

IQWiG-Berichte – Nr. 187

**Addendum zum Auftrag A13-03
(Sitagliptin/Metformin)**

Addendum

Auftrag: A13-29
Version: 1.0
Stand: 29.08.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Addendum zum Auftrag A13-03 (Sitagliptin/Metformin)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

06.08.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-29

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Helmut Hörn
- Lars Beckmann
- Thomas Kaiser

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

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Fragestellung A1: Sitagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin	3
2.2 Fragestellung A2: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin	7
3 Literatur	13
Anhang A – Forest Plots der Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis, Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin	14
Anhang B – Forest Plots der Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis, Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Verteilung der Patienten nach Metformindosis in den Studien P803 und P024	2
Tabelle 2: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimperid plus Metformin.....	3
Tabelle 3: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimperid plus Metformin.....	6
Tabelle 4: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin.....	8

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin.....	14
Abbildung 2: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin.....	14
Abbildung 3: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) schwere Hypoglykämien – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin.....	15
Abbildung 4: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin.....	15
Abbildung 5: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin.....	16
Abbildung 6: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin	16
Abbildung 7: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin.....	17
Abbildung 8: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) Woche 0 bis 52 – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin	17
Abbildung 9: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) Woche 0 bis 104 – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin	18
Abbildung 10: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) schwere Hypoglykämien Woche 0 bis 52 – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin	18
Abbildung 11: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) schwere Hypoglykämien Woche 0 bis 104 – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin	19
Abbildung 12: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin	19
Abbildung 13: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HbA1c	glykosyliertes Hämoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OR	Odds Ratio
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
vs.	versus

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 06.08.2013 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A13-03 ([1], Fixkombination aus Sitagliptin und Metformin, im Folgenden „Sitagliptin/Metformin“) beauftragt.

In der ursprünglichen Nutzenbewertung konnten die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Studien P803 und P024 nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin herangezogen werden, da nicht ersichtlich war, wie viele Patienten die für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin zulassungskonforme Metformindosis von ≥ 1700 mg/Tag erhalten hatten, und der pU nicht nachgewiesen hatte, dass die Ergebnisse der Studien von der verwendeten Metformindosis unabhängig sind. Im Bewertungsbericht wurde jedoch angemerkt: „Im Falle des Nachweises, dass die Ergebnisse der beiden Studien nicht von der Metformindosis abhängen, könnten daher die in der Dossierbewertung A13-02 genannten Ergebnisse auch für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin herangezogen werden.“

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Sitagliptin/Metformin hat der pU weitere Daten an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Dabei handelt es sich um Auswertungen der Daten getrennt nach der Metformin Exposition:

- Patienten, deren Metformindosis < 1700 mg/Tag betrug,
- Patienten, welche die zulassungskonforme Metformindosis ≥ 1700 mg/Tag bekamen.

Diese Daten wurden für die beiden Studien P803 (Vergleich Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin) und P024 (Vergleich Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin) vorgelegt.

Der Auftrag des G-BA zur Bewertung des Zusatznutzens der Fixkombination aus Sitagliptin und Metformin lautet: „Bewertung der im Stellungnahmeverfahren eingereichten Unterlagen, insbesondere im Hinblick auf die Studienpopulation mit der Minimaldosierung von 1700 mg Metformin.“

In Kapitel 2 werden die nachgereichten Unterlagen auftragsgemäß dargestellt und bewertet, wobei die gleichen Endpunkte berücksichtigt werden wie für die Bewertung der freien Kombination aus Sitagliptin und Metformin [2].

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Die Verteilung der Patienten nach Metformindosis in den beiden Studien P803 und P024 ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Verteilung der Patienten nach Metformindosis in den Studien P803 und P024

	Studie P803		Studie P024	
	Sitagliptin/ Metformin N ^a = 516	Glimepirid plus Metformin N ^a = 518	Sitagliptin/ Metformin N ^a = 588	Glipizid plus Metformin N ^a = 584
Metformindosis	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
< 1700 mg/Tag	185 (35,9)	178 (34,4)	158 (26,9)	157 (26,9)
≥ 1700 mg/Tag	324 (62,8)	333 (64,3)	429 (73,0)	427 (73,1)
k. A.	7 (1,4)	7 (1,4)	1 (0,2)	0 (0,0)

a: Alle randomisierten Patienten gemäß dem zugewiesenen Behandlungsarm.
k. A.: keine Angabe(n); N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten in der Dosiskategorie.

Die Mehrheit der Patienten erhielt in den beiden Studien die zulassungskonforme Metformindosis ≥ 1700 mg/Tag (64 % der Patienten in der Studie P803 und 73 % der Patienten in der Studie P024). Aufgrund der geringen Zahl der Patienten ohne Angaben zur Metformindosis werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis im Folgenden nur für die Patienten dargestellt, für die Angaben zur Metformindosis vorliegen. Der pU hat keine Patientencharakteristika für die Patienten mit der zulassungskonformen Metformindosis von ≥ 1700 mg/Tag vorgelegt.

Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis zum Vergleich von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin (als Operationalisierung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, Fragestellung A1 der Bewertung A13-03) sind in Abschnitt 2.1 dargestellt. Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis zum zusätzlich vom G-BA beauftragten Vergleich (Sitagliptin/Metformin versus Glipizid plus Metformin, Fragestellung A2 der Bewertung A13-03) sind in Abschnitt 2.2 dargestellt. Dargestellt sind jeweils die Ergebnisse für die Gesamtpopulation aus dem Bewertungsbericht für die freie Kombination aus Sitagliptin plus Metformin [2] und – soweit vom pU geliefert – die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis. Die Daten aus der Nachlieferung des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Tabellen enthalten ergänzend Ergebnisse zur Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE) und zur Änderung des Körpergewichts.

Das Odds Ratio (OR) bietet bei geringen Ereigniszahlen eine gute Approximation des relativen Risikos. Daher wurde bei Ereignisraten von ≤ 1 % (in mindestens einer Zelle) das Peto-OR statt des relativen Risikos als Effektmaß berechnet und zur Bewertung verwendet.

2.1 Fragestellung A1: Sitagliptin/Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin

Tabelle 2 und Tabelle 3 stellen Ergebnisse für den Vergleich von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin dar. Die Forest Plots der Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis finden sich in Anhang A.

Tabelle 2: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich:
Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Population	Sitagliptin/ Metformin		Glimepirid plus Metformin		Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin RR / Peto-OR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	
P803					
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Gesamtpopulation	516	0 (0)	518	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,85]; p > 0,999
< 1700 mg/Tag	185	0 (0)	178	1 (0,7)	0,13 [0,00; 6,56]
≥ 1700 mg/Tag	324	0 (0)	333	0 (0)	n. b.
					Interaktion ^d
					n. b.
Morbidität					
Kardiale Morbidität ^e					
Gesamtpopulation	516	2 (0,4)	518	2 (0,4)	1,00 [0,14; 7,15]; p > 0,999 ^f
< 1700 mg/Tag		k.A.		k.A.	—
≥ 1700 mg/Tag		k.A.		k.A.	—
Zerebrale Morbidität ^g					
Gesamtpopulation	516	1 (0,2)	518	2 (0,4)	0,51 [0,05; 4,96]; p = 0,584 ^f
< 1700 mg/Tag		k.A.		k.A.	—
≥ 1700 mg/Tag		k.A.		k.A.	—
Nebenwirkungen					
Hypoglykämien					
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)					
Gesamtpopulation	516	3 (0,6)	518	33 (6,4)	0,18 [0,09; 0,35]; p < 0,001 ^f
< 1700 mg/Tag	185	0 (0)	178	10 (5,6)	0,12 [0,04; 0,43]
≥ 1700 mg/Tag	324	3 (0,9)	333	22 (6,6)	0,21 [0,10; 0,47]
					Interaktion ^d
					p = 0,476

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich:
Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Population	Sitagliptin/ Metformin		Glimepirid plus Metformin		Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin RR / Peto-OR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Schwere Hypoglykämien					
Gesamtpopulation	516	1 (0,2)	518	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,62]; p = 0,624 ^f
< 1700 mg/Tag	185	0 (0)	178	0 (0)	n. b.
≥ 1700 mg/Tag	324	1 (0,3)	333	3 (0,9)	0,38 [0,05; 2,68]
			Interaktion ^d		n. b.
HbA1c-Veränderung	Für Patienten mit einer Metformindosis ≥ 1700 mg/Tag lagen weder Angaben zum HbA1c-Verlauf noch zur Differenz zwischen Studienbeginn und -ende vor.				
Pankreatitis					
Gesamtpopulation	516	1 (0,2)	518	0 (0)	7,42 [0,15; 373,83]; p = 0,499 ^f
< 1700 mg/Tag		k.A.		k.A.	—
≥ 1700 mg/Tag		k.A.		k.A.	—
Nierenfunktionsstörung ^h					
Gesamtpopulation	516	0 (0)	518	0 (0)	n. b.
< 1700 mg/Tag		k.A.		k.A.	—
≥ 1700 mg/Tag		k.A.		k.A.	—
Gesamtrate UE ⁱ					
Gesamtpopulation	516	244 (47,3)	518	291 (56,2)	n. b.
< 1700 mg/Tag	185	87 (47,0)	178	95 (53,4)	n. b.
≥ 1700 mg/Tag	324	152 (46,9)	333	193 (58,0)	n. b.
			Interaktion ^d		n. b.
Gesamtrate SUE ⁱ					
Gesamtpopulation	516	16 (3,1)	518	11 (2,1)	1,46 [0,68; 3,12]; p = 0,338 ^f
< 1700 mg/Tag	185	5 (2,7)	178	3 (1,7)	1,60 [0,39; 6,61]
≥ 1700 mg/Tag	324	11 (3,4)	333	8 (2,4)	1,41 [0,58; 3,47]
			Interaktion ^d		p = 0,883
Therapieabbrüche wegen UE ⁱ					
Gesamtpopulation	516	10 (1,9)	518	2 (0,4)	3,86 [1,24; 12,05]; 0,020
< 1700 mg/Tag	185	3 (1,6)	178	0 (0)	7,19 [0,74; 69,61]
≥ 1700 mg/Tag	324	6 (1,9)	333	2 (0,6)	2,83 [0,70; 11,38]
			Interaktion ^d		p = 0,492

