

## 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. Dieser Beschluss wurde vom G-BA befristet. Zum 01.07.2016 hat der pU ein Dossier für die erneute Nutzenbewertung von Sitagliptin nach Fristablauf vorgelegt. Dieses wurde in der Dossierbewertung A16-44 bewertet. Der zugehörige Beschluss wurde vom G-BA erneut befristet, da aussagekräftige Daten zur Bewertung der diabetischen Folgekomplikationen wie zu Retinopathien, aber auch zu Hypoglykämien und Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien durch Sitagliptin weiterhin fehlen. Nach Fristablauf hat der pU erneut ein Dossier eingereicht, das dem IQWiG am 28.09.2018 übermittelt wurde. Die Bewertung erfolgte auf Basis des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Für die relevante Fragestellung hat der G-BA die in der Tabelle 2 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Aufgrund der besseren Nachvollziehbarkeit wird die Fragestellung im vorliegenden Bericht analog zur Erst- und Zweitbewertung von Sitagliptin als Fragestellung B bezeichnet.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Sitagliptin plus Metformin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
B	Sitagliptin plus Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)<sup>b</sup> plus Metformin</b> oder</li> <li>▪ Empagliflozin plus Metformin oder</li> <li>▪ Liraglutid<sup>c</sup> plus Metformin</li> </ul>
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Gemäß Auftrag des G-BA sollen zusätzlich direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid bewertet werden.</p> <p>c: Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [3]</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## **Ergebnisse**

### ***Fragestellung B: Kombination Sitagliptin plus Metformin***

In der vorliegenden Bewertung wird der Zusatznutzen von Sitagliptin plus Metformin – in 2 separaten Fragestellungen – gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin (Fragestellung B1) und zusätzlich gegenüber Glipizid plus Metformin (Fragestellung B2) bestimmt.

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

#### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Für den Vergleich von Sitagliptin plus Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) lagen 2 Studien vor, in denen jeweils Sitagliptin plus Metformin mit Glimepirid plus Metformin verglichen wurde (Studie P803 und Studie HARMONY 3). Beide Studien wurden bereits in der vorangegangenen Bewertung von Sitagliptin vorgelegt und bewertet (siehe Dossierbewertung A16-44).

#### *Ergebnisse*

Die Ergebnisse der Studien P803 und HARMONY 3 sind in den vorhergehenden Bewertungen von Sitagliptin ausführlich dargestellt. Insgesamt ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin bei den nicht schwerwiegenden symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 70$  mg/dl).

Mit seinem Dossier hat der pU eine neue Auswertung zum Endpunkt nicht schwere symptomatische Hypoglykämien der Studie HARMONY 3 vorgelegt, und zwar mit einem Blutzuckergrenzwert von 50 mg/dl. Für diese Operationalisierung zeigt sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Sitagliptin. Damit bestätigt die neu vorgelegte Auswertung das Ergebnis der vorhergehenden Dossierbewertung.

Darüber hinaus hat der pU neue Auswertungen zu den Endpunkten Veränderung der Sehschärfe (Studie HARMONY 3) und diabetische Retinopathien (Studie P803 und Studie HARMONY 3) vorgelegt. Diese sind jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung ungeeignet.

### ***Fragestellung B2: Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin***

#### *Studienpool und Studiencharakteristika*

Für diese Fragestellung lag wie in den vorangegangenen Bewertungen 1 Studie vor, in der Sitagliptin plus Metformin mit Glipizid plus Metformin verglichen wurde (Studie P024). Diese Studie wurde bereits in den vorangegangenen Bewertungen von Sitagliptin vorgelegt und bewertet (siehe Dossierbewertungen A13-02 und A16-44).

### *Ergebnisse*

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen sind in der Erst- und in der Zweitbewertung von Sitagliptin ausführlich dargestellt. Dabei ergab sich für die 3 Endpunkte Gesamtmortalität, symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker  $\leq 50$  mg/dl) sowie schwere Hypoglykämien ein statistisch signifikanter Unterschied jeweils zugunsten von Sitagliptin.

Der pU hat mit dem vorliegenden Dossier neue Auswertungen zum Endpunkt diabetische Retinopathien vorgelegt. Diese sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

### *Subgruppen*

Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte erfolgt die Durchführung von Subgruppenanalysen nur dann, wenn jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst bzw. bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer Subgruppe aufgetreten sind. Daher entfällt – entgegen der Erst- und der Zweitbewertung von Sitagliptin plus Metformin – für die vorliegende Nutzenbewertung eine Darstellung der Subgruppenanalyse zur Gesamtmortalität nach Geschlecht. Die Aussage zum Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität erfolgt dementsprechend für die Gesamtpopulation und wird nicht wie zuvor auf die Subgruppe der Männer eingeschränkt. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid für den Endpunkt Gesamtmortalität.

### ***Kardiovaskuläre Langzeitstudie TECOS***

Für die Dossierbewertung A16-44 hat der pU die kardiovaskuläre Langzeitstudie TECOS vorgelegt. Für die vorliegende Nutzenbewertung legt der pU keine neuen Langzeitstudien vor, sondern diskutiert bekannte Daten der Studie TECOS zu einzelnen Endpunkten vor dem Befristungsgrund zu diabetischen Folgekomplikationen des G-BA. Zusätzlich legt er selektive, neue Subgruppenauswertungen zu diesen Endpunkten u. a. nach Region sowie Daten für die Subgruppe Westeuropa zu Patientencharakteristika und zum Studienverlauf vor.

