherheit“ für Fragestellung C nachzuweisen.

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

Bestehende Zulassung / Fragestellung

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

Studienpool und Zusatznutzen

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

Weitere Untersuchungen des pU

Der pU beschreibt in Modul 4 D, Abschnitt 4.3.2.3, die Ergebnisse der Studie TECOS. Ziel des pU ist es, die „kardiovaskuläre Sicherheit“ von Sitagliptin nachzuweisen.

Bei der Studie TECOS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender vaskulärer Vorerkrankung. Dabei wurde eine Behandlung mit Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen „Standardtherapie“ untersucht. Der pU beschreibt die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie TECOS, die für Fragestellung D ungeeignet sind. Eine fragestellungsbezogene Auswertung (Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff plus Metformin vs. Humaninsulin plus Metformin [Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist]) legt der pU nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie TECOS auch fraglich, ob eine solche fragestellungsbezogene Auswertung der TECOS-Studie sinnvoll interpretierbar wäre.

Die vom pU vorgelegte Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist nicht geeignet, die vom pU postulierte „kardiovaskuläre Sicherheit“ für Fragestellung D nachzuweisen.

2.9.6 Kommentar zur Fragestellung E (Kombination Sitagliptin plus Insulin)

2.9.6.1 Bestehende Zulassung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Bestehende Zulassung

Die Fragestellung E bezieht sich auf die Anwendung von Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken [3].

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU benennt Humaninsulin plus Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Zudem gibt der pU an, zur Bewertung von anderen als mikro- und makrovaskulären Endpunkten vergleichende Studien mit Insulinanaloga zur Ableitung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen. Zur Begründung der Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin stützt er sich auf einen Beschluss des G-BA zur Nutzenbewertung von Dulaglutid [25]. Diesem Vorgehen wird gefolgt. So kann – wie vom pU und auch in den tragenden Gründen des G-BA dargelegt – zwar wegen fehlender Daten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten nicht von einer generellen Übertragbarkeit von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte kann auf Basis der vorliegenden IQWiG-Bewertungen jedoch eine Übertragbarkeit für die in den Bewertungen untersuchten Insulinanaloga angenommen werden. Studien zum Vergleich mit diesen Insulinanaloga, die nicht auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen ausgerichtet sind, können daher für die vorliegende Bewertung herangezogen werden [28,29].

Der pU führt weiterhin aus, als zweckmäßige Vergleichstherapie Therapien zu berücksichtigen, bei denen eine Intensivierung der Insulintherapie erfolgte, ohne dies näher zu erläutern. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird geprüft, ob in den vom pU vorgelegten Studien eine aufgrund der individuellen Therapiesituation des Patienten angemessene Eskalation der bestehenden unzureichenden Insulintherapie erfolgte (z. B. durch Wechsel auf eine intensiviertere Insulintherapie).

2.9.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 E)

2.9.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu ermitteln, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend senken. Die Bewertung des pU erfolgt im Vergleich zu einer Therapie mit Insulin in Kombination mit Metformin, gegebenenfalls nur Insulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist (zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA). Er nimmt die Bewertung zudem hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen vor.

Der Fragestellung des pU sowie seinen Ein- und Ausschlusskriterien wird weitgehend gefolgt. Abweichungen werden nachfolgend beschrieben.

Vergleichstherapie

Der pU gibt abweichend von der Festlegung des G-BA an, als Vergleichstherapie Insulin heranzuziehen, die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bezieht sich hingegen ausschließlich auf Humaninsulin. Ergebnisse aus Studien mit Insulinaloga sind jedoch nur in bestimmten Situationen auf Humaninsulin übertragbar (siehe Abschnitt 2.9.6.1).

Der pU gibt an, bei der Vergleichstherapie Therapien zu berücksichtigen, bei denen eine Optimierung der Insulintherapie auf patientenindividueller Basis erfolgte. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Des Weiteren beschreibt er, dass er unter einer Optimierung der Insulintherapie unter anderem eine Insulindosisanpassung unter Beibehaltung des bisherigen Insulinregimes verstehe. Dies widerspricht allerdings seiner Angabe, dass die Optimierung auf patientenindividueller Basis erfolgen soll, da die Dosisanpassung nur eine von mehreren Optimierungsmöglichkeiten darstellt und je nach Dauer und Art der bestehenden Insulintherapie medizinisch nicht sinnvoll ist.

2.9.6.2.2 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 4 E (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

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

2.9.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.9.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 E (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

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

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

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

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU sucht in dem Studienregister nur in den Feldern Medical Condition und Active Substance und nicht in allen Textfeldern. Durch dieses Vorgehen wird u. a. für Fragestellung B der Eintrag zu der Studie P803 (EudraCT 2004-002159-16) des pU nicht gefunden.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist aufgrund der beschriebenen Mängel bei der Suche in Studienregistern nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine relevanten Studien von Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU hat außerdem das Ziel unter weitere Untersuchungen die kardiovaskuläre Sicherheit von Sitagliptin zu beschreiben. Hierzu legt er ausschließlich ergänzend die Studie TECOS vor, führt aber darüber hinaus keine systematische Informationsbeschaffung zu weiteren Studien durch.

Die Informationsbeschaffung des pU zu weiteren Untersuchungen ist für die Nutzenbewertung nicht relevant und wird deshalb nicht weiter betrachtet.

2.9.6.2.3.2 Studienpool

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

Der Studienpool des pU besteht für Fragestellung E aus der Studie P260. Hierbei handelt es sich um eine vom pU gesponserte multizentrische, randomisierte, doppelblinde Studie zum Vergleich von Sitagliptin gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über einen Zeitraum von 24 Wochen. Die Studie war zum Zeitpunkt der Erstbewertung noch nicht abgeschlossen. Die Studie ist aus den in Abschnitt 2.7.1 beschriebenen Gründen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.

2.9.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine geeigneten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die Ausführungen des pU zu den Studienergebnissen werden daher nicht kommentiert.

2.9.6.2.5 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 in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) herangezogen.

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

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

2.9.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU beschreibt in Modul 4 E, Abschnitt 4.3.2.3, die Ergebnisse der Studie TECOS. Ziel des pU ist es, die „kardiovaskuläre Sicherheit“ von Sitagliptin nachzuweisen.

Bei der Studie TECOS handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde Studie zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehender vaskulärer Vorerkrankung. Dabei wurde eine Behandlung mit Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie gegenüber einer antidiabetischen „Standardtherapie“ untersucht. Der pU beschreibt die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie TECOS, die für Fragestellung E ungeeignet sind. Eine fragestellungsbezogene Auswertung (Sitagliptin plus Insulin [mit oder ohne Metformin] vs. Humaninsulin plus Metformin [Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist]) legt der pU nicht vor. Es ist allerdings aufgrund des Designs der Studie TECOS auch fraglich, ob eine solche fragestellungsbezogene Auswertung der Studie TECOS sinnvoll interpretierbar wäre.

Die vom pU vorgelegte Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist nicht geeignet, die vom pU postulierte „kardiovaskuläre Sicherheit“ für Fragestellung E nachzuweisen.

2.9.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.9.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise in Modul 4 E auf die von ihm eingeschlossene Studie P260 sowie auf die ergänzend dargestellte Studie TECOS. Der pU argumentiert hier unter anderem für die Studie P260, dass diese für die vorliegende Fragestellung geeignet sei, weil individuelle Insulindosissteigerungen in beiden Behandlungsarmen möglich waren. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1). Die vom pU vorgelegte Auswertung der Gesamtpopulation der Studie TECOS ist nicht geeignet, die vom pU postulierte „kardiovaskuläre Sicherheit“ für Fragestellung E nachzuweisen.

2.9.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 E (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Sitagliptin für Fragestellung E (Sitagliptin in Kombination mit Insulin [mit oder ohne Metformin]) beruht auf der direkt vergleichenden Studie P260. Der pU beansprucht einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die vom pU vorgelegte Studie ist aus den in Abschnitt 2.7.1 genannten Gründen nicht relevant.

2.9.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.9.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

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

2.9.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.9.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Da keine relevante Studie für Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen wurde, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A-E (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt. Um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, ist Sitagliptin grundsätzlich als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt [3]. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf 5 Indikationen:

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

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU erläutert die beschränkte und heterogene epidemiologische Datenlage trotz der Bedeutung der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2.

Der pU bezieht sich daher für die Angabe der Anzahl der GKV-Patienten in den Zielpopulationen auf die Beschlüsse zu Diabetes-Arzneimitteln vom G-BA [14,30-32].

Tabelle 23: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Indikation	GKV-Zielpopulation	Quellen
Monotherapie mit Sitagliptin	522 500	[14,31,32]
Kombination Sitagliptin + Metformin	634 600	[14,30-32]
Kombination Sitagliptin + Sulfonylharnstoff	35 900	[14,31,32]
Kombination Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	62 400	[14,30-32]
Kombination Sitagliptin + Insulin + ggf. Metformin	450 000–650 000	[14,30-32]
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist grundsätzlich nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation für die jeweilige Patientengruppe ist in der Größenordnung plausibel.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Auf Basis von Prognosen der International Diabetes Federation geht der pU davon aus, dass für Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre mit keinen wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Prävalenz und der Inzidenz zu rechnen ist.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

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

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen.

3.2.2 Verbrauch

Der pU gibt korrekt an, dass täglich eine Tablette Sitagliptin eingenommen wird. Außerdem gibt er für Metformin und Sulfonylharnstoff sowie Insulin die zugelassenen Dosierungen nach Fachinformation korrekt an.

Für die Kombination Sitagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin zieht der pU die Kosten für den Insulindosisunterschied (-8 %) von den Jahrestherapiekosten ab. Der pU begründet dies mit pharmakodynamischen Eigenschaften. Diese Reduktion kann nicht nachvollzogen werden, da die Fachinformation [3] eine Reduktion der Insulingabe nicht regelhaft vorsieht.

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Sitagliptin stellt der pU korrekt dar (Lauer-Taxe vom 01.04.2016). Die Kostendarstellungen für Metformin, Sulfonylharnstoff und Insulin sind unvollständig, da der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt blieb.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Bei der Anwendung von Insulin werden zusätzliche Kosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln angesetzt. Die Kostenberechnung ist nachvollziehbar. Weiterhin setzt der pU Kosten für ein Blutzuckermessgerät und Insulinpen an. Die Kosten für das wirtschaftlichste Blutzuckermessgerät betragen 9,90 € und sollen über 5 Jahre abgeschrieben werden. Die Kosten für den wirtschaftlichsten Insulinpen betragen 47,09 € und sollen über 2 Jahre abgeschrieben werden. Der pU begründet die Nutzungsdauer nicht, deshalb sind die Angaben nicht vollständig nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Für Sitagliptin, Metformin und Insulin sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für Sulfonylharnstoff sind überschätzt, da der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt, welche die Fachinformation nicht regelhaft vorsieht.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass belastbare Prognosen für zukünftige Versorgungsanteile vor allem aufgrund Markteintritte und -austritte nicht möglich sind.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Der pU bezieht sich für die Angabe der Anzahl der GKV-Patienten in den Zielpopulationen auf die Beschlüsse zu Diabetes-Arzneimitteln vom G-BA [14,30-32]. Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation für die jeweilige Patientengruppe ist in der Größenordnung plausibel.

Für Sitagliptin, Metformin und Insulin sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Sulfonylharnstoff weichen nach oben ab, da der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt, welche die Fachinformation nicht regelhaft vorsieht.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Tabelle 24 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 24: Sitagliptin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

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

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

Tabelle 25: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Sitagliptin	Typ-2-Diabetiker mit einer <u>Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin</u>	522 500	Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation für die jeweilige Patientengruppe ist in der Größenordnung plausibel. Es sind keine aussagekräftigen Angaben zu den verschiedenen Patientengruppen (Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung, Geschlechtsverteilung) im Dossier vorhanden.
Sitagliptin + Metformin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	634 600	
Sitagliptin + Sulfonylharnstoff	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Sulfonylharnstoff-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird und bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin vorliegt	35 900	
Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von <u>Metformin und Sulfonylharnstoff</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	62 400	
Sitagliptin + Insulin + ggf. Metformin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Insulin-Therapie mit oder ohne Metformin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	450 000–650 000	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 26: 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 € ^a	Kommentar des Instituts
Monotherapie mit Sitagliptin			Für Sitagliptin, Metformin und Insulin sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Sulfonylharnstoff sind überschätzt, da der pU Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ansetzt, welche die Fachinformation nicht regelhaft vorsieht.
Sitagliptin	Typ-2-Diabetiker mit einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin	565,01	
Sulfonylharnstoff ^b		13,34–214,38	
Kombination Sitagliptin plus Metformin			
Sitagliptin + Metformin	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Metformin-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	599,50–668,48	
Metformin + Sulfonylharnstoff ^b		47,84–321,02	
Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff			
Sitagliptin + Sulfonylharnstoff ^b	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Sulfonylharnstoff-Monotherapie</u> nicht ausreichend kontrolliert wird und bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Metformin vorliegt	578,35–782,55	
Humaninsulin (+ Sulfonylharnstoff ^b)		611,14–1455,05	
Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff			
Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff ^b	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von <u>Metformin und Sulfonylharnstoff</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	612,84–886,03	
Humaninsulin (+ Metformin)		611,14–1394,76	
Kombination Sitagliptin plus Insulin plus ggf. Metformin			
Sitagliptin + Insulin (+ Metformin)	Typ-2-Diabetiker, deren Blutzucker unter einer <u>Insulin-Therapie mit oder ohne Metformin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	1143,51–1894,51	
Humaninsulin (+ Metformin)		611,14–1394,76	

a: Angaben des pU
b: Unter Sulfonylharnstoff sind Glibenclamid und Glimepirid zu verstehen.
GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

Sitagliptin ist bei Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Mono- oder Kombinationstherapie zugelassen. Die Anwendungsgebiete sind oben in Abschnitt 1.3 differenziert beschrieben.