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Ergebnisse (dichotome Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich:
Sitagliptin/Metformin vs. Glimperid plus Metformin (Fortsetzung)

a: Alle randomisierten Patienten gemäß dem zugewiesenen Behandlungsarm, bzw. Anzahl Patienten, deren Metformindosis ≥ 1700 mg/Tag war.
b: Angabe des Peto-OR bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.
c: Exakter Fisher-Test.
d: Eigene Berechnung, Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird. Fehlende Beobachtungen wurden nicht berücksichtigt.
e: Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzerkrankungen“, ohne Todesfälle.
f: Eigene Berechnung.
g: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, ohne Todesfälle.
h: Schwerwiegende renale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“, ohne Todesfälle.
i: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst, wobei weder bei den SUE noch bei den Therapieabbrüchen aufgrund UE Hypoglykämien auftraten.
HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin A1c; k. A.: keine Angabe(n); KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse gemäß MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 3: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Studie	Sitagliptin/Metformin			Glimepirid plus Metformin			Sitagliptin/ Metformin vs. Glimepirid plus Metformin
Endpunktkategorie							
Endpunkt							
Population							
P803							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
EQ-5D (VAS)							
	N ^a	Änderung Studien- ende MW (SD)		N ^a	Änderung Studien- ende MW (SD)		Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert ^c
< 1700 mg/Tag	173	2,1 (8,1)		167	4,3 (7,9)		-0,27 ^d [-0,49; -0,06] p = 0,011
≥ 1700 mg/Tag	309	2,0 (7,9)		320	1,6 (8,1)		0,05 [-0,11; 0,21] p = 0,531
					Interaktion		p = 0,016
Ergänzender Endpunkt Körpergewicht							
Körpergewicht							
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	Hedges' g [95 %-KI]; p-Wert ^c
Veränderung Körpergewicht zu Woche 30							
Gesamtpopulation	465	80,6 (15,2)	-0,8 (3,0)	461	82,2 (16,8)	1,2 (2,8)	-2,0 [-2,3; -1,6]; p < 0,001
< 1700 mg/Tag	165	k. A.	-0,8 (2,4)	161	k. A.	0,9 (2,8)	n. b.
≥ 1700 mg/Tag	294	k. A.	-0,8 (3,2)	294	k. A.	1,3 (2,8)	n. b.
<p>a: Falls nicht anders angegeben LOCF-Auswertung der ITT Population. Umfasst alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline und mindestens ein weiterer Messwert vorliegen, bzw. davon die Anzahl Patienten, deren Metformindosis ≥ 1700 mg/Tag war.</p> <p>b: Adjustiert für Land und Baselinewert.</p> <p>c: Cochran-Mantel-Haenszel Test.</p> <p>d: Negative Werte bedeuten Nachteil für Sitagliptin/Metformin.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angabe(n); KI: Konfidenzintervall; LOCF: last observation carried forward; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala</p>							

Die Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis zeigen für die Endpunkte Gesamtmortalität, Gesamtrate SUE und Therapieabbrüche wegen UE weder Hinweise noch Belege für eine Interaktion ($p \geq 0,2$). Darüber hinaus zeigen die Effektschätzer der Subgruppen in die gleiche Richtung und sind in der Patientengruppe mit Metformindosis ≥ 1700 mg/Tag und in der Gesamtpopulation jeweils ähnlich stark ausgeprägt. Für die Endpunkte Gesamtmortalität und Gesamtrate SUE kann wegen der wenigen Ereignisse eine Effektmodifikation nicht abschließend beurteilt werden kann.

Die Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für das Merkmal Metformindosis zeigen einen Beleg für eine Interaktion ($p = 0,016$). Hieraus ergeben sich jedoch keine unterschiedlichen Aussagen für Patienten mit einer Metformindosis ≥ 1700 mg/Tag gegenüber solchen mit einer Metformindosis < 1700 mg/Tag. In der Patientengruppe mit einer Metformindosis ≥ 1700 mg/Tag ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant. In der Patientengruppe mit einer Metformindosis < 1700 mg/Tag ist das Ergebnis zwar statistisch signifikant zu Ungunsten von Sitagliptin, jedoch liegt das obere Ende des 95 % Konfidenzintervalls der standardisierten Mittelwertdifferenz mit $-0,06$ über der Irrelevanzschwelle von $-0,2$ [3].