Wie in der vorhergehenden Bewertung von Sitagliptin (Auftrag A16-44) hat der pU keine auf die Fragestellung B bezogenen Auswertungen der Studie TECOS vorgelegt. Aus den vom pU neu vorgelegten Daten zur Studie TECOS ergeben sich keine relevanten, über die vorhergehende Bewertung von Sitagliptin hinausgehenden Erkenntnisse zur Studie TECOS.

### *Ergebnisse aus der Studie TECOS*

Aus der Bewertung der Studie TECOS in A16-44 haben sich für die Anwendung von Sitagliptin gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zu einer antidiabetischen „Standardbehandlung“ folgende Ergebnisse gezeigt:

- kein Vor- oder Nachteil von Sitagliptin hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität und
- ein 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 passt zu der Feststellung, dass im Vergleichsarm keine adäquate antihyperglykämische Therapie gewährleistet war, da Blutzuckerentgleisungen häufiger auftraten als im Sitagliptin-Arm.

### ***Weitere vom pU bearbeitete Themen***

Zusätzlich zur oben genannten Fragestellung gibt der pU an, weitere Themen hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen zu bearbeiten und legt entsprechende Evidenz im Abschnitt weitere Untersuchungen vor. Dazu führt er Informationsbeschaffungen nach randomisierten kardiovaskulären Langzeitstudien, nach RCTs für eine Metaanalyse zum Endpunkt diabetische Retinopathien (teilweise unter Verwendung individueller Patientendaten [IPD]) sowie zu nicht randomisierten vergleichenden Studien durch. Die vom pU angegebenen Ein- und Ausschlusskriterien zu diesen Informationsbeschaffungen beschränken sich jedoch nicht auf die vorliegende Fragestellung und untersuchen u. a. andere Populationen, Interventionen und Vergleichstherapien. Zudem liegt die Studiendauer der vom pU eingeschlossenen Studien zum Teil unter 24 Wochen. Der pU legt nicht dar, dass diese Daten auf die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung übertragbar sind. Die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen sind daher für die vorliegende Nutzenbewertung insgesamt ungeeignet.

Unabhängig davon, dass die vom pU vorgelegten Untersuchungen nicht die Fragestellung der Dossierbewertung adressieren, können sie auch nicht die Ergebnisse der TECOS-Studie betätigen oder falsifizieren. Denn die vom pU vorgelegten Auswertungen entsprechen nicht den Vergleichen innerhalb der TECOS-Studie (Anpassung der „Standardtherapie“ mit Sitagliptin vs. Placebo), untersuchen nicht die TECOS-Population (kardiovaskulär vorerkrankte Patientinnen und Patienten) und sind auch in Bezug auf die Behandlungsdauer nicht lang genug.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin plus Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen (Glimepirid, Glibenclamid) bzw. im Vergleich zu Glipizid jeweils in Kombination mit Metformin wie folgt bewertet:

#### ***Fragestellung B1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen***

In der Gesamtschau verbleibt wie bereits in der vorhergehenden Bewertung zu Sitagliptin ein positiver Effekt für nicht schwere Hypoglykämien.

Bezüglich der Mortalität sowie diabetischer Folgekomplikationen hat der pU keine relevanten neuen Daten vorgelegt. Wie bereits in der Dossierbewertung zu A16-44 angemerkt zeigt sich

für diese Endpunkte 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 zu diesen Endpunkten wie bereits in der Erst- und der Zweitbewertung weiterhin keine ausreichenden Daten vor.

Insgesamt ändert sich das Ergebnis der vorhergehenden Bewertung daher nicht: Für Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin gibt es einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, maximal beträchtlichen Zusatznutzen.

***Fragestellung B2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen***

Zusammenfassend verbleiben auf Endpunktebene in der Gesamtschau nur positive Effekte (Gesamtmortalität, nicht schwere Hypoglykämien sowie schwere Hypoglykämien).

Bezüglich mikro- und makrovaskulärer Folgekomplikationen hat der pU keine relevanten neuen Daten vorgelegt. Wie bereits in der Dossierbewertung zu A13-02 angemerkt zeigt sich für diese Endpunkte 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 liegen zu diesen Endpunkten wie bereits in der Erst- und der Zweitbewertung weiterhin keine ausreichenden Daten vor.

Aufgrund der zielwertgerichteten Therapie auf einen einheitlichen Zielwert im normnahen Bereich beschränken sich die Aussagen auf Patientinnen und Patienten, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird.

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

***Zusammenfassung***

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Sitagliptin in Kombination mit Metformin.

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

Fragestellung	Indikation	Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
B1	Sitagliptin plus Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin</b> oder</li> <li>▪ Empagliflozin plus Metformin oder</li> <li>▪ Liraglutid<sup>b</sup> plus Metformin</li> </ul>	Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen (Ausmaß nicht quantifizierbar, höchstens beträchtlich)
B2	Sitagliptin plus Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glipizid plus Metformin<sup>c</sup></li> </ul>	<i>Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung:</i> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen  <i>anderes Therapieziel:</i> Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Liraglutid in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [3]</p> <p>c: Gemäß Auftrag des G-BA wurden zusätzlich direkt vergleichende Studien von Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin bewertet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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