Bei einer qualitätsgesicherten Anwendung von Sitagliptin gilt es unter Berücksichtigung der entsprechenden Dosierung der jeweiligen Patientenpopulationen (siehe unten Zusammenfassung Abschnitt 4.2) insbesondere die Gegenanzeigen sowie die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, siehe unten, Zusammenfassung der Abschnitte 4.3 sowie 4.4 der Fachinformation.

Sitagliptin sollte während Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden; Daten zu einem Einfluss auf die menschliche Fertilität liegen nicht vor (Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Der Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wird als vernachlässigbar beschrieben (Abschnitt 4.7 der Fachinformation).

Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel wird als gering beschrieben, jedoch sollten Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität sowie Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung entsprechend überwacht werden (siehe unten Zusammenfassung Abschnitt 4.5 der Fachinformation und „Notwendigkeit kurz- oder langfristiger Überwachungsmaßnahmen“).

Besondere Maßnahmen zum Nebenwirkungsmanagement sind in der Fachinformation nicht vorgegeben, außer zu den im Kapitel „Warnhinweise“ beschriebenen Nebenwirkungen. Berichtete Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt. Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen, supportiven Maßnahmen ergriffen werden (Abschnitt 4.9 der Fachinformation).

Dosierung und Art der Anwendung (Zusammenfassung des Abschnitts 4.2 der Fachinformation)

Dosierung

Die Dosis beträgt 100 mg Sitagliptin einmal täglich. In Kombination mit Metformin und/oder einem PPAR γ -Agonisten, Beibehaltung der Dosis von Metformin und/oder des

PPAR γ -Agonisten. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin, ggf. Dosisanpassung des Sulfonylharnstoffs oder Insulins.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] \geq 50 ml/min): keine Dosisanpassung. Bei mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl \geq 30 bis $<$ 50 ml/min): Dosis von Sitagliptin 50 mg einmal täglich. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl $<$ 30 ml/min) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD): Dosis von Sitagliptin 25 mg einmal täglich.

Leberfunktionsstörung

Bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung: keine Dosisanpassung. Bei schwerer Leberfunktionsstörung: Vorsicht geboten.

Ältere Patienten

Keine altersabhängige Dosisanpassung.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Einnahme unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Zusammenfassung des Abschnitts 4.4 der Fachinformation)

Allgemeine Hinweise

Nicht bei Typ-1-Diabetikern oder diabetischer Ketoazidose.

Akute Pankreatitis

Bei Anwendung von DPP-4 Inhibitoren Risiko einer akuten Pankreatitis möglich: Information der Patienten über Symptomatik erforderlich. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis: Absetzen von Sitagliptin sowie anderer potenziell eine Pankreatitis

verursachender Arzneimittel; bei Bestätigung einer akuten Pankreatitis, Therapie mit Sitagliptin nicht wieder aufnehmen. Vorsicht bei Pankreatitis in der Krankengeschichte.

Hypoglykämien bei Kombination mit anderen Antidiabetika

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

Nierenfunktionsstörung

Bei mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung sowie bei einer Nierenerkrankung im Endstadium, mit Hämo- oder Peritonealdialyse: geringere Dosierungen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Zusammenfassung des Abschnitts 4.5 der Fachinformation)

Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

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

Bei normaler Nierenfunktion spielt die Metabolisierung nur eine geringe, bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) möglicherweise eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin. Potente Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) verändern möglicherweise die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium.

Die Wirkung von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität unter gemeinsamer Behandlung von Sitagliptin und Digoxin wird Überwachung empfohlen.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin ein Risiko für eine Hypoglykämie besteht.

Anforderungen an die Diagnostik

Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Sitagliptin indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle.

Aus der Fachinformation für Sitagliptin ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik.

Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Modul 3 Abschnitt 3.4.1 (siehe entsprechende Kapitel der Fachinformation).

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

Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Sitagliptin indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle.

Aus der Fachinformation für Sitagliptin ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Fachpersonals.

Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Modul 3 Abschnitt 3.4.1 (siehe entsprechende Kapitel der Fachinformation).

Das medizinische Fachpersonal wird zur Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung über das nationale Meldesystem aufgefordert, um eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels zu gewährleisten.

Anforderungen an die Infrastruktur

Besondere Anforderungen an die Infrastruktur der behandelnden Ärzte ist der Fachinformation nicht zu entnehmen.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

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

Notwendigkeit kurz- oder langfristiger Überwachungsmaßnahmen

Kurz- oder langfristige spezielle Überwachungsmaßnahmen sind nicht erforderlich, die behandelnden Personen oder Einrichtungen müssen nicht für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein. Es sind hier vor allem die Unterabschnitte „Dosierung“ (siehe oben) und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für

die Anwendung“ (siehe oben und als Kurzzusammenfassung unten) der Fachinformation zu berücksichtigen.

Hinsichtlich Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen sollten Patienten über Symptome einer akuten Pankreatitis (anhaltende starke Bauchschmerzen) informiert werden; bei Verdacht auf eine Pankreatitis ist Sitagliptin abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis, ist die Therapie mit Sitagliptin nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist generell Vorsicht geboten.

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

Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel wird als gering beschrieben, jedoch sollten Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Da primär das Enzym CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortlich ist, könnte die Metabolisierung jedoch bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium verändern.

Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen, supportiven Maßnahmen ergriffen werden, z. B. nicht resorbierte Substanz aus dem Gastrointestinaltrakt entfernen, den Patienten klinisch überwachen (einschließlich der Erstellung eines EKGs) und evtl. erforderliche unterstützende Behandlungen einleiten.

Interaktion mit Arzneimitteln

Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel wird als gering beschrieben, jedoch sollten Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Da primär das Enzym CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortlich ist, könnte die Metabolisierung jedoch bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir,

Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium verändern.

Interaktion mit Lebensmitteln

Interaktionen mit Lebensmitteln werden in der Fachinformation nicht beschrieben. Da die gleichzeitige Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin hatte, kann Sitagliptin unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. MSD. Januvia: Fachinformation [online]. 02.2016 [Zugriff: 24.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage III: Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 [online]. 17.06.2010 [Zugriff: 19.05.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf.
5. Pfizer. Glibenese: Fachinformation [unveröffentlicht]. 26.09.2000.
6. Pfizer Corporation Austria. Minidiab 5 mg - Tabletten: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [online]. [Zugriff: 17.08.2016]. URL: https://aspreister.basg.gv.at/document/servlet?action=show&zulnr=15529&type=DOTC_FA_CH_INFO.
7. Scott R, Wu M, Sanchez M, Stein P. Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007; 61(1): 171-180.
8. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P, Golm GT, Sisk CM, Engel SS et al. Efficacy and tolerability of sitagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Drugs Aging* 2015; 32(6): 469-476.
9. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care* 2013; 36(5): 1067-1073.
10. Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, Sloan L, Xu L, Golm GT et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(4): 579-587.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-02 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 08.09.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 175). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

12. Merck. Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Metformin: Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation hinsichtlich der Kontraindikation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion [online]. 27.03.2015 [Zugriff: 22.10.2015]. URL: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-metformin.html>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Sitagliptin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 20.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf.
15. Merk. A multicenter, randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic renal insufficiency who have inadequate glycemic control; study P063; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Albiglutid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-36 [online]. 23.12.2014 [Zugriff: 08.01.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 268). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-36_Albiglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dulaglutid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-07 [online]. 29.04.2015 [Zugriff: 06.07.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 299). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-07_Dulaglutid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
18. AbZ Pharma. Glimperid AbZ 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg/6 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 07.2013 [Zugriff: 24.05.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Brockhaus AC, Bender R, Skipka G. The Peto odds ratio viewed as a new effect measure. Stat Med 2014; 33(28): 4861-4874.
20. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
21. Ahrén B, Johnson SL, Stewart M, Cirkel DT, Yang F, Perry C et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. Diabetes Care 2014; 37(8): 2141-2148.
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Sitagliptin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 16.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf.
24. Mathieu C, Shankar RR, Lorber D, Umpierrez G, Wu F, Xu L et al. A randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of co-administration of sitagliptin with intensively titrated insulin glargine. *Diabetes Ther* 2015; 6(2): 127-142.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Dulaglutid [online]. 16.07.201 [Zugriff: 19.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf.
26. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes; Kurzfassung; Version 4 [online]. 11.2014 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-kurz.pdf>.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-03; Version 1.1 [online]. 26.02.2009 [Zugriff: 23.08.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.
29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-04 [online]. 15.12.2005 [Zugriff: 23.08.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 3). URL: https://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf.

30. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Linagliptin. Bundesanzeiger Amtlicher Teil 03.05.2012: B4.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Vildagliptin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 20.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_BAnz.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Saxagliptin [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 20.11.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf.
33. Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013; 166(6): 983-989e7.
34. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232-242.
35. MSD. Janumet 50 mg/850 mg Filmtabletten, Janumet 50 mg/1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2016. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Kommentar zu weiteren Untersuchungen des pU und zur Studie TECOS

A.1 – Weitere Untersuchungen des pU

In den Modulen 4 B bis E, jeweils Abschnitt 4.3.2.3 „Weitere Untersuchungen“ beschreibt der pU die Studie TECOS. Für seine weiteren Untersuchungen definiert er eine separate Fragestellung: Beschreibung der „kardiovaskulären Sicherheit“ von Sitagliptin in der Standardversorgung bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Entsprechend den Einschlusskriterien des pU sollen dabei Studien betrachtet werden, die die „kardiovaskuläre Langzeitsicherheit“ von Sitagliptin bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 untersuchen. Allerdings führt der pU für die Bearbeitung dieser separaten Fragestellung keine systematische Recherche durch, sondern präsentiert ausschließlich die Studie TECOS. Der pU gibt des Weiteren an, die Studie TECOS ausschließlich ergänzend darzustellen und nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heranzuziehen.

Auf Basis der im Dossier vorliegenden Informationen ist die Studie TECOS weder für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, noch für einen Vergleich mit einer „Standardtherapie“ geeignet.

- Ein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie war nicht möglich, weil der pU hierzu zum einen keine Auswertungen vorgelegt hat. Zum anderen erscheint es fraglich, dass solche Auswertungen überhaupt sinnvoll interpretierbar wären, denn in der Studie TECOS folgte die Behandlung in der Vergleichsgruppe nicht einem festgelegten Algorithmus, sondern war u. a. regionalen Gegebenheiten unterworfen. Beispielsweise wurden Patienten, bei denen die Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff unzureichend war, nicht auf die zweckmäßige Vergleichstherapie (Human-)Insulin, ggf. plus Metformin, umgestellt. Stattdessen wurde die bestehende Therapie fortgesetzt, und nach 4 Monaten war eine beliebige Therapieanpassung möglich. Im Dossier bewertet der pU die Studie TECOS überdies selbst nicht im Kontext der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Er versucht auch nicht, Teilpopulationen für die jeweiligen Fragestellungen zu operationalisieren, sondern stellt ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation dar.
- Die Studie TECOS war auch für den Vergleich mit einer „Standardtherapie“ nicht geeignet. Eine „Standardtherapie“ war nur insofern definiert, als dass die Behandlung lokalen Leitlinien folgen sollte. Da die Studie multinational und multikontinental durchgeführt wurde, kann daher nicht von einem einheitlichen „Standard“ ausgegangen werden. Konkrete Informationen dazu, welche Vorgaben in lokalen Leitlinien jeweils enthalten waren, welche Gemeinsamkeiten es zwischen den Leitlinien gab und wodurch sie sich unterschieden, lagen nicht vor. Dessen ungeachtet geht der pU von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit der Gesamtergebnisse aus der Studie TECOS auf den deutschen Versorgungskontext aus, legt hierfür jedoch keine Nachweise vor.

- Der pU legt Subgruppenanalysen zur Studie TECOS nur für wenige patientenrelevante Endpunkte vor. Insbesondere fehlen regionale Subgruppenanalysen über alle patientenrelevanten Endpunkte hinweg. Zudem fehlen regionale Analysen zum Verlauf des HbA1c-Werts sowie der antihyperglykämischen Therapieeskalation auf der einen Seite sowie zum Verlauf des systolischen Blutdrucks und der antihypertensiven Therapieeskalation auf der anderen Seite. Das Dossier enthält somit keine hinreichende Datengrundlage, um potenzielle Auswirkungen durch regionale Unterschiede in der antidiabetischen Versorgung einerseits sowie in der medikamentösen Versorgung kardiovaskulärer Risikofaktoren andererseits valide abschätzen zu können.

Das Design der Studie TECOS, die Basischarakteristika der eingeschlossenen Patienten sowie Ausführungen zu den oben genannten Punkten werden im Folgenden dargestellt (siehe Anhang A.2). Zudem werden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie TECOS beschrieben (siehe Anhang A.3).

A.2 – Beschreibung der Studie TECOS

Das Design der Studie TECOS ist in Tabelle 27 und Tabelle 28 beschrieben.

