

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat für die zu bewertende Wirkstoffkombination 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.

Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.07.2016 übermittelt.

#### Fragestellung

Die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Sitagliptin und Metformin (im Weiteren als Sitagliptin/Metformin bezeichnet) wurde gemäß Fachinformation für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzlich zu Diät und Bewegung in den folgenden Indikationen durchgeführt.

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

Die Bewertung wird – der Unterteilung des Anwendungsgebiets des G-BA folgend – für 3 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin

Fragestellung <sup>a</sup>	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA
A	Sitagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) <sup>b</sup> plus Metformin
B	Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
C	Sitagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

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

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 A bis C (Sitagliptin/Metformin, ggf. 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 in die Studie eingeschlossenen Patienten entsprechen zudem nicht alle der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung der Fixkombination Sitagliptin/Metformin. So erhielten nur knapp 82 % der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn eine Therapie mit Metformin. Der Anteil der Patienten, deren Metformindosis der vorgesehenen Dosis von mindestens 1700 mg/Tag entspricht, ist nicht bekannt. Der pU legt hierzu auch keine Auswertungen einer Teilpopulation vor.

Aufgrund der Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität) wird die Studie TECOS einschließlich ihrer Limitationen in der Nutzenbewertung A16-44 zu Sitagliptin (Monosubstanz) detailliert bewertet und beschrieben, die zeitgleich mit der vorliegenden Nutzenbewertung der Fixkombination veröffentlicht wird.

## **Ergebnisse**

### ***Fragestellung A: Sitagliptin/Metformin***

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

### ***Fragestellung A1: Sitagliptin/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/Metformin mit Glimepirid plus Metformin verglichen wurde (Studie P803 und Studie HARMONY 3). Die 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.

Die Studie HARMONY 3 ist eine randomisierte, aktivkontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Albiglutid in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Sitagliptin, Glimepirid und Placebo (jeweils in Kombination mit Metformin) untersucht wurde. Die Studie HARMONY 3 ist für die vorliegende Nutzenbewertung potenziell relevant. Allerdings legt der pU keine Auswertungen zur zulassungskonformen Metformindosis  $\geq 1700$  mg/Tag vor. Da der pU nicht der Sponsor der Studie HARMONY 3 ist, ist nicht davon auszugehen, dass dieses Vorgehen ergebnisgesteuert ist. Valide Daten zur Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Gesamtpopulation auf die Population der Patienten, welche Metformin in der zulassungskonformen Tagesdosis  $\geq 1700$  mg erhalten haben, hat der pU nicht vorgelegt.

Damit ist die Datengrundlage im jetzt vorliegenden Dossier gegenüber dem ersten Verfahren der Nutzenbewertung unverändert: Zur bekannten Studie P803 wurden keine neuen Auswertungen vorgelegt, zur potenziell relevanten Studie HARMONY 3 fehlen Auswertungen für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin. Da die Studie HARMONY 3 aufgrund ihrer Laufzeit für die Fragestellung A1 vorrangig relevant ist, wird ihr potenzieller Einfluss auf Basis der Ergebnisse zur Sitagliptin-Monosubstanz adressiert.

### *Ergebnisse*

Die Ergebnisse zur Studie P803 sind in der Erstbewertung von Sitagliptin/Metformin (Auftrag A13-03) sowie im zugehörigen Addendum (Auftrag A13-29) ausführlich dargestellt. Aus diesen ergeben sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Sitagliptin/Metformin für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien sowie ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für den Endpunkt Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE). Bei den weiteren patientenrelevanten Endpunkten zeigte sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder höheren Schaden von Sitagliptin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Das Ergebnis der Gesamtpopulation der Studie HARMONY 3 ist hierzu weitgehend kongruent. Eine Ausnahme stellt der Endpunkt Abbruch wegen UE dar, bei dem sich in der Studie HARMONY 3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigte. Da in der Gesamtpopulation der Studie HARMONY 3 insgesamt nur wenige und numerisch weniger Abbrüche wegen UE unter Sitagliptin/Metformin als unter Glimperid plus Metformin aufgetreten sind, wird auch für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin davon ausgegangen, dass zum Endpunkt Abbruch wegen UE kein Nachteil von Sitagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht.

### *Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen*

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin 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  $\leq 50$  mg/dl) mit einem Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß: beträchtlich).

Bezüglich der Mortalität sowie mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Fixkombination Sitagliptin/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/Metformin gegenüber Glimperid plus Metformin nicht quantifizierbar, aber höchstens beträchtlich ist.

### ***Fragestellung A2: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin***

#### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Für diese Fragestellung lag wie in der Erstbewertung 1 Studie vor, in der Sitagliptin/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  $\leq 50$  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/Metformin für den Endpunkt Gesamtmortalität im Vergleich zu Glipizid plus Metformin ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin/Metformin. Alle Ereignisse traten bei Männern auf. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität weiterhin ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin, 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 der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin 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  $\leq 50$  mg/dl) und die schweren Hypoglykämien.

Bezüglich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen zeigt sich weder ein Vorteil noch ein Nachteil für die Kombination Sitagliptin/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/Metformin bei der Gesamtmortalität.

Insgesamt ergibt sich somit für Männer ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin. Für Frauen ergibt sich aus der zusätzlichen Unsicherheit, dass das Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin 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/Metformin gegenüber Glipizid plus 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/Metformin.

#### ***Fragestellung B: Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff***

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

#### ***Fragestellung C: Sitagliptin/Metformin plus Insulin***

Der pU schließt die direkt vergleichende Studie P260 in die Bewertung ein. Die Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin 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 C liegen somit keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin.

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

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A1	Sitagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich)
A2	Sitagliptin/Metformin	Glipizid plus Metformin <sup>a</sup>	<p><i>Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung:</i>  Männer:  Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen  Frauen:  Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß: nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich)</p> <p><i>anderes Therapieziel:</i>  Zusatznutzen nicht belegt</p>
B	Sitagliptin/Metformin plus Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Zusatznutzen nicht belegt
C	Sitagliptin/Metformin plus Insulin	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/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin (Fragestellung A2) bewertet.			

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