Für die Endpunkte kardiale Morbidität, zerebrale Morbidität, Nierenfunktionsstörungen und Pankreatitis hat der pU keine Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis geliefert. Da in der Gesamtpopulation jeweils höchstens 2 Patienten pro Behandlungsarm ein Ereignis hatten, ließe sich allerdings für diese Endpunkte auch keine Effektmodifikation beurteilen.

Für die Endpunkte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) und schwere Hypoglykämien zeigten sich weder Hinweise noch Belege für eine Interaktion ($p \geq 0,2$). Zwar wurden vom pU weder Daten zu den Verläufen der glykosylierten Hämoglobin-A1c-Werte (HbA1c-Werte) noch die HbA1c-Werte zu Studienbeginn und Studienende in den Teilpopulationen vorgelegt. Da sich bei den übrigen Endpunkten jedoch keine relevanten Unterschiede zwischen Teilpopulationen und Gesamtpopulation zeigten, stellt dies die Interpretation der Ergebnisse zu Hypoglykämien in den Teilpopulationen nicht grundsätzlich in Frage.

Zusammenfassung

Für die meisten Endpunkte kann davon ausgegangen werden kann, dass keine Effektmodifikation durch die Metformindosis vorliegt oder diese für die Bewertung nicht relevant ist. Insgesamt erscheint es aufgrund der vorliegenden Daten möglich, die in der Dossierbewertung A13-02 dargestellten Analysen der Gesamtpopulation der Studie P803 auch für die Beurteilung der Fixkombination Sitagliptin/Metformin vs. Glimperid plus Metformin heranzuziehen.

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

Die Ergebnisse für den Vergleich von Sitagliptin/Metformin gegenüber Glipizid plus Metformin sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Forest Plots der Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis finden sich in Anhang B.

Tabelle 4: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Population	Sitagliptin/Metformin		Glipizid plus Metformin		Sitagliptin/ Metformin vs. Glipizid plus Metformin RR / Peto-OR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	
P024^d					
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Gesamtpopulation	588	1 (0,2)	584	8 (1,4)	0,21 [0,06; 0,77]; p = 0,021
< 1700 mg/Tag	158	1 (0,6)	157	1 (0,6)	0,99 [0,06; 15,96]
≥ 1700 mg/Tag	429	0 (0)	427	7 (1,6)	0,13 [0,03; 0,59]
				Interaktion ^e	p = 0,210
Morbidität					
Kardiale Morbidität ^f					
Gesamtpopulation	588	15 (2,6)	584	11 (1,9)	1,35 [0,63; 2,92]; p = 0,553 ^g
< 1700 mg/Tag		k. A.		k. A.	—
≥ 1700 mg/Tag		k. A.		k. A.	—
Zerebrale Morbidität ^h					
Gesamtpopulation	588	2 (0,3)	584	8 (1,4)	0,30 [0,09; 1,03]; p = 0,064 ^g
< 1700 mg/Tag		k. A.		k. A.	—
≥ 1700 mg/Tag		k. A.		k. A.	—
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				Nicht erhoben	
Nebenwirkungen					
Symptomatische Hypoklykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) Woche 0 bis 52					
Gesamtpopulation	588	4 (0,7)	584	44 (7,5)	0,17 [0,10; 0,31]; p < 0,001
< 1700 mg/Tag	158	0 (0)	157	14 (8,9)	0,12 [0,04; 0,36]
≥ 1700 mg/Tag	429	4 (0,9)	427	30 (7,0)	0,20 [0,10; 0,40]
				Interaktion ^e	p = 0,443
Symptomatische Hypoklykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) Woche 0 bis 104					
Gesamtpopulation	588	5 (0,9)	584	48 (8,2)	0,18 [0,10; 0,32]; < 0,001
< 1700 mg/Tag	158	0 (0)	157	14 (8,9)	0,12 [0,04; 0,36]
≥ 1700 mg/Tag	429	5 (1,2)	427	34 (8,0)	0,21 [0,11; 0,40]
				Interaktion ^e	p = 0,404