Tabelle 27: Charakterisierung der TECOS-Studie

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TECOS	RCT, parallel, doppelblind	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erwachsene Patienten (≥ 50 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, kardiovaskulärer^b Vor-erkrankung und ▪ einem HbA1c-Wert ≥ 6,5 % und ≤ 8,0 % sowie ▪ einer stabilen Mono- oder Kombinationstherapie mit Metformin, Glitazonen, SU oder Insulin (± Metformin) für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn 	<p>Jeweils zusätzlich zur sonstigen antidiabetischen Therapie^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sitagliptin (N = 7332) ▪ Placebo (N = 7339) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geplantes Studienende: nach 1300 MACE Plus Ereignissen^d ▪ Behandlung: bis zum Widerruf der Einwilligungserklärung oder Studienende ▪ Nachbeobachtung: 28 Tage^e 	<p>674 Studienzentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, China, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Hong Kong, Indien, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Korea, Lettland, Litauen, Malaysia, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Polen, Rumänien, Russland, Schweden, Singapur, Slowakei, Spanien, Südafrika, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich</p> <p>12/2008–03/2015</p> <p>Beobachtungsdauer [Monate], MW (SD):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sitagliptin: 36,7 (11,7) ▪ Placebo: 36,4 (11,8) 	<p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ MACE Plus <p>sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ kardiovaskuläre Morbidität ▪ diabetische Folgekomplikationen ▪ Hypoglykämien ▪ UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b: koronare Herzkrankheit (KHK), ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)</p> <p>c: als Standardtherapie erhalten die Patienten stabile Dosen an Metformin, SU, Glitazonen oder Insulin (± Metformin).</p> <p>d: weiteres Kriterium: mindestens 36 Monate nach Einschluss von mindestens 2000 Patienten mit einer Metformin-Monotherapie in der Vorbehandlung</p> <p>e: Protokoll Amendment 4 (12.02.2014): Daten von Patienten mit neuen bösartigen Tumoren oder Patienten mit Verschlechterung der Tumore werden auch nach 28 Tage nach Beendigung der Studie erhoben.</p> <p>HbA1c: Glykohämoglobin; MACE Plus: Major Adverse Cardiovascular Events (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund einer instabilen Angina Pectoris); N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SU: Sulfonylharnstoff; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 28: Charakterisierung der Intervention in der TECOS-Studie

Studie	Intervention	Vergleich
TECOS	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eGFR \geq 50 ml^a: Sitagliptin 100 mg QD, morgens + antidiabetische Therapie^b oder ▪ eGFR \geq 30 ml und $<$ 50 ml^c: Sitagliptin 50 mg QD, morgens + antidiabetische Therapie^b 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ eGFR \geq 50 ml^a: Placebo für Sitagliptin 100 mg QD, morgens + antidiabetische Therapie^b oder ▪ eGFR \geq 30 ml und $<$ 50 ml^c: Placebo für Sitagliptin 50 mg QD, morgens + antidiabetische Therapie^b
<p>Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metformin, Pioglitazon oder SU als Monotherapie oder als duale Kombinationstherapie in stabiler Dosierung über mindestens 3 Monate oder ▪ Insulin als Monotherapie in stabiler Dosis (\pm 20 % der regulären Tagesdosis) \pm Metformin in stabiler Dosis über mindestens 3 Monate <p>Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Begleitbehandlungen erfolgten nach Ermessen des behandelnden Arztes. ▪ Die antidiabetische Therapie konnte bei Bedarf durch den behandelnden Arzt durch Hinzunahme weiterer Antidiabetika inklusive Insulin nach üblicher ärztlicher Praxis und lokalen Leitlinien angepasst werden. Eine Anpassung war zu jedem Zeitpunkt nach Randomisierung erlaubt, wenn möglich sollte die Anpassung erst ab Monat 4 nach Randomisierung erfolgen <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DPP-4-Inhibitoren, GLP-1-Analoga 		
<p>a: Bei Verschlechterung des eGFR-Wertes (nach 2 aufeinanderfolgenden Serum Kreatinin Messungen) während der Studie auf \geq 30 ml/min/1,73 m² und $<$ 50 ml/min/1,73 m² erfolgt eine Reduzierung der Sitagliptin-Dosis auf 50 mg. Im Falle einer anhaltenden Verbesserung des Nierenstatus bestand die Möglichkeit einer Dosiserhöhung.</p> <p>b: Die antidiabetische Therapie einer Mono- oder Zweifachkombination mit Metformin, SU, Glitazonen oder Insulin (\pm Metformin) sollte nach Möglichkeit während der ersten 3 Monate stabil gehalten werden.</p> <p>c: Bei Verschlechterung des eGFR-Wertes (nach 2 aufeinanderfolgenden Serum Kreatinin Messungen) während der Studie auf $<$ 30 ml/min/1,73 m² erfolgt eine Reduzierung der Sitagliptin-Dosis auf 25 mg. Im Falle einer anhaltenden Verbesserung des Nierenstatus bestand die Möglichkeit einer Dosiserhöhung.</p> <p>DPP-4: Dipeptidylpeptidase 4; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GLP-1: Glucagon like Peptide 1; QD: einmal täglich; SU: Sulfonylharnstoff</p>		

Studiendesign Studie TECOS

Bei der Studie TECOS handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Studie. Die Studie wurde multizentrisch in Nordamerika, Lateinamerika, Osteuropa, Westeuropa sowie Asien und der Pazifikregion durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit einem HbA1c-Wert zwischen 6,5 und 8 % und einem Mindestalter von 50 Jahren, bei denen zusätzlich mindestens eine der folgenden vaskulären Vorerkrankungen vorlag: Koronare Herzkrankheit, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Die Patienten mussten zudem zu Studienbeginn eine antidiabetische Therapie erhalten, deren Dosierung und Zusammensetzung über die letzten 3 Monate vor Randomisierung unverändert war. Diese antidiabetische Therapie konnte Metformin, Pioglitazon oder Sulfonylharnstoffe entweder als Mono- oder Zweifachtherapie umfassen. Darüber hinaus wurden auch Patienten

eingeschlossen, die Insulin entweder als Monotherapie oder als Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin verabreicht bekamen.

Insgesamt wurden 14 671 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Sitagliptin 100 mg/Tag und Placebo randomisiert, welche jeweils zusätzlich zu der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie verabreicht wurden. Bei Patienten mit reduzierter Nierenfunktion ($eGFR \geq 30$ ml bis ≤ 50 ml) zu Studienbeginn erfolgte eine Zuteilung auf eine verminderte Dosis der Studienmedikation (50 mg/Tag). Darüber hinaus konnte bei einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion eine Reduktion auf eine tägliche Dosis von 25 mg erfolgen. Dieses Dosierungsregime entspricht den Empfehlungen in der aktuellen Fachinformation von Sitagliptin [3].

Gemäß Studienprotokoll sollte die Zusammensetzung und Dosierung der antidiabetischen Therapie über einen Zeitraum von 4 Monaten nach der Randomisierung möglichst stabil gehalten werden. Nach den ersten 4 Behandlungsmonaten war die Anpassung der antidiabetischen Hintergrundtherapie durch die üblicherweise behandelnden Ärzte der Patienten in beiden Armen freigegeben, um eine ausreichende glykämische Kontrolle entsprechend regionaler Leitlinienempfehlungen sicherzustellen. Durch diese Vorgabe sollte gewährleistet werden, dass bei den Patienten in beiden Behandlungsarmen eine möglichst vergleichbare glykämische Kontrolle „Glycemic Equipoise“ erzielt wird. Medizinisch als notwendig erachtete Begleitbehandlungen erfolgten darüber hinaus nach Ermessen des behandelnden Arztes.

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse des kombinierten Endpunktes Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)-plus: (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris). Die Studiendauer war ereignisgesteuert geplant, bis 1300 Patienten den primären kombinierten Endpunkt MACE-plus erreicht hatten sowie mindestens 36 Monate nach Einschluss von mindestens 2000 Patienten mit einer Metformin-Monotherapie in der Vorbehandlung vergangen waren. Es wurde angenommen, dass die durchschnittliche Studiendauer dann bei 4 Jahren liegen würde.

Abbildung 2 zeigt zusammenfassend das Studiendesign der Studie TECOS.

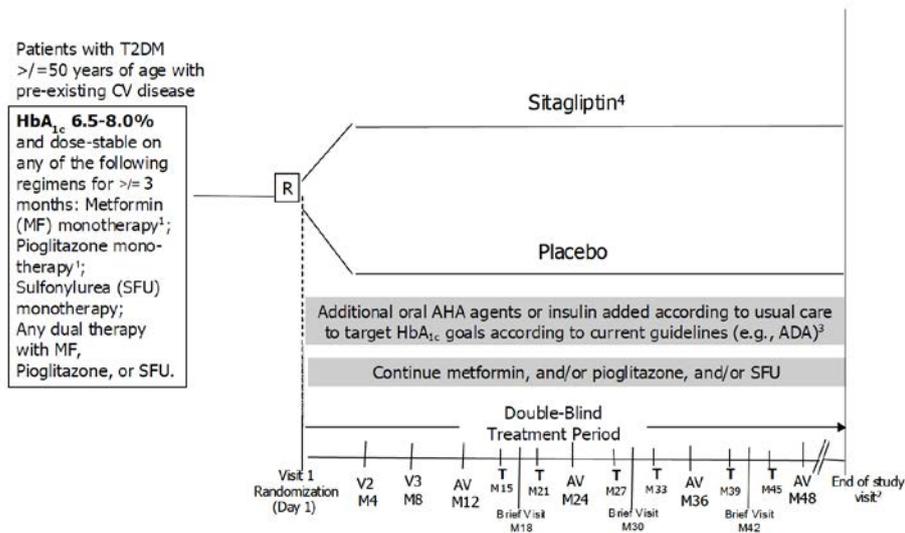


Abbildung 2: Studiendesign Studie TECOS

Primäres Ziel der Studie TECOS war der Nachweis der Nichtunterlegenheit einer antidiabetischen Standardversorgung inklusive Sitagliptin im Vergleich zu einer antidiabetischen Standardversorgung exklusive von Sitagliptin hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte. Bei Erreichen der Nichtunterlegenheit sollte zudem die Überlegenheit von Sitagliptin für diesen Endpunkt gezeigt werden. Das Ziel des Überlegenheitsnachweises wird entsprechend im Studienbericht wie auch in der Designpublikation von 2013 beschrieben [33]. Dieses Ziel wurde in der Studie TECOS jedoch nicht erreicht. Dieser Aspekt wird in der Vollpublikation zur Studie von 2015 nur nachgeordnet berichtet, während das Erreichen der Nichtunterlegenheit in der Berichterstattung deutlich im Vordergrund steht [34].

Dauer der Studienteilnahme der Patienten

Abbildung 3 zeigt die Dauer der Studienteilnahme der Patienten getrennt nach Region (Westeuropa gegenüber dem Rest der Welt).

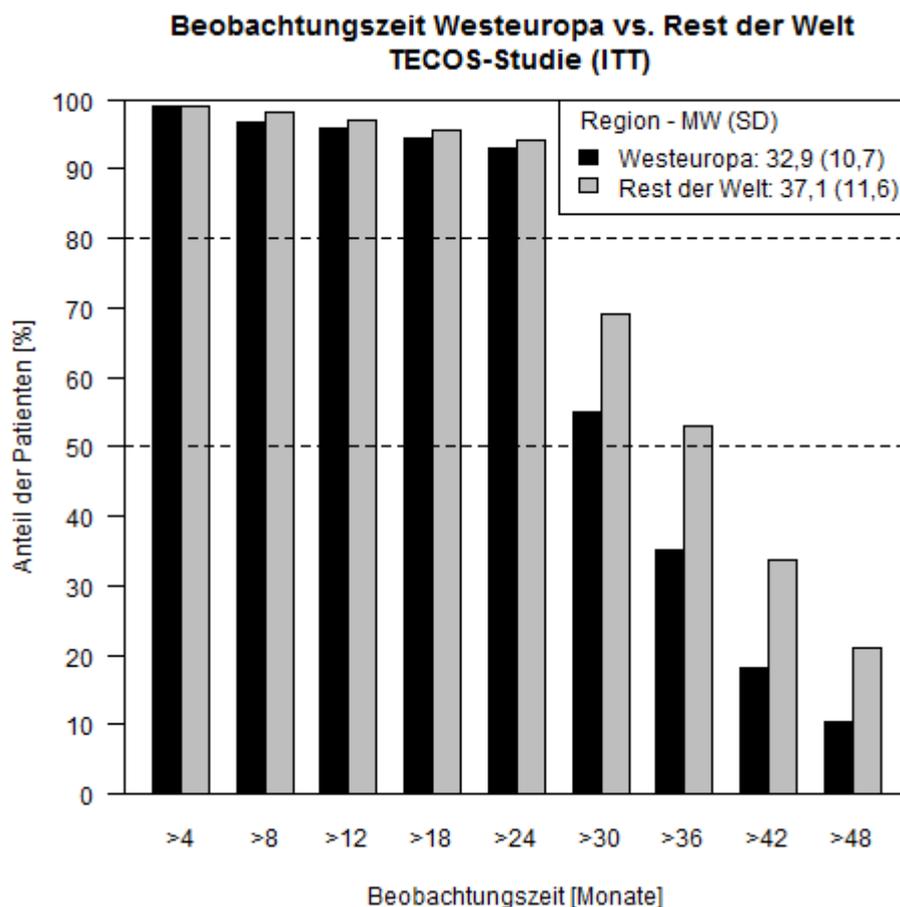


Abbildung 3: Dauer der Studienteilnahme in der Studie TECOS (ITT)

Wie beschrieben, war die Dauer der Studie ereignisgesteuert. Nahezu alle Studienteilnehmer wurden mindestens 24 Monate beobachtet. Hierbei zeigen sich zunächst keine Unterschiede zwischen den Patienten in Westeuropa und dem Rest der Welt. Nach 30 Monaten nahmen jedoch nur noch ca. 55 % der westeuropäischen Patienten gegenüber ca. 70 % der Patienten in Zentren in den übrigen Regionen teil. Dieser deutliche Unterschied bestand durchweg bis zum Ende der Studie.

Die Gründe für die unterschiedlichen Beobachtungsdauern in Westeuropa und den übrigen Regionen sind unbekannt.

Charakteristika der Studienpopulation

Tabelle 29 zeigt die Charakteristika der in Studie TECOS eingeschlossenen Patienten. Tabelle 30 und Tabelle 31 beinhalten Informationen zu den bereits zu Studienbeginn bestehenden antidiabetischen- bzw. Begleitbehandlungen der eingeschlossenen Patienten.

Tabelle 29: Charakterisierung der Populationen in der Studie TECOS

Studie Charakteristika Kategorie	Sitagliptin	Placebo
TECOS	N ^a = 7332	N ^a = 7339
Alter ^b [Jahre], MW (SD)	65 (8)	66 (8)
Geschlecht [w / m], %	29 / 71	29 / 71
Ethnie, n (%)		
Weiß	4955 (67,6)	5002 (68,2)
Afroamerikanisch	206 (2,8)	241 (3,3)
Asiatisch	1654 (22,6)	1611 (22,0)
Andere	517 (7,1)	485 (6,6)
Region, n (%)		
Lateinamerika	744 (10,1)	727 (9,9)
Asien Pazifik und andere	2313 (31,5)	2252 (30,7)
Westeuropa	1051 (14,3)	1025 (14,0)
Osteuropa	1980 (27,0)	1985 (27,0)
Nordamerika	1244 (17,0)	1350 (18,4)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	30,2 (5,6)	30,2 (5,7)
Körpergewicht [kg], MW (SD)	84,9 (18,9)	85,1 (19,1)
Diabetesdauer [Jahre], MW (SD)	11,6 (8,1)	11,6 (8,1)
Diabetesdauer [Jahre], n (%)		
< 5	1419 (19,4)	1439 (19,6)
≥ 5 bis < 15	3759 (51,3)	3752 (51,2)
≥ 15	2149 (29,3)	2141 (29,2)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%], MW (SD)	7,2 (0,5)	7,2 (0,5)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%], n (%)		
< 7	2452 (33,5)	2530 (34,5)
≥ 7 und < 7,5	2266 (30,9)	2241 (30,5)
≥ 7,5	2612 (35,6)	2565 (35,0)
Nierenfunktion eGFR ^c [ml/min], MW (SD)	74,9 (21,3)	74,9 (20,9)
Nierenfunktion eGFR ^c [ml/min], n (%)		
< 30	1 (< 0,1)	2 (< 0,1)
≥ 30 bis < 60	1666 (23,0)	1655 (22,8)
≥ 60 bis < 90	3943 (54,4)	3936 (54,1)
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn [mmHg], MW (SD)	135,0 (16,9)	135,0 (17,1)
Systolischer Blutdruck zu Studienbeginn [mmHg], n (%)		
< 140	4386 (60,0)	4429 (60,5)
≥ 140 bis < 160	2283 (31,2)	2228 (30,4)
≥ 160	640 (8,8)	663 (9,1)
≥ 90	1644 (22,7)	1681 (23,1)

(Fortsetzung)

Tabelle 29: Charakterisierung der Populationen in der Studie TECOS (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Kategorie	Sitagliptin	Placebo
Bestehende vaskuläre Erkrankung, n (%)	7284 (99,3)	7306 (99,6)
Koronare Herzkrankheit	5397 (73,6)	5466 (74,5)
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1806 (24,6)	1782 (24,3)
Periphere arterielle Erkrankung	1217 (16,6)	1216 (16,6)
Therapieabbruch, n (%)	1829 (24,9)	1956 (26,7)
Studienabbruch, n (%)	360 (4,9)	434 (5,9)
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b: Es fehlen Angaben zum Alter der randomisierten Patienten aus Litauen (Sitagliptin-Arm: N = 158, Placebo-Arm: N = 162). Vollständige Daten zum Geburtstag einschließlich Geburtsjahr lagen nach Angaben des pU nicht vor. c: Berechnung mithilfe von MDRD (Modification of Diet in Renal Disease): $175 \times \text{Standardisiertes Serum-Kreatinin} - 1,154 \times \text{Alter} - 0,203 \times 1,212$ (falls Ethnie schwarz) $\times 0,742$ (falls weiblich) BMI: Body-Mass-Index; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykohämoglobin; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; SU: Sulfonylharnstoff; w: weiblich		

Tabelle 30: Antidiabetische Therapie zu Studienbeginn in der Studie TECOS

Studie	Sitagliptin Anzahl der Patienten n (%)	Placebo Anzahl der Patienten n (%)
TECOS	N = 7332	N = 7339
Patienten mit jeglicher antidiabetischer Therapie		
Metformin	5936 (81,0)	6030 (82,2)
SU	3346 (45,6)	3299 (45,0)
Insulin	1724 (23,5)	1684 (22,9)
Thiazolidindione	196 (2,7)	200 (2,7)
Patienten mit einer Therapie		
Metformin	2166 (29,5)	2268 (30,9)
SU ^a	67 (0,9)	54 (0,7)
Patienten mit 2 Therapien oder mehr Therapien		
Metformin + SU ^a	2588 (35,3)	2560 (34,9)
Insulin ± Metformin ^{a, b}	1665 (22,7)	1622 (22,1)
Andere Kombination ^a	846 (11,5)	835 (17,5)
a: Diese Angaben sind ausschließlich im Modul 4 des Dossiers verfügbar, und werden nicht im Studienbericht dargestellt.		
b: Insulin exklusive weiterer OAD		
n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten; OAD: orales Antidiabetikum; SU: Sulfonylharnstoff		

Tabelle 31: Begleitbehandlungen zu Studienbeginn in der Studie TECOS

Studie	Sitagliptin Anzahl der Patienten n (%)	Placebo Anzahl der Patienten n (%)
TECOS	N = 7332	N = 7339
Statine	5851 (79,8)	5868 (80,0)
ACE-Hemmer / AT ₁ -Antagonisten	5743 (78,3)	5812 (79,2)
Aspirin	5764 (78,6)	5754 (78,4)
Betablocker	4647 (63,4)	4675 (63,7)
Diuretika	2976 (40,6)	3044 (41,5)
Calciumkanal-Blocker	2444 (33,3)	2517 (34,3)
weitere Thrombozytenaggregationshemmer	1593 (21,7)	1594 (21,7)
ACE: Angiotensin-Konversions-Enzym; AT ₁ : Angiotensin-Rezeptor-Subtyp; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten		

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen. Mit einem Anteil von ca. 70 % waren die Patienten überwiegend männlich. Lediglich etwa 14 % aller eingeschlossenen Patienten sind der Region Westeuropa zuzuordnen. Ca. 64 % der eingeschlossenen Patienten hatten zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert von < 7,5 %. Bei ca. 80 % der Patienten war der Diabetes mellitus bereits seit mehr als 5 Jahren bekannt.

Nahezu 30 % der Patienten erhielten zu Studienbeginn eine antidiabetische Therapie in Form einer Monotherapie mit Metformin, ca. 35 % erhielten eine Zweifachkombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff. Eine antidiabetische Therapie mit Insulin erhielten zu Studienbeginn ca. 22 % der Patienten, wobei dieses entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin eingesetzt wurde.

Ca. 40 % aller Patienten hatten zu Studienbeginn einen systolischen Blutdruck über 140 mmHg. Separate Auswertungen zum Anteil der Patienten, welche eine antihypertensive Begleitbehandlung zu Studienbeginn erhielten, liegen in den Studienunterlagen jedoch nicht vor.

Limitationen der Studie TECOS

Unsicherheit hinsichtlich zulassungskonformem Einsatz von Metformin

Bei etwa 23 % der Studienteilnehmer lag anhand der eGFR-Werte eine moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung vor ($eGFR \leq 60$ ml/min). Dies ist insbesondere für mit Metformin behandelte Patienten von Bedeutung, da Metformin gemäß Zulassung [12] bei Patienten mit einer eGFR unter 45 ml/min nicht verabreicht werden darf und bei Patienten mit einer eGFR von 45 bis 59 ml/min die Maximaldosis 1000 mg pro Tag beträgt. Für die Fixkombination aus Sitagliptin und Metformin besteht für Patienten mit moderater bis schwerer Nierenfunktionsstörung ($eGFR \leq 60$ ml/min) eine Kontraindikation [35], da durch die Anwendung eine tägliche Dosis von mindestens 1700 mg Metformin verabreicht wird. Aus den Studienunterlagen des pU geht nicht zweifelsfrei hervor, ob und wie viele Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung entgegen der Zulassung mit Metformin behandelt wurden.

Keine gleichwertige Blutzuckerkontrolle in den Behandlungsarmen erzielt

Aus dem beobachteten Verlauf des HbA1c-Werts (zu Studienbeginn, nach Monat 4 und über den weiteren Studienverlauf) lässt sich ableiten, dass die im Studienprotokoll definierten Therapieziele hinsichtlich einer gleichwertigen Blutzuckerkontrolle „Glycemic Equipoise“ der Patienten in beiden Behandlungsarmen und entgegen den Ausführungen des pU in Modul 4 B-E nicht durchgängig erreicht wurden.

Blutzucker zu Studienbeginn und im Studienverlauf

In der Studie TECOS erfolgte eine Kontrolle des Blutzuckers ausschließlich über die Ermittlung des HbA1c-Werts. Abbildung 4 zeigt die Veränderung der HbA1c-Werte über die Behandlungsdauer im Vergleich zum Ausgangswert in der Studie TECOS.

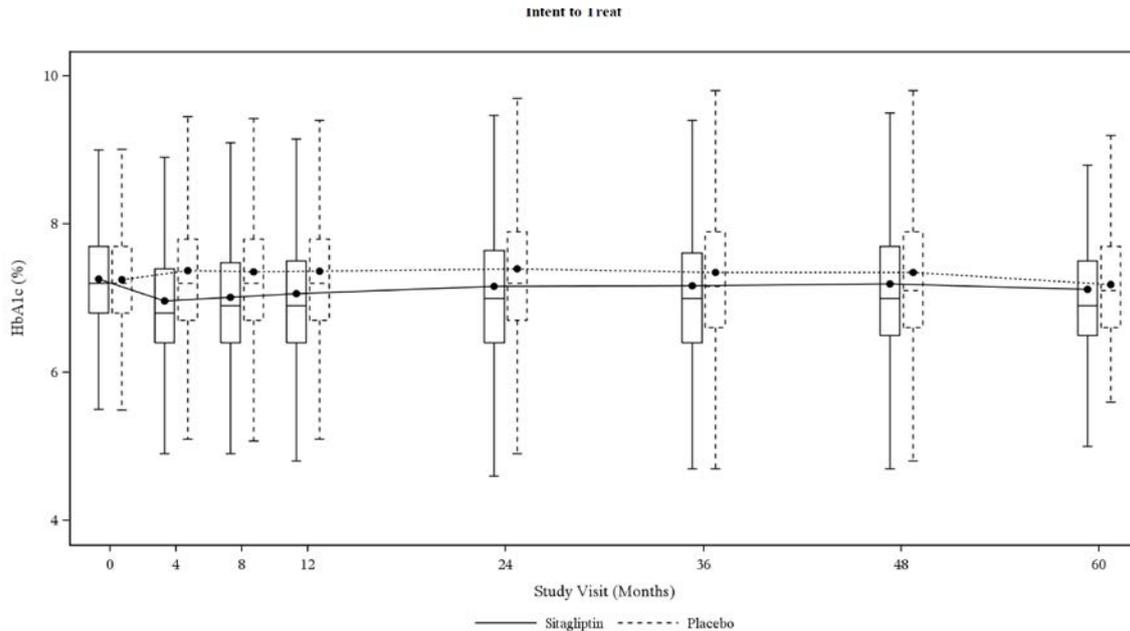


Abbildung 4: HbA1c-Wert-Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert in der Studie TECOS (ITT)

Nach der Randomisierung erhielten während der ersten 4 Behandlungsmonate ausschließlich die Patienten im Behandlungsarm mit Sitagliptin eine zusätzliche antidiabetische Intervention (Sitagliptin). Die Patienten im Kontrollarm führten hingegen ihre bestehende antidiabetische Therapie zunächst unverändert fort, da gemäß Studienprotokoll während der ersten 4 Behandlungsmonate eine Anpassung der antidiabetischen Therapie möglichst vermieden werden sollte. Entsprechend zeigt sich im Sitagliptin-Arm zu Studienbeginn eine Senkung des HbA1c-Wertes, während dieser im Placebo-Arm zunächst sogar leicht ansteigt und auch im späteren Verlauf (nach Monat 4) weitgehend unverändert bleibt.

Aufgrund des HbA1c-Einschlusskriteriums von 6,5 % bis 8 % ist dabei unklar, ob ein Großteil der Patienten überhaupt eine Eskalation ihrer antidiabetischen Therapie benötigt hätte. So liegt der Korridor für individuelle Therapieziele gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie zum Typ-2-Diabetes bei einem HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 7,5 %, je nach Patient kann aber auch ein höheres individuelles Therapieziel angemessen sein [26]. Bei ca. 2 Drittel der Patienten lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn innerhalb des oben genannten Zielkorridors (unter 7,5 %). Es ist daher bei einem relevanten Teil der Patienten im Placebo-Arm zunächst nicht von einer Unterversorgung mit Antidiabetika im Placebo-Arm auszugehen.

Eine Betrachtung glykämischer Schwellenwerte zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten verdeutlicht zudem exemplarisch, dass bei Patienten, bei denen ein Eskalationsbedarf wahrscheinlich ist, über den Behandlungsverlauf keineswegs von einer gleichwertigen Blutzuckerkontrolle in beiden Studienarmen auszugehen ist. Abbildung 5 und Abbildung 6 zeigen unter Annahme einer Normalverteilung jeweils die Anteile von Patienten, welche nach

4 bzw. 12 Behandlungsmonaten einen HbA1c-Schwellenwert von 7,5 % überschritten. So lag der Anteil der Patienten mit einem HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ zu beiden Erhebungszeitpunkten im Placebo-Arm deutlich über dem im Sitagliptin-Arm.