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Population	Sitagliptin/Metformin		Glipizid plus Metformin		Sitagliptin/ Metformin vs. Glipizid plus Metformin RR / Peto-OR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	
Schwere Hypoglykämien Woche 0 bis 52					
Gesamtpopulation	588	1 (0,2)	584	7 (1,2)	0,22 [0,05; 0,88]; p = 0,038 ^g
< 1700 mg/Tag	158	0 (0)	157	3 (1,9)	0,13 [0,01; 1,29]
≥ 1700 mg/Tag	429	1 (0,2)	427	4 (0,9)	0,30 [0,05; 1,73]
			Interaktion ^e		p = 0,581
Schwere Hypoglykämien Woche 0 bis 104					
Gesamtpopulation	588	1 (0,2)	584	9 (1,5)	0,20 [0,06; 0,69]; p = 0,011 ^g
< 1700 mg/Tag	158	0 (0)	157	3 (1,9)	0,13 [0,01; 1,29]
≥ 1700 mg/Tag	429	1 (0,2)	427	6 (1,4)	0,24 [0,05; 1,04]
			Interaktion ^e		p = 0,678
HbA1c-Veränderung	Für Patienten mit einer Metformindosis ≥ 1700 mg/Tag lagen weder Angaben zum HbA1c-Verlauf noch zur Differenz zwischen Studienbeginn und -ende vor.				
Pankreatitis					
Gesamtpopulation	588	2 ^k (0,3 ^g)	584	0 (0)	7,35 [0,46; 117,67]; p = 0,500 ^g
< 1700 mg/Tag		k. A.		k. A.	—
≥ 1700 mg/Tag		k. A.		k. A.	—
Nierenfunktionsstörung ⁱ					
Gesamtpopulation	588	4 (0,7)	584	4 (0,7)	0,99 [0,25; 3,99]; p > 0,999 ^g
< 1700 mg/Tag		k. A.		k. A.	—
≥ 1700 mg/Tag		k. A.		k. A.	—
Gesamtrate UE ^l					
Gesamtpopulation	588	452 (76,9)	584	480 (82,2)	n. b.
< 1700 mg/Tag	158	126 (79,7) ^j	157	136 (86,6) ^j	n. b.
≥ 1700 mg/Tag	429	334 (77,9) ^j	427	348 (81,5) ^j	n. b.
Gesamtrate SUE ^{l,m}					
Gesamtpopulation	588	64 (10,9)	584	73 (12,5)	0,87 [0,64; 1,19]; p = 0,414 ^g
< 1700 mg/Tag	158	16 (10,1)	157	16 (10,2)	0,99 [0,52; 1,92]
≥ 1700 mg/Tag	429	48 (11,2)	427	57 (13,3)	0,84 [0,58; 1,20]
			Interaktion ^e		p = 0,656

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin (Fortsetzung)

Studie Endpunkt- kategorie Endpunkt Population	Sitagliptin/Metformin		Glipizid plus Metformin			Sitagliptin/ Metformin vs. Glipizid plus Metformin	
	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)	N ^a	Patienten mit Ereignissen n (%)		RR / Peto-OR ^b [95 %-KI]; p-Wert ^c	
Therapieabbrüche wegen UE ^m							
Gesamtpopulation	588	23 (3,9)	584	29 (5,0)		0,79 [0,46; 1,35]; p = 0,398 ^g	
< 1700 mg/Tag	158	6 (3,8) ^j	157	10 (6,4) ^j		0,60 [0,22; 1,60]	
≥ 1700 mg/Tag	429	25 (5,8) ^j	427	25 (5,6) ^j	Interaktion ^e	1,00 [0,58; 1,70] p = 0,372	
	N ⁿ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ⁿ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	ΔLSM ^o [95 %-KI]; p-Wert
Ergänzender Endpunkt							
Körpergewicht Woche 52							
Gesamtpopulation	547 ^p	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.
< 1700 mg/Tag		k. A.	k. A.		k. A.	k. A.	—
≥ 1700 mg/Tag		k. A.	k. A.		k. A.	k. A.	—
Körpergewicht Woche 104							
Gesamtpopulation		Im Bewertungsbericht A13-02 nicht dargestellt ^q					
< 1700 mg/Tag		Im Addendum nicht dargestellt ^q					
≥ 1700 mg/Tag		Im Addendum nicht dargestellt ^q					
<p>a: Alle Patienten wie behandelt, bzw. davon die Anzahl Patienten, deren Metformindosis ≥ 1700 mg/Tag war.</p> <p>b: Angabe des Peto-OR bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle</p> <p>c: exakter Fisher-Test</p> <p>d: Falls nicht anders angegeben, werden die Ergebnisse nach 104 Wochen dargestellt</p> <p>e: Eigene Berechnung, Meta-Analyse mit zufälligen Effekten nach DerSimonian-Laird. Fehlende Beobachtungen wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>f: Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzkrankungen“, ohne Todesfälle</p> <p>g: Eigene Berechnung</p> <p>h: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, ohne Todesfälle</p> <p>i: Schwerwiegende renale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“, ohne Todesfälle</p> <p>j: Die Summe der Patienten mit einem UE bzw. mit Therapieabbruch wegen UE in den Subgruppen (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) ist größer als die jeweilige Anzahl der Patienten mit einem UE bzw. mit Therapieabbruch wegen UE in der Gesamtpopulation.</p> <p>k: Im Dossier wird von 2 Ereignissen gesprochen. Im Studienbericht werden ein Patient mit Pankreatitis und ein Patient mit chronischer Pankreatitis aufgeführt. Es lässt sich aus diesen Angaben nicht nachvollziehen, ob es sich um 2 verschiedene Patienten handelt.</p>							

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Kombination Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin (Fortsetzung)

l: 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.

m: nicht tödliche SUE.

n: Falls nicht anders angegeben LOCF-Auswertung der ITT Population. Umfasst alle Patienten entsprechend ihrer Randomisierung, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und für die ein Baseline und mindestens ein weiterer Messwert vorliegen, bzw. davon Anzahl Patienten, deren Metformindosis ≥ 1700 mg/Tag war.

o: adjustiert für Vorbehandlung und Baselinewerte

p: Änderung Studienende sowie Differenz der Änderung zum Studienende wurden mittels einer ANCOVA geschätzt. Fehlende Werte wurden mittels LOCF ergänzt.

q: 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.