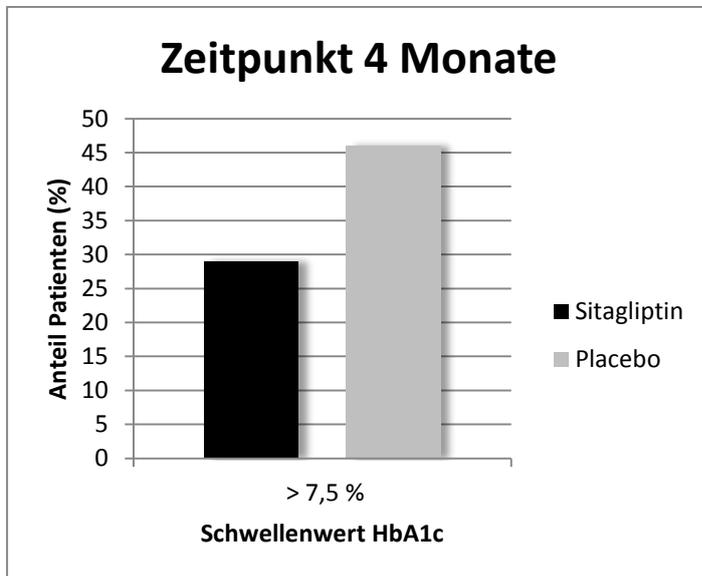


Abbildung 5: Anteile von Patienten, die einen gegebenen Schwellenwert überschreiten, wurden basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung berechnet: 4 Monate

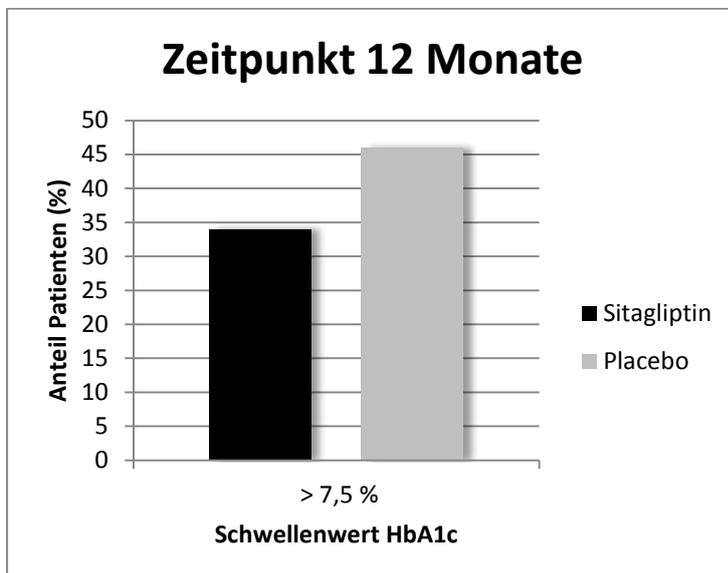


Abbildung 6: Anteile von Patienten, die einen gegebenen Schwellenwert überschreiten, wurden basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung berechnet: 12 Monate

Anpassungen der antidiabetischen Therapie im Studienverlauf

Zu Studienbeginn erhielten ca. 22 % der Patienten Insulin (allein oder in Kombination mit Metformin, siehe Tabelle 30). Die übrigen Patienten (ca. 78 %) erhielten demnach ausschließlich eine antidiabetische Therapie mit einem OAD, davon ca. 30 % in Form einer Monotherapie mit einem einzigen antidiabetischen Wirkstoff.

Im Studienverlauf wurden darüber hinaus zusätzliche antidiabetische Medikationen über die bereits bestehende Therapie hinaus eingeführt. Eine Übersicht dazu zeigt Tabelle 32.

Tabelle 32: Zusätzliche antidiabetische Medikation nach Studienbeginn in der Studie TECOS

Studie	Sitagliptin Anzahl der Patienten n (%)	Placebo Anzahl der Patienten n (%)
TECOS	N = 7332	N = 7339
weitere antidiabetische Therapie inklusive Insulin ^c	1591 (21,7)	2046 (27,9)
Insulin ^a	542 (9,7) ^b	744 (13,2) ^b

a: mindestens 3 Monate andauernde, kontinuierliche Insulintherapie bei Patienten, die zu Studienbeginn kein Insulin erhielten
 b: bezogen auf Anzahl Patienten ohne Vorbehandlung Insulin: 5608 vs. 5655
 c: Entweder mit einem weiteren OAD oder einer Insulintherapie bei Patienten, die zu Studienbeginn kein Insulin erhielten.
 n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten; OAD: orales Antidiabetikum

Eine zusätzliche antidiabetische Therapie erhielten demnach ca. 28 % der Patienten im Kontrollarm gegenüber ca. 22 % im Sitagliptin-Arm. Bei ca. 10 % der Patienten im Sitagliptin-Arm, welche zu Studienbeginn noch kein Insulin als antidiabetische Therapie erhalten haben, wurde im Studienverlauf eine dauerhafte Insulintherapie eingeleitet. Im Kontrollarm war dieser Anteil mit ca. 13 % nur unwesentlich höher.

Zusammenfassung

Das im Studienprotokoll definierte Therapieziel einer gleichwertigen Blutzuckerkontrolle („Glycemic Equipose“) wurde in beiden Studienarmen nicht erreicht. Dies ist offenbar auch durch die lose Orientierung der „Standardtherapie“ an regionale Gegebenheiten bedingt. Eine regelhafte Therapieeskalation war hierdurch nicht gewährleistet, obwohl eine unzureichende Blutzuckerkontrolle Einschlusskriterium der Studie war.

Zwar lassen die HbA1c-Ausgangswerte erkennen, dass für einen Großteil der Patienten der Studie TECOS nach heutigen Maßstäben vermutlich kein Eskalationsbedarf bestand. Eine Zusatztherapie mit Sitagliptin ist jedoch nur bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (und folglich notwendiger Eskalation der antidiabetischen Therapie) zugelassen, sodass dann die Studie TECOS zu großen Teilen außerhalb der bestehenden Zulassung von Sitagliptin durchgeführt wurde und aus diesem Grund für eine Behandlung im Rahmen der Zulassung nicht relevant ist.

Ausreichende Versorgung hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren fraglich

Ein wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktor bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ist die arterielle Hypertonie. Separate Auswertungen zum Anteil der Patienten, welche eine antihypertensive Begleitbehandlung zu Studienbeginn erhielten, liegen in den Studienunterlagen nicht vor. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil der eingeschlossenen Patienten bereits zu Studienbeginn mit verschiedenen Antihypertensiva wie z. B. Calciumkanal-Blocker, Betablocker oder Diuretika behandelt wurden (siehe Tabelle 31). Im Studienverlauf wurden darüber hinaus zusätzliche antihypertensive Wirkstoffe verabreicht. Eine Übersicht dazu zeigt Tabelle 33.

Tabelle 33: Begleitbehandlungen nach Studienbeginn in der in der Studie TECOS

Studie	Sitagliptin		Placebo	
	N ^a	Anzahl der Patienten n (%)	N ^a	Anzahl der Patienten n (%)
TECOS				
Statine	7191	6170 (85,8)	7182	6151 (85,6)
Aspirin	7191	5965 (83,0)	7182	5914 (82,3)
Betablocker	7191	4986 (69,3)	7183	5029 (70,0)
ACE-Hemmer	7191	4150 (57,7)	7182	4158 (57,9)
Diuretika	7191	3624 (50,4)	7182	3734 (52,0)
Calciumkanal-Blocker	7191	3020 (42,0)	7182	3086 (43,0)
AT ₁ -Antagonisten	7191	2586 (36,0)	7182	2646 (36,8)
weitere Thrombozytenaggregationshemmer	7045	2464 (35,0)	7001	2461 (35,2)

a: Anzahl Patienten der APaT-Population (N = 7266 vs. 7274) mit entsprechender Information
 ACE: Angiotensin-Konversions-Enzym; APaT: all patients as treated; AT₁: Angiotensin-Rezeptor-Subtyp;
 n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

Insgesamt stieg während des Behandlungsverlaufs der Anteil der antihypertensiv behandelten Patienten in beiden Behandlungsarmen (siehe Tabelle 31 und Tabelle 33).

Die Analysen zum Verlauf des systolischen Blutdrucks zeigen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (siehe Abbildung 7 und Abbildung 8).

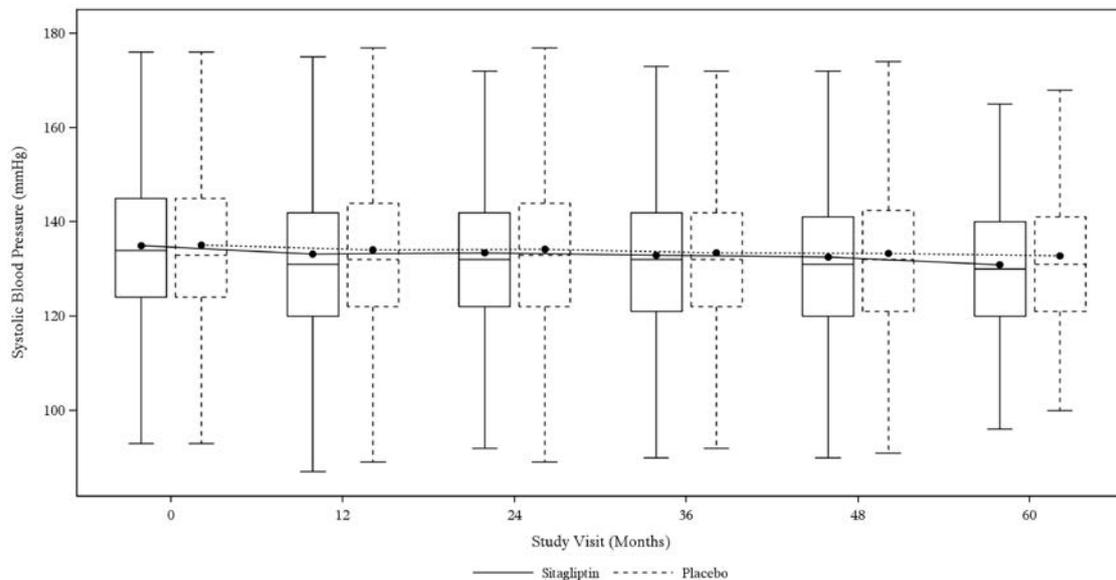


Abbildung 7: Veränderung des systolischen Blutdruckes im Vergleich zum Ausgangswert in der Studie TECOS (ITT)

Es wird aber deutlich, dass nahezu 40 % aller Patienten zu Studienbeginn bereits einen systolischen Blutdruck ≥ 140 mmHg aufwiesen (Tabelle 29) und damit außerhalb des empfohlenen Blutdruck-Zielkorridor entsprechend der nationalen Versorgungsleitlinie der BÄK [26] lagen. Diese Situation verbessert sich auch nicht wesentlich im weiteren Studienverlauf (siehe Abbildung 8). Für einen relevanten Anteil der Patienten bestand also zu Studienbeginn und im weiteren Studienverlauf die Notwendigkeit einer Einleitung bzw. Eskalation einer antihypertensiven Therapie.

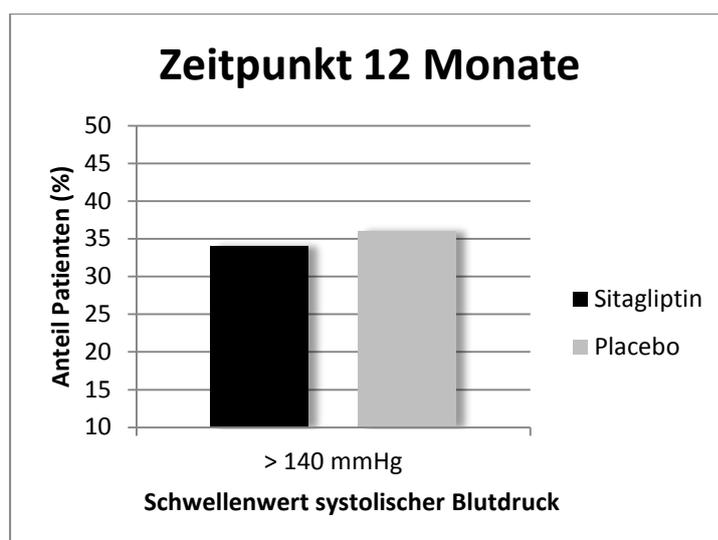


Abbildung 8: Anteile von Patienten, die einen gegebenen Grenzwert überschreiten, wurden basierend auf beobachtetem Mittelwert und Standardabweichung unter Annahme einer Normalverteilung berechnet: 12 Monate

Konkrete Auswertungen dazu, ob bei Patienten mit einem erhöhten systolischen Wert eine Eskalation durch Dosissteigerung oder Gabe eines weiteren Wirkstoffs erfolgte einschließlich einer Analyse dazu, wann dies im Studienverlauf jeweils erfolgte, finden sich nicht.

Diese Analysen weisen wie bereits für die antidiabetische Standardtherapie beschrieben darauf hin, dass regionale Versorgungsstandards hier eine nicht unerhebliche Rolle spielen können und die Daten der Gesamtpopulation nicht ohne weiteres auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Vorgelegte Auswertungen zu regionalen Einflüssen unzureichend

Der pU hat in Modul 4 seines Dossiers lediglich zu 2 Endpunkten Subgruppenanalysen dargestellt: zum primären Endpunkt der Studie TECOS („MACE plus“) sowie zum Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz. Dies entspricht den im Studienbericht präspezifizierten Subgruppenanalysen. Der pU hat für das Dossier keine zusätzlichen Subgruppenanalysen erstellt, obwohl dies gemäß Dossievorlagen gefordert ist. Insbesondere detaillierte regionale Subgruppenanalysen wären für die vorliegende Nutzenbewertung sinnvoll und notwendig gewesen. Die im Dossier vorgelegten Auswertungen der TECOS-Studie sind daher inhaltlich unvollständig.

Wie bereits beschrieben wurde die Studie TECOS multinational und multikontinental in 674 Studienzentren in 38 Ländern durchgeführt. Es ist daher von einer heterogenen Versorgungsqualität auszugehen. Bei einer Studie wie der Studie TECOS, bei der keine definierte Vergleichstherapie eingesetzt wurde, sondern die jeweils übliche Behandlung unter Berücksichtigung lokaler Leitlinien erfolgen soll, ist damit eine Übertragbarkeit der Gesamtergebnisse auf deutsche Verhältnisse nicht sichergestellt. Zudem ist zu erwarten, dass sich die unterschiedlichen Versorgungsstandards auch in Unterschieden in der antihyperglykämischen und antihypertensiven Behandlung zeigen. In dem Dossier des pU liegen hierzu keine Analysen vor. Insbesondere fehlen entsprechende Subgruppenanalysen für den Verlauf des HbA1c-Werts sowie der antihyperglykämischen Therapieeskalation auf der einen Seite sowie den Verlauf des systolischen Blutdrucks und der antihypertensiven Therapieeskalation auf der anderen Seite. Einen Hinweis auf die Abhängigkeit der genannten Parameter von der Region geben die Regressionsmodelle zur Auswertung der Veränderung des HbA1c-Verlaufs und des systolischen Blutdrucks über den Studienverlauf. Hier wurde die Region als Kovariable berücksichtigt. Der Einfluss der Region war dabei jeweils statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Der pU geht dem gegenüber von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit der Gesamtergebnisse aus der Studie TECOS auf den deutschen Versorgungskontext aus. Dieser Einschätzung wird nicht gefolgt, insbesondere vor dem Hintergrund, dass dem pU die Daten für derartige Analysen zur Verfügung stehen. Es ist daher nicht nachvollziehbar, warum keine Analysen für eine sinnvolle Zusammenfassung von Ländern ähnlicher Versorgungsstandards (beispielsweise Westeuropa) oder angesichts der Größe der Studie für Deutschland zur Verfügung stehen.

Fazit

Zusammenfassend ergeben sich für die Studie TECOS folgende Limitationen:

- Die Darstellungen im Dossier ermöglichen keine Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin für die einzelnen Fragestellungen und zugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapien, weil der pU hierzu keine Auswertungen vorgelegt hat. Ob solche Auswertungen sinnvoll interpretierbar wären ist aufgrund der Behandlung in der Vergleichsgruppe fraglich.
- Ebenso wenig sind Aussagen im Vergleich zu einer „Standardtherapie“ möglich, da die Studie multinational und multikontinental durchgeführt wurde und daher nicht von einem einheitlichen „Standard“ ausgegangen werden kann. Es fehlen regionale Analysen, um potenzielle Unterschiede in der antidiabetischen Versorgung einerseits sowie in der medikamentösen Versorgung kardiovaskulärer Risikofaktoren andererseits valide abschätzen zu können.
- Ebenfalls fehlen regionale Analysen für die meisten betrachteten Endpunkte. Aus den Darstellungen lässt sich daher nicht erkennen, dass die Ergebnisse der Studie TECOS, wie vom pU postuliert, auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.
- Aufgrund des HbA1c-Einschlusskriteriums von 6,5 % bis 8 % ist zudem fraglich, ob für einen Großteil der Patienten der Studie TECOS nach heutigen Maßstäben überhaupt ein Eskalationsbedarf ihrer antidiabetischen Therapie bestand. Eine Zusatztherapie mit Sitagliptin ist jedoch nur bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (und folglich notwendiger Eskalation der antidiabetischen Therapie) zugelassen, sodass dann die Studie TECOS zu großen Teilen außerhalb der bestehenden Zulassung von Sitagliptin durchgeführt wurde und aus diesem Grund für eine Behandlung im Rahmen der Zulassung nicht relevant ist.
- Es ist zudem nicht erkennbar, dass bei Patienten, für die bereits zu Studienbeginn eine unzureichende Blutzucker- bzw. Blutdruckeinstellung bestand, im Studienverlauf die Therapie sachgerecht eskaliert wurde.
- Die Studie TECOS ist nicht geeignet, Aussagen zur Monotherapie mit Sitagliptin zu treffen, da die Sitagliptin-Monotherapie in der Studie TECOS nicht untersucht wurde.

A.3 – Ergebnisse der Studie TECOS

In seinem Dossier hat der pU primär die Gesamtpopulation der Studie TECOS dargestellt. Zusätzlich hat er Subgruppenanalysen für 2 Endpunkte (MACE plus und Hospitalisierung aufgrund einer Herzinsuffizienz) vorgelegt. Die vom pU präsentierten Subgruppenanalysen wie auch alle übrigen Ergebnisse umfassen ausschließlich Analysen aus dem Studienbericht zur Studie TECOS. Für die Erstellung seines Dossiers hat der pU hingegen keine zusätzlichen Berechnungen durchgeführt. In Modul 4 stellt der pU lediglich Ergebnisse zu ausgewählten patientenrelevanten Endpunkten dar. Die Auswertung der Ergebnisse zu diabetischen

Folgekomplikationen (wie z. B. Amputationen, Augenerkrankungen, Nierenversagen) fehlt in Modul 4. Auch diesbezüglich ist das Dossier des pU daher inhaltlich unvollständig.

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

Tabelle 34: Matrix der Endpunkte – TECOS

Studie	Endpunkte																				
	Gesamt mortalität	Kardiovaskuläre r Tod	MACE	Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	TIA	Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz^a	Amputation^a	Gangrän^a	Retinopathie^a	Diabetesbedingte Erblindung^a	Nierenversagen^a	Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien^a	Diabetische Neuropathie^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien	Pankreatitis^a	Infektionen^a
TECOS	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^c	ja	ja	nein ^d	nein ^d	ja	ja
<p>a: Ereignisse wurden als präspezifizierte diabetische Folgekomplikationen über den Prüfbogen erhoben</p> <p>b: keine verwertbaren Daten vorhanden: Erhebung mittels Prüfbogen geplant, keine Ergebnisse vorliegend</p> <p>c: Der Endpunkt wurde in der Studie nicht erhoben.</p> <p>d: keine verwertbaren Daten vorhanden: In der Studie wurden ausschließlich Hypoglykämien, bei denen der Patient Fremdhilfe benötigte, als schwere Hypoglykämien erfasst. Die Erfassung hypoglykämischer Ereignisse wurde in der Studie nicht durch eine Blutzuckermessung bestätigt.</p> <p>MACE: major adverse cardiovascular events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis</p>																					

Verzerrungspotenzial

Tabelle 35 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – TECOS

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TECOS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie TECOS als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Tabelle 36 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die betrachteten patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 36: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – TECOS

Studie	Endpunkte																					
	Studienbene	Gesamtmortalität	Kardiovaskuläre r Tod	MACE	Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	TIA	Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz ^a	Amputation ^a	Gangrän ^a	Retinopathie ^a	Diabetesbedingte Erblindung ^a	Nierenversagen ^a	Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien ^a	Diabetische Neuropathie ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUE	Abbruch wegen UE	Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	Schwere Hypoglykämien	Pankreatitis ^a	Infektionen ^a
TECOS	N	N	N	N	N	N	- ^b	N	N	N	N	N	N	N	N	- ^c	N	N	- ^d	- ^d	N	N

a: Ereignisse wurden als präspezifizierte diabetische Folgekomplikationen über den Prüfbogen erhoben
 b: keine verwertbaren Daten vorhanden: Erhebung mittels Prüfbogen geplant, keine Ergebnisse vorliegend
 c: Endpunkt nicht erhoben
 d: keine verwertbaren Daten vorhanden: In der Studie wurden ausschließlich Hypoglykämien, bei denen der Patient Fremdhilfe benötigte, als schwere Hypoglykämien erfasst. Die Erfassung hypoglykämischer Ereignisse wurde in der Studie nicht durch eine Blutzuckermessung bestätigt.
 H: hoch; MACE: major adverse cardiovascular events; N: niedrig; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke;
 UE: unerwünschtes Ereignis

Für die Studie TECOS wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Dies entspricht grundsätzlich den Einschätzungen des pU. Die Endpunkte zu diabetischen Folgekomplikationen Amputation, Gangrän, Retinopathie, diabetesbedingte Erblindung, Nierenversagen, Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien, diabetische Neuropathie sowie dem spezifischen UE Infektionen hat der pU in seinem Dossier nicht betrachtet und daher das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte nicht bewertet.

Insgesamt wird für die Studie TECOS sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen. Aufgrund der in Anhang A.2 beschriebenen Limitationen lassen sich die nachfolgend dargestellten Ergebnisse aus der Studie TECOS dennoch nicht mit ausreichender Aussagesicherheit interpretieren.

Ergebnisse

Tabelle 37 und Tabelle 38 fassen die Ergebnisse aus der Studie TECOS zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten Mortalität sowie zur kardiovaskulären- und zerebralen Morbidität befinden sich in Anhang A.3.1.

Tabelle 37: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – TECOS

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sitagliptin		Placebo		Sitagliptin vs. Placebo HR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
TECOS					
Mortalität					
Gesamtmortalität	7332	547 (7,5)	7339	537 (7,3)	1,01 [0,90; 1,14]; 0,875
kardiovaskulärer Tod ^b	7332	380 (5,2)	7339	366 (5,0)	1,03 [0,89; 1,19]; 0,711
Morbidität					
MACE ^c	7332	745 (10,2)	7339	746 (10,2)	0,99 [0,89; 1,10]; 0,844
Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)	7332	300 (4,1)	7339	316 (4,3)	0,95 [0,81; 1,11]; 0,487
Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)	7332	178 (2,4)	7339	183 (2,5)	0,97 [0,79; 1,19]; 0,760
TIA	keine verwertbaren Daten ^d				
Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz	7332	228 (3,1)	7339	229 (3,1)	1,00 [0,83; 1,20]; 0,983
Amputation ^e	7313	60 (0,8)	7319	66 (0,9)	POR: 0,91 [0,64; 1,29]; 0,682 ^f
Gangrän ^e	7314	45 (0,6)	7319	52 (0,7)	POR: 0,87 [0,58; 1,29]; 0,528 ^f
Retinopathie ^e	7314	205 (2,8)	7319	158 (2,2)	RR: 1,30 [1,06; 1,59]; 0,012 ^f
diabetesbedingte Erblindung ^e	7314	24 (0,3)	7319	25 (0,3)	POR: 0,96 [0,55; 1,68]; 0,933 ^f
Nierenversagen ^e	7312	100 (1,4)	7318	111 (1,5)	RR: 0,90 [0,69; 1,18]; 0,528 ^f
Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien ^e	7314	74 (1,0)	7319	100 (1,4)	RR: 0,74 [0,55; 1,00]; 0,049 ^f
diabetische Neuropathie ^e	7314	303 (4,1)	7318	281 (3,8)	RR: 1,08 [0,92; 1,26]; 0,526 ^f
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt nicht erhoben					
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)	keine verwertbaren Daten ^g				
SUE	7266	928 (12,8)	7274	909 (12,5)	RR: 1,02 [0,94; 1,11]; 0,682 ^f
Abbruch wegen UE	7266	176 (2,4)	7274	173 (2,4)	RR: 1,02 [0,83; 1,25]; 0,913 ^f
symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	keine verwertbaren Daten ^h				
schwere Hypoglykämien	keine verwertbaren Daten ^h				
Ergänzend: Hypoglykämien die Fremdhilfe bedürfen ^{e,h}	7332	160 (2,2)	7339	143 (1,9)	
Pankreatitis ^e	7332	23 (0,3)	7339	12 (0,2)	1,93 [0,96; 3,88]; 0,065
Infektionen ^e	7314	1344 (18,4)	7318	1297 (17,7)	RR: 1,04 [0,97; 1,11]; 0,309 ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 37: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – TECOS (Fortsetzung)

<p>a: Sofern nicht abweichend gekennzeichnet b: berücksichtigt auch Todesfälle mit unbekannter Ursache c: Ergebnisse der konkurrierenden Ereignisse der Einzelkomponenten des MACE 3: kardiovaskulärer Tod: 313 (4,3) vs. 293 (4,0), nicht-tödlicher MI: 285 (3,9) vs. 294 (4,0) und nicht-tödlicher Schlaganfall: 147 (2,0) vs. 159 (2,2) d: Erhebung mittels Prüfbogen geplant, keine Ergebnisse vorliegend e: Ereignisse wurden als präspezifizierte diabetische Folgekomplikationen über den Prüfbogen erhoben. f: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés [20]) g: In der Studie wurden ausschließlich schwerwiegende UE sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten erhoben. Andere nicht schwerwiegende UE wurden in der Studie nicht erfasst. h: In der Studie wurden ausschließlich Hypoglykämien, bei denen der Patient Fremdhilfe benötigte, als schwere Hypoglykämien erfasst. Die Erfassung hypoglykämischer Ereignisse wurde in der Studie nicht durch eine Blutzuckermessung bestätigt.</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MACE: major adverse cardiovascular events; MI: Myokardinfarkt; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; POR: Peto Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TIA: transitorische ischämische Attacke; UE: unerwünschtes Ereignis</p>
--

Tabelle 38: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: Körpergewicht und HbA1c) – TECOS

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Sitagliptin			Placebo			Sitagliptin vs. Placebo MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW ^b (SD)	
TECOS							
Ergänzende Endpunkte							
Körpergewicht (kg)	7296	84,9 (18,9)	-0,5 (5,6)	7303	85,1 (19,1)	-0,5 (5,5)	- ^c
HbA1c (%)	Angaben zur Veränderung des HbA1c-Werts im Studienverlauf siehe Abbildung 4						
	7325	7,3 (0,6)	-0,1 (1,0)	7331	7,3 (0,6)	0,1 (1,1)	- ^c
<p>a: Anzahl der Patienten, die einen Wert zu Studienbeginn haben. b: Veränderung zum Ausgangswert nach 24 Monaten. Für das Körpergewicht liegen 6015 (Sitagliptin) und 5864 (Placebo) Werte vor, für den HbA1c liegen 6105 (Sitagliptin) und 5975 (Placebo) Werte vor. c: Es ist unklar, welche Effektschätzer und p-Werte aus den entsprechenden MMRM-Modellen der pU in Modul 4 des Dossiers bzw. im Studienbericht darstellt und inwieweit die dargestellten Ergebnisse die Differenzen zwischen den Therapiearmen über die Zeit widerspiegeln.</p> <p>HbA1c: Glykohämoglobin; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung</p>							

Keine Vorteile durch Hinzunahme von Sitagliptin zu einer bestehenden antidiabetischen Therapie in der Studienpopulation

Die in Tabelle 37 dargestellten Ergebnisse zeigen ganz überwiegend keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, weder für Endpunkte zur Mortalität noch zu Endpunkten zur kardialen- oder zerebralen Morbidität oder zu diabetesbedingten Folgeerkrankungen. Bezüglich Hypoglykämien liegen keine validen Auswertungen vor. Bei der daher ergänzend dargestellten Operationalisierung „Fremdhilfe benötigt“ zeigte sich kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Für den Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Sitagliptin. Dieser Befund stimmt mit der in Anhang A.2 beschriebenen Situation überein, wonach im Vergleichsarm keine adäquate antihyperglykämische Therapie gewährleistet war und die Patienten im Sitagliptin-Arm tendenziell eine straffere Blutzuckereinstellung erhalten haben als die Patienten im Vergleichsarm.