ANCOVA: Kovarianzanalyse; Δ LSM: Differenz bestimmt nach der Methode der kleinsten Quadrate; HbA1c: glykosyliertes Hämoglobin A1c; ITT: Intention-To-Treat; k. A.: keine Angabe(n); KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SOC: Systemorganklasse gemäß MedDRA; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Die Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis zeigen für die Endpunkte Gesamtmortalität, Gesamtrate SUE und Therapieabbrüche wegen UE weder Hinweise noch Belege für eine Interaktion ($p \geq 0,2$). Darüber hinaus zeigen die Effektschätzer der Subgruppen in die gleiche Richtung und sind in der Patientengruppe mit Metformindosis ≥ 1700 mg/Tag und in der Gesamtpopulation jeweils ähnlich stark ausgeprägt.

Für die Endpunkte kardiale Morbidität, zerebrale Morbidität, Nierenfunktionsstörungen und Pankreatitis hat der pU keine Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis geliefert. Da in der Gesamtpopulation nur wenige Ereignisse auftraten, ließe sich für die Endpunkte Nierenfunktionsstörungen und Pankreatitis keine Effektmodifikation beurteilen. Für die kardiale und zerebrale Morbidität bleibt unklar, ob eine Effektmodifikation vorliegt, allerdings führten diese Endpunkte auch für die Gesamtpopulation nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sitagliptin, da das Ergebnis in der Gesamtpopulation nicht statistisch signifikant war.

Für die Endpunkte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) und schwere Hypoglykämien zeigten sich weder Hinweise noch Belege für eine Interaktion ($p \geq 0,2$). Zwar wurden vom pU weder Daten zu den Verläufen der HbA1c-Werte noch die HbA1c-Werte zu Studienbeginn und Studienende in den Teilpopulationen vorgelegt. Da sich bei den übrigen Endpunkten jedoch keine relevanten Unterschiede zwischen Teilpopulationen und Gesamtpopulation zeigten, stellt dies die Interpretation der Ergebnisse zu Hypoglykämien in den Teilpopulationen nicht grundsätzlich in Frage.

Zusammenfassung

Für die meisten Endpunkte kann davon ausgegangen werden, dass keine Effektmodifikation durch die Metformindosis vorliegt oder diese für die Bewertung nicht relevant ist. Insgesamt erscheint es aufgrund der vorliegenden Daten möglich, die in der Dossierbewertung A13-02 dargestellten Analysen der Gesamtpopulation der Studie P024 auch für die Beurteilung der Fixkombination Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin heranzuziehen.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-03 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 28.08.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 176). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-03_Sitagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Sitagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-02 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 28.08.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 175). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.0 [online]. 23.09.2011 [Zugriff: 28.08.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.

Anhang A – Forest Plots der Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis, Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