Pankreatitiden traten insgesamt selten, aber numerisch häufiger unter Sitagliptin auf. Das Ergebnis war nicht statistisch signifikant.

Für den Endpunkt Retinopathie zeigte sich hingegen ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Sitagliptin. Die Angaben zu diabetischen Folgekomplikationen beruhen dabei auf den Angaben im elektronischen Patientenbogen, ohne dass hierfür genauere Vorgaben zur Operationalisierung bestanden.

Zusammenfassung

Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus der Studie TECOS für die Anwendung von Sitagliptin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen „Standardbehandlung“

- keinen Nachteil von Sitagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität,
- keinen Vorteil von Sitagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität und
- einen Nachteil von Sitagliptin für den Endpunkt „Retinopathien“.
- Gleichzeitig sind für die Endpunkte „symptomatische, bestätigte Hypoglykämien“ sowie „schwere Hypoglykämien“ keine Aussagen möglich, da keine Auswertungen in einer validen Operationalisierung vorliegen.

Für den Endpunkt „Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien“ zeigte sich ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Sitagliptin. Dies stützt die Beobachtung, wonach im Vergleichsarm keine adäquate antihyperglykämische Therapie gewährleistet war, da Blutzuckerentgleisungen häufiger auftraten als im Sitagliptin-Arm.

A.3.1 – Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven

Kaplan-Meier-Kurve zur Gesamtmortalität

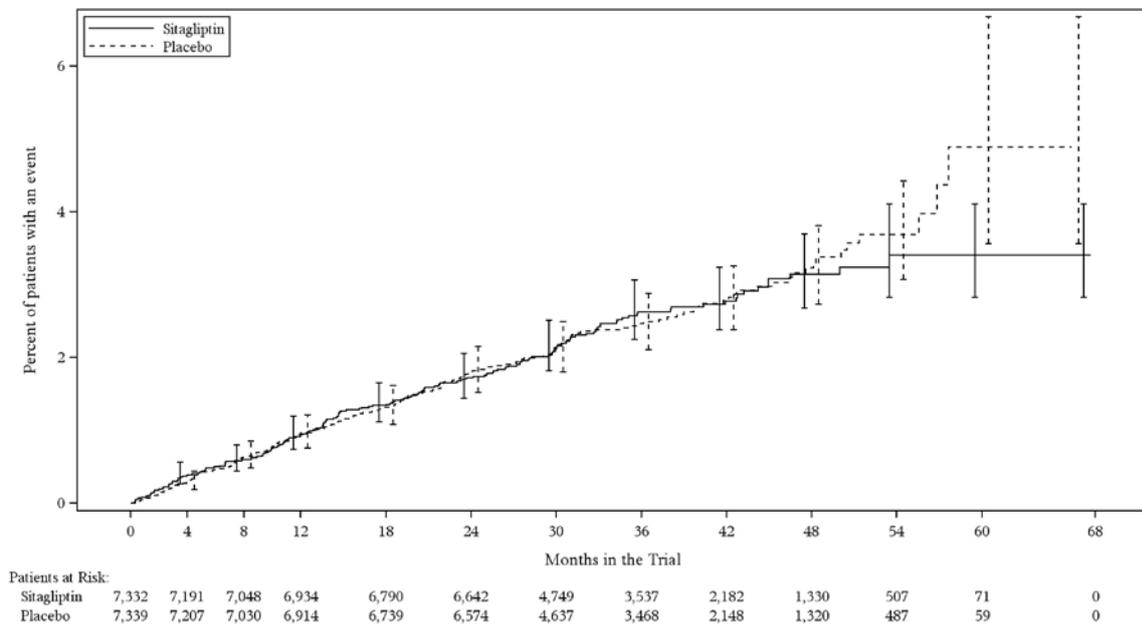


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität

Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt kardiovaskulärer Tod

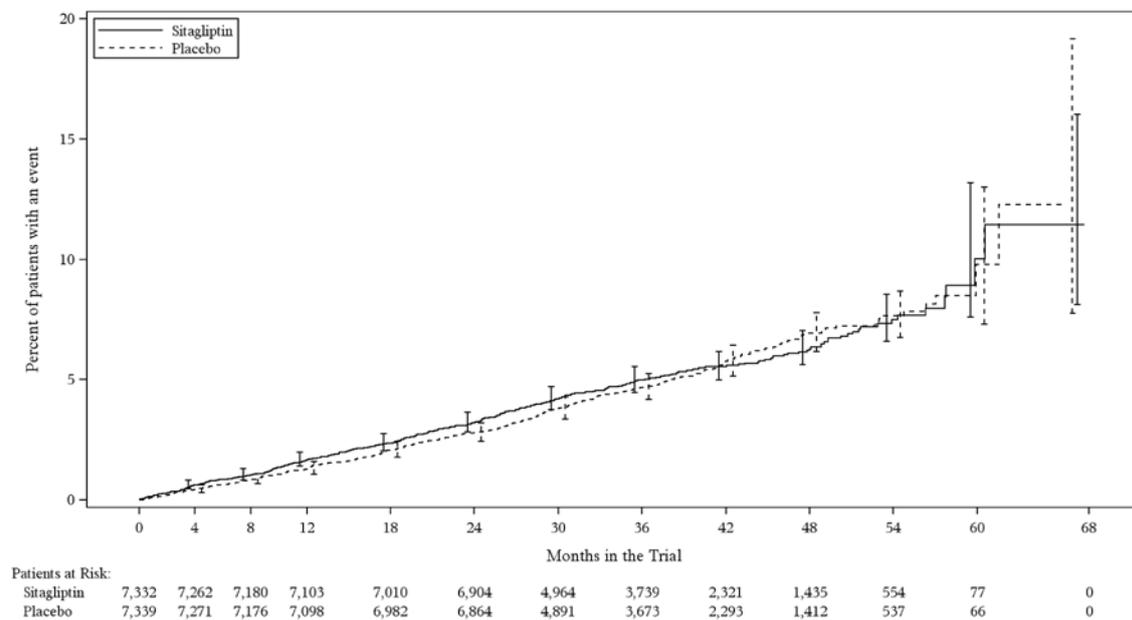


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt kardiovaskulärer Tod

Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt MACE

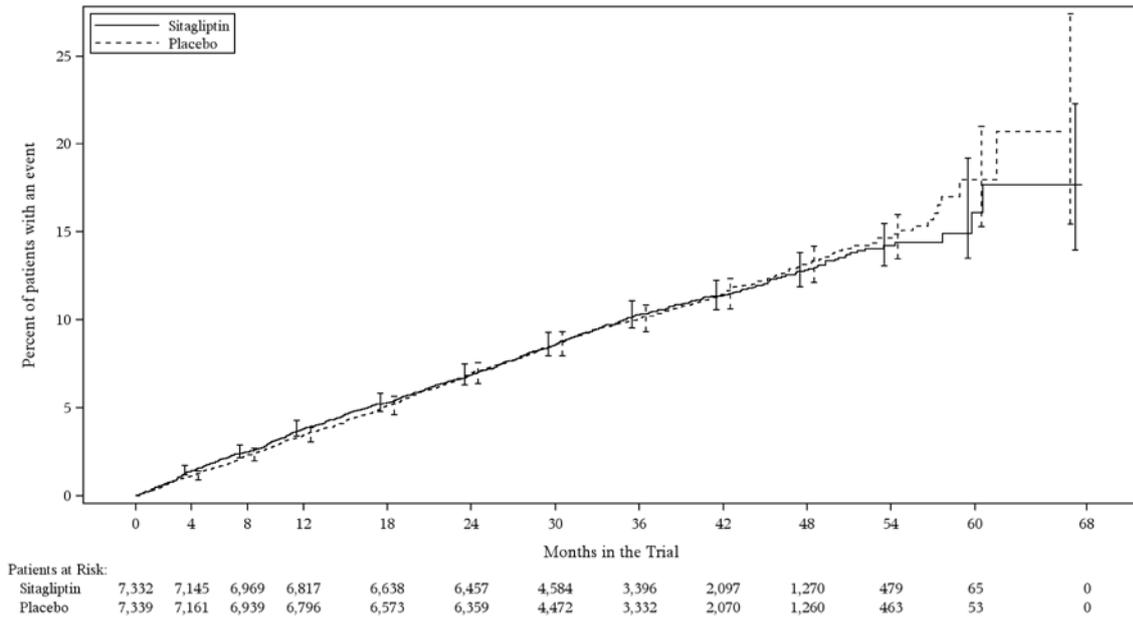


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt MACE

Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)

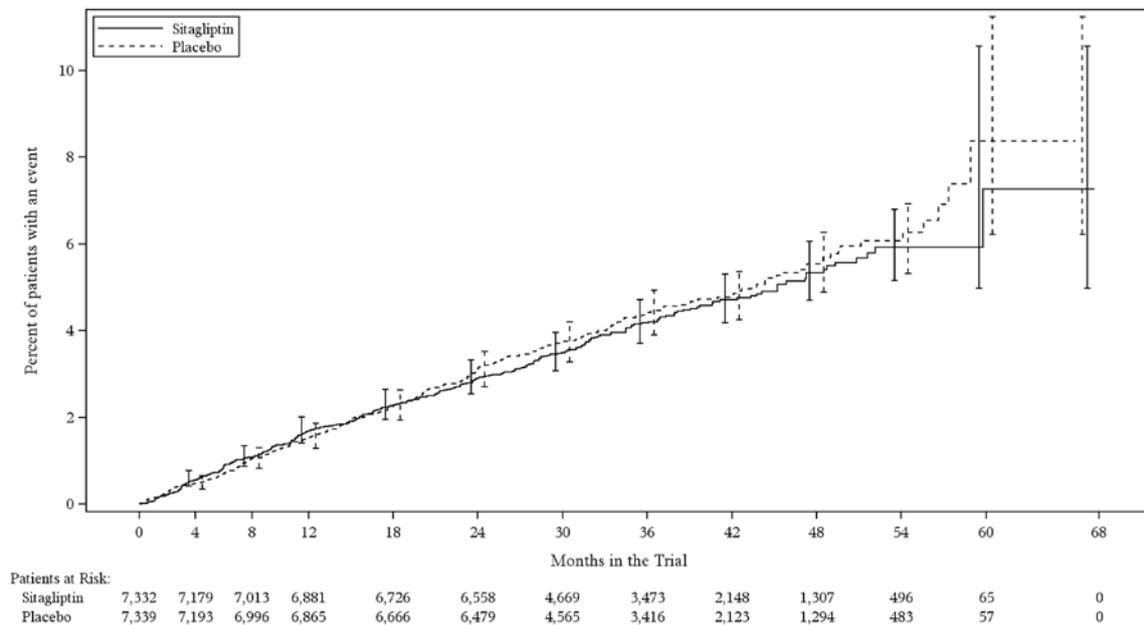


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Myokardinfarkt (tödlich und nicht-tödlich)

Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)

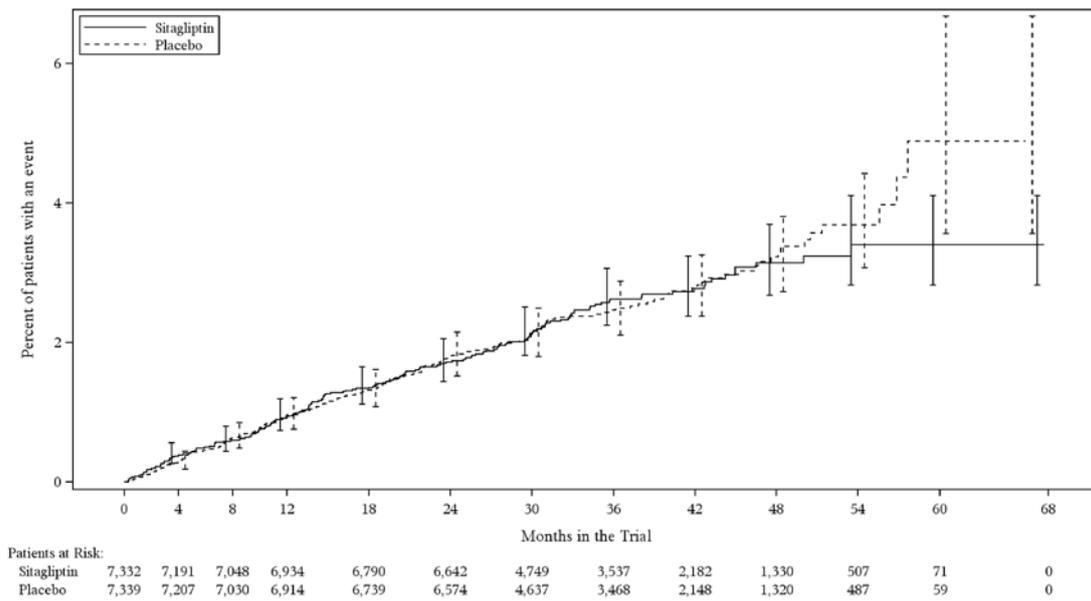


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Schlaganfall (tödlich und nicht-tödlich)

Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz

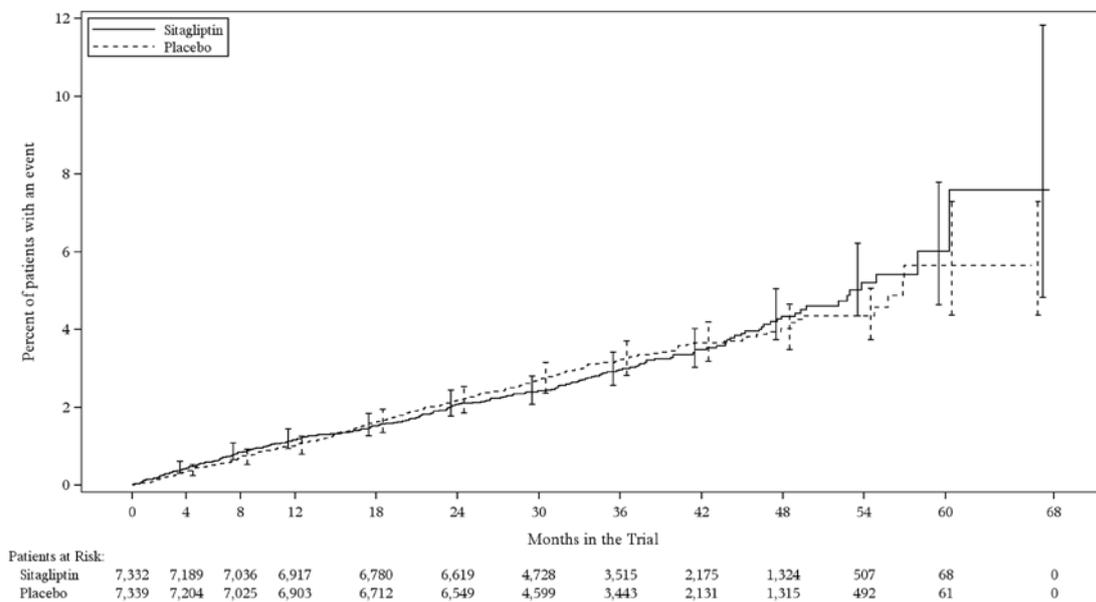


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz

Anhang B – Ergebnisse zur Studie P024 (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen)

Tabelle 39: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Sitagliptin + Metformin		Glipizid + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin RR / Peto-OR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
P024 (104 Wochen)					
Morbidity					
kardiale Morbidity ^d	588	15 (2,6)	584	11 (1,9)	1,35 [0,63; 2,92]; 0,553 ^e
zerebrale Morbidity ^f	588	2 (0,3)	584	8 (1,4)	0,30 [0,09; 1,03]; 0,064 ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
Endpunkt nicht erhoben					
Nebenwirkungen					
UE ^g (ergänzend dargestellt)	588	452 (76,9)	584	480 (82,2)	–
SUE ^{g, h}	588	64 (10,9)	584	73 (12,5)	0,87 [0,64; 1,19]; 0,414 ^e
Abbruch wegen UE ^g	588	23 (3,9)	584	29 (5,0)	0,79 [0,46; 1,35]; 0,398 ^e
symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	588	5 (0,9)	584	48 (8,2)	0,18 [0,10; 0,32]; < 0,001
schwere Hypoglykämien	588	1 (0,2)	584	9 (1,5)	0,20 [0,06; 0,69]; 0,011 ^e
Pankreatitis	588	2 ⁱ (0,3 ^e)	584	0 (0)	7,35 [0,46; 117,67]; 0,500 ^e
Nierenfunktions- störung ^j	588	4 (0,7)	584	4 (0,7)	0,99 [0,25; 3,99]; > 0,999 ^e

(Fortsetzung)

Tabelle 39: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin (Fortsetzung)

a: alle Patienten wie behandelt
b: Angabe des Peto-OR bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle
c: exakter Fisher-Test
d: schwerwiegende kardiale Ereignisse, MedDRA SOC „Herzkrankungen“, ohne Todesfälle. Der pU hat wie in der Erstbewertung ausschließlich Daten zum kombinierten Endpunkt „schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ geliefert. Gemäß dieser Darstellung traten unter Sitagliptin + Metformin 0 Ereignisse und unter Glipizid + Metformin 6 Ereignisse auf. Gemäß Darstellung in Modul 4 B des aktuellen Dossiers sind alle aufgetretenen Ereignisse ausschließlich der kardialen Morbidity zuzuordnen.
e: eigene Berechnung
f: schwerwiegende zerebrale Ereignisse, MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, ohne Todesfälle
g: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst. In der Studie P024 lagen keine Hypoglykämien als SUE vor. 4 Patienten im Glipizid-Arm brachen die Therapie wegen Hypoglykämien ab. Bei Abzug dieser 4 Patienten nähern sich die Werte in den beiden Gruppen weiter an.
h: nicht tödliche SUE
i: Im Dossier wird von 2 Ereignissen gesprochen. Im Studienbericht werden ein Patient mit Pankreatitis und 1 Patient mit chronischer Pankreatitis aufgeführt. Es lässt sich aus diesen Angaben nicht nachvollziehen, ob es sich um 2 verschiedene Patienten handelt.
j: schwerwiegende renale Ereignisse, MedDRA SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“, ohne Todesfälle
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse gemäß MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs: versus

Tabelle 40: Ergebnisse (ergänzende Endpunkte: Körpergewicht und HbA1c) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt	Sitagliptin + Metformin			Glipizid + Metformin			Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SE) ^b	Δ LSM ^b [95 %-KI]; p-Wert
P024							
Ergänzende Endpunkte							
Körpergewicht (kg)							
52 Wochen	547	89,4 (16,9)	-1,3 (0,3)	534	89,5 (17,1)	1,2 (0,3)	-2,5 [-3,1; -2,0]; k. A.
104 Wochen	im vorliegenden Bericht nicht dargestellt ^c						
HbA1c- (%) (104 Wochen)	576	7,69 (0,89)	-0,33 (0,05)	559	7,65 (0,90)	-0,35 (0,05)	0,01 [-0,08; 0,10]; 0,803
<p>a: Körpergewicht: Patienten des APaT-Kollektivs, die in die MMRM-Analyse eingehen; HbA1c: LOCF-Auswertung der APaT-Population. APaT-Population umfasst alle Patienten entsprechend ihrer Behandlung, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Ausgangs- und mindestens ein weiterer Messwert vorliegen</p> <p>b: adjustiert für Vorbehandlung und Ausgangswert</p> <p>c: Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden. Da der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten > 30 % bzw. der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patienten zwischen den Behandlungsarmen größer als 15 Prozentpunkte war, werden die Daten nicht dargestellt.</p> <p>ΔLSM: Differenz bestimmt nach der Methode der kleinsten Quadrate; APaT: all patients as treated; HbA1c: Glykohämoglobin; KI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angabe; LOCF: Last Observation carried forward; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs: versus</p>							

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen: Studie HARMONY 3

Tabelle 41: Häufige UE (in der SOC und im PT $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimpirid + Metformin

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sitagliptin + Metformin N = 302	Glimpirid + Metformin N = 307
HARMONY3		
Gesamtrate UE	251 (83,1)	261 (85,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	164 (54,3)	166 (54,1)
Infektion der oberen Atemwege	34 (11,3)	32 (10,4)
Harnwegsinfektion	37 (12,3)	35 (11,4)
Nasopharyngitis	31 (10,3)	30 (9,8)
Bronchitis	26 (8,6)	23 (7,5)
Grippe	17 (5,6)	25 (8,1)
Pharyngitis	22 (7,3)	17 (5,5)
Sinusitis	22 (7,3)	22 (7,2)
Gastroenteritis	17 (5,6)	11 (3,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	90 (29,8)	103 (33,6)
Diarrhoe	28 (9,3)	31 (10,1)
Uebelkeit	22 (7,3)	25 (8,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	91 (30,1)	101 (32,9)
Arthralgie	31 (10,3)	28 (9,1)
Rueckenschmerzen	22 (7,3)	20 (6,5)
Schmerz in einer Extremitaet	15 (5,0)	21 (6,8)
Erkrankungen des Nervensystems	64 (21,2)	76 (24,8)
Kopfschmerz	26 (8,6)	34 (11,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	57 (18,9)	69 (22,5)
Oedem peripher	10 (3,3)	25 (8,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	56 (18,5)	73 (23,8)
Husten	24 (7,9)	28 (9,1)
Schmerzen im Oropharynx	7 (2,3)	16 (5,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	46 (15,2)	58 (18,9)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	40 (13,2)	49 (16,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	46 (15,2)	49 (16,0)
Augenerkrankungen	29 (9,6)	55 (17,9)
Katarakt	12 (4,0)	20 (6,5)
Gefaesserkrankungen	33 (10,9)	45 (14,7)

(Fortsetzung)

Tabelle 41: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sitagliptin + Metformin N = 302	Glimepirid + Metformin N = 307
Hypertonie	28 (9,3)	32 (10,4)
Untersuchungen	38 (12,6)	41 (13,4)
Psychiatrische Erkrankungen	23 (7,6)	31 (10,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (5,3)	20 (6,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	23 (7,6)	23 (7,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	18 (6,0)	21 (6,8)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	10 (3,3)	22 (7,2)

a: MedDRA Version 15.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 42: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie SOC ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sitagliptin + Metformin N = 302	Glimepirid + Metformin N = 307
HARMONY3		
Gesamtrate SUE	32 (10,6)	36 (11,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (2,6)	7 (2,3)
Herzerkrankungen	5 (1,7)	5 (1,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	10 (3,3)	7 (2,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,7)	5 (1,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,3)	4 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (0,7)	3 (1,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,7)	3 (1,0)

a: MedDRA Version 15.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 43: Häufige UE welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sitagliptin + Metformin N = 302	Glimepirid + Metformin N = 307
HARMONY3		
Gesamtrate UE, welche zum Therapieabbruch führten	13 (4,3)	17 (5,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,0)	2 (0,7)
Abdominalschmerz	3 (1,0)	0 (0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (1,7)	7 (2,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,3)	3 (1,0)
a: MedDRA Version 15.1; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang D – Ergebnisse zu Nebenwirkungen: Studie P024

Tabelle 44: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sitagliptin + Metformin N = 588	Glipizid + Metformin N = 584
P024 (Woche 104)		
Gesamtrate UE	452 (76,9)	480 (82,2)
Herzerkrankungen	41 (7,0)	30 (5,1)
Augenerkrankungen	28 (4,8)	35 (6,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	146 (24,8)	146 (25,0)
Diarrhoe	43 (7,3)	40 (6,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	60 (10,2)	66 (11,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	297 (50,5)	271 (46,4)
Bronchitis	40 (6,8)	37 (6,3)
Grippe	32 (5,4)	37 (6,3)
Nasopharyngitis	71 (12,1)	61 (10,4)
Infektion der oberen Atemwege	73 (12,4)	79 (13,5)
Harnwegsinfektion	44 (7,5)	25 (4,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	85 (14,5)	78 (13,4)
Untersuchungen	40 (6,8)	41 (7,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	55 (9,4)	214 (36,6)
Hypoglykämie	31 (5,3)	199 (34,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	152 (25,9)	130 (22,3)
Arthralgie	34 (5,8)	34 (5,8)
Rückenschmerzen	35 (6,0)	32 (5,5)
Erkrankungen des Nervensystems	93 (15,8)	103 (17,6)
Kopfschmerz	33 (5,6)	35 (6,0)
Psychiatrische Erkrankungen	44 (7,5)	44 (7,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27 (4,6)	30 (5,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	24 (4,1)	32 (5,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	68 (11,6)	76 (13,0)
Husten	23 (3,9)	32 (5,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	56 (9,5)	60 (10,3)
Gefäßerkrankungen	41 (7,0)	46 (7,9)
Hypertonie	29 (4,9)	31 (5,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Häufige UE (in der SOC und im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin (Fortsetzung)

a: MedDRA Version 10.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 45: Häufige SUE (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sitagliptin + Metformin N = 588	Glipizid + Metformin N = 584
P024 (Woche 104)		
Gesamtrate SUE^b	64 (10,9)	68 (11,6)
Herzerkrankungen	15 (2,6)	11 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (1,2)	7 (1,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	7 (1,2)	0 (0,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (0,7)	13 (2,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	8 (1,4)	9 (1,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (0,7)	6 (1,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (1,9)	11 (1,9)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,3)	8 (1,4)

a: MedDRA Version 10.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 b: nicht tödliche SUE
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 46: Häufige UE, welche zum Therapieabbruch führten (in der SOC und im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis n (%)	
	Sitagliptin + Metformin N = 588	Glipizid + Metformin N = 584
P024 (Woche 104)		
Gesamtrate UE, welche zum Therapieabbruch führten	23 (3,9)	29 (5,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (0,9)	7 (1,2)
a: MedDRA Version 10.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise 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 „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
Barthel, Andreas	ja	ja / nein	ja / nein	nein / ja	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von 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 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 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 Einrichtung³, für die Sie tätig sind, 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 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?

³ 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 Einrichtung³, für die Sie tätig sind, 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?