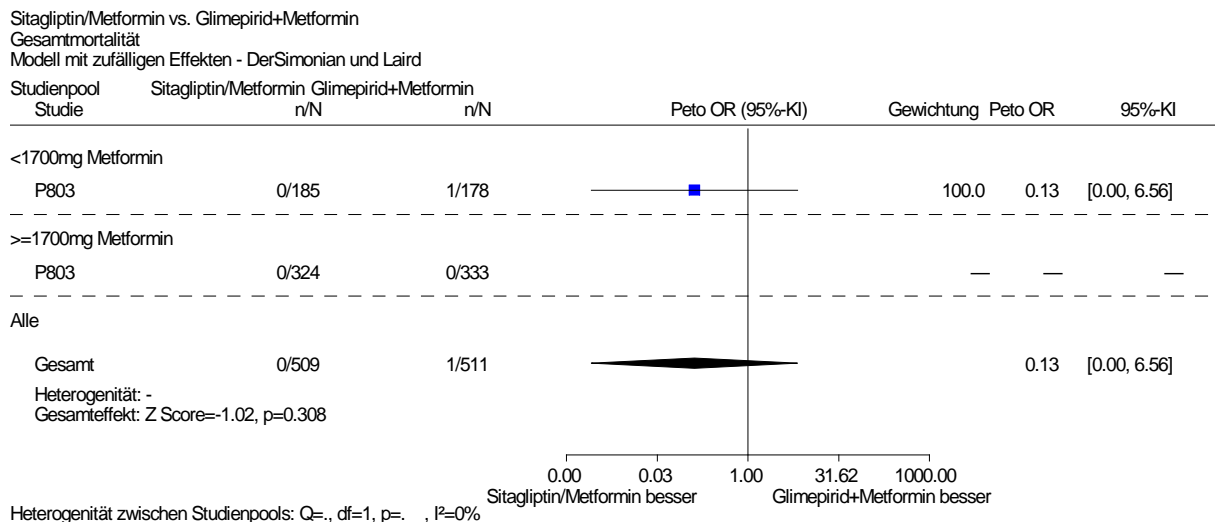


Abbildung 1: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

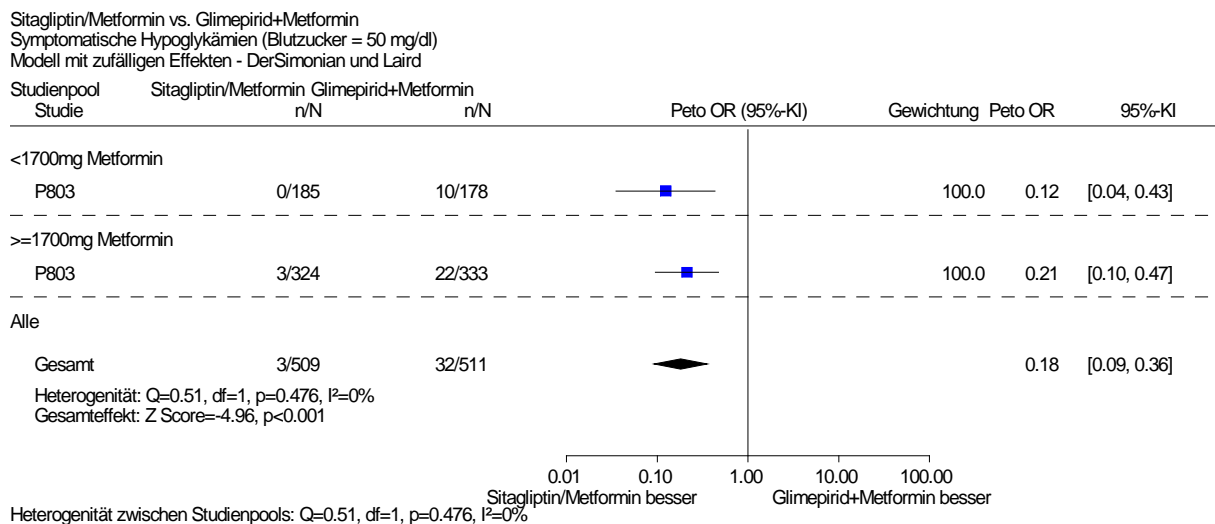


Abbildung 2: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid+Metformin
Schwere hypoglykämische Ereignisse
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

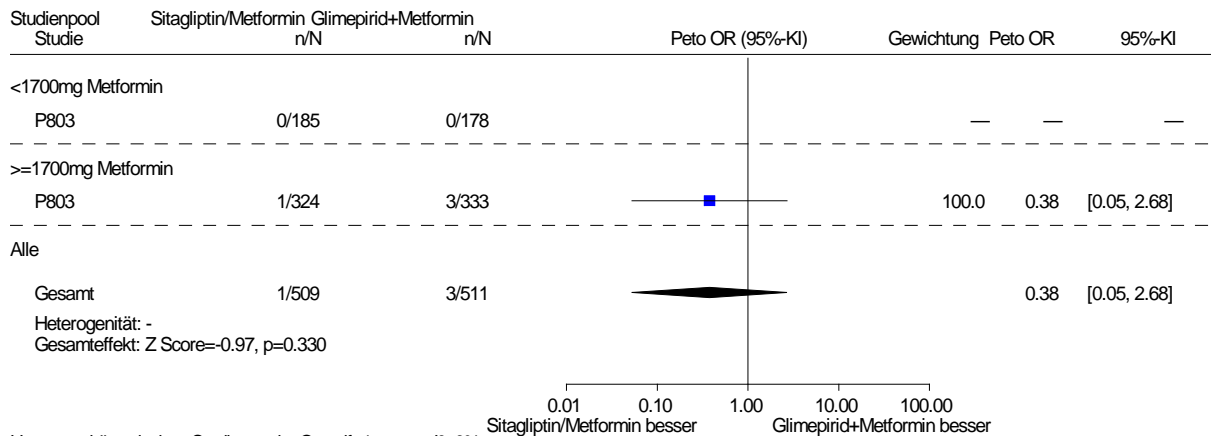


Abbildung 3: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. \geq 1700 mg/Tag) schwere Hypoglykämien – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid+Metformin
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

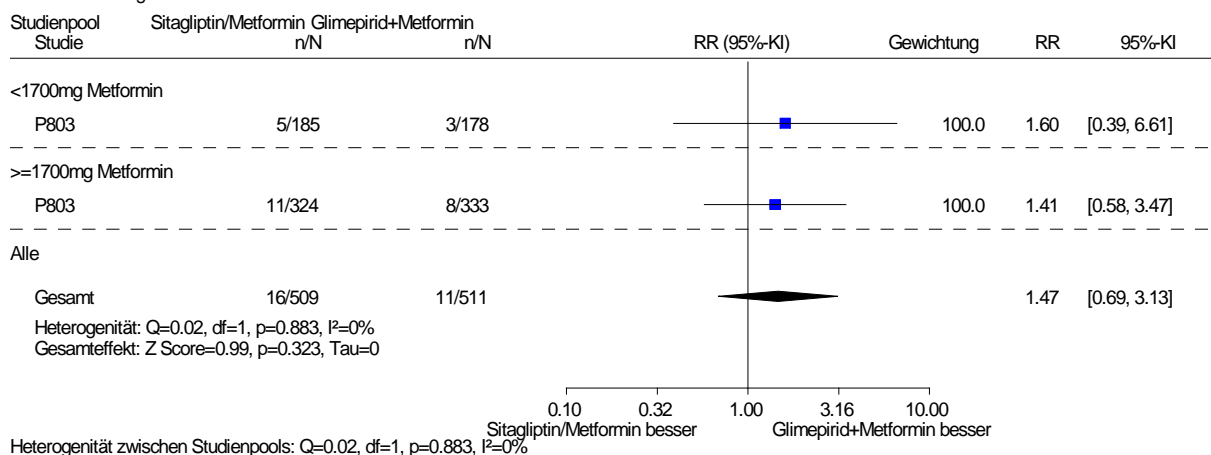


Abbildung 4: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. \geq 1700 mg/Tag) Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid+Metformin
Therapieabbrüche wg unerwünschter Ereignisse
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

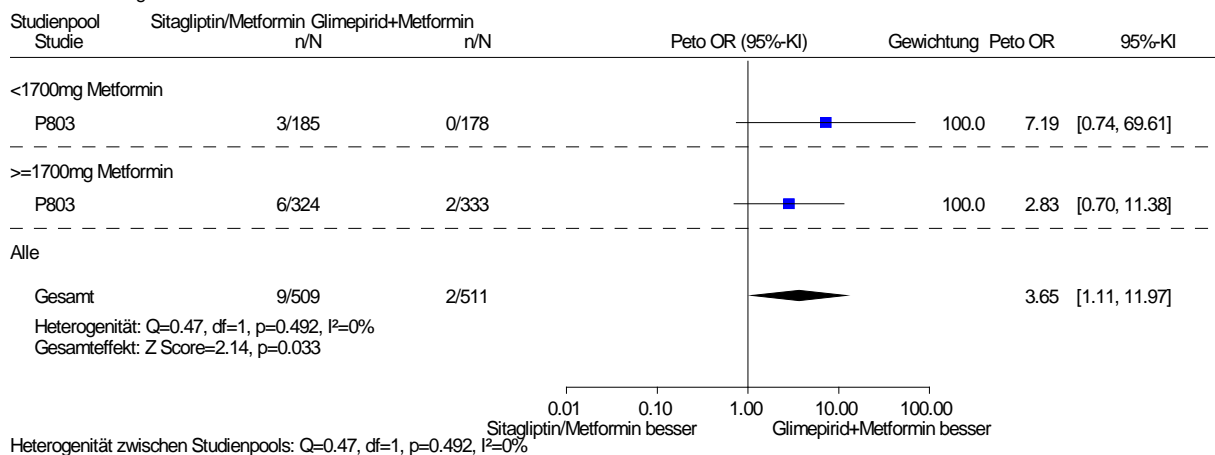


Abbildung 5: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid+Metformin
Gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ5D
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

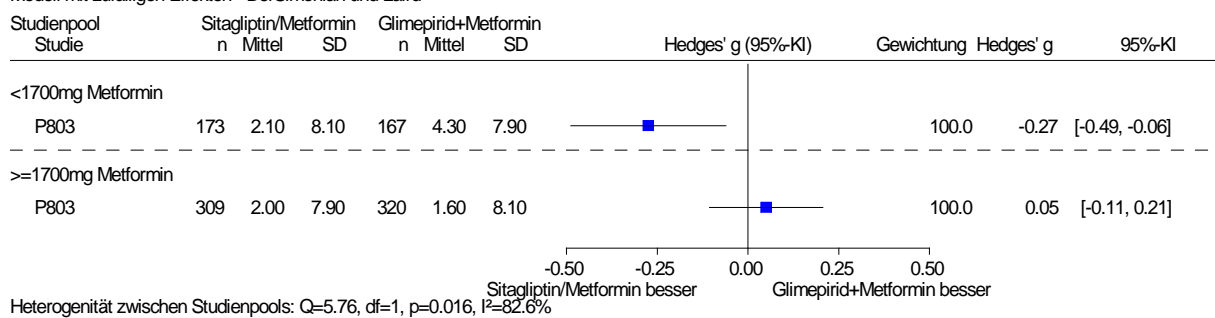


Abbildung 6: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glimepirid plus Metformin

Anhang B – Forest Plots der Subgruppenanalysen für das Merkmal Metformindosis, Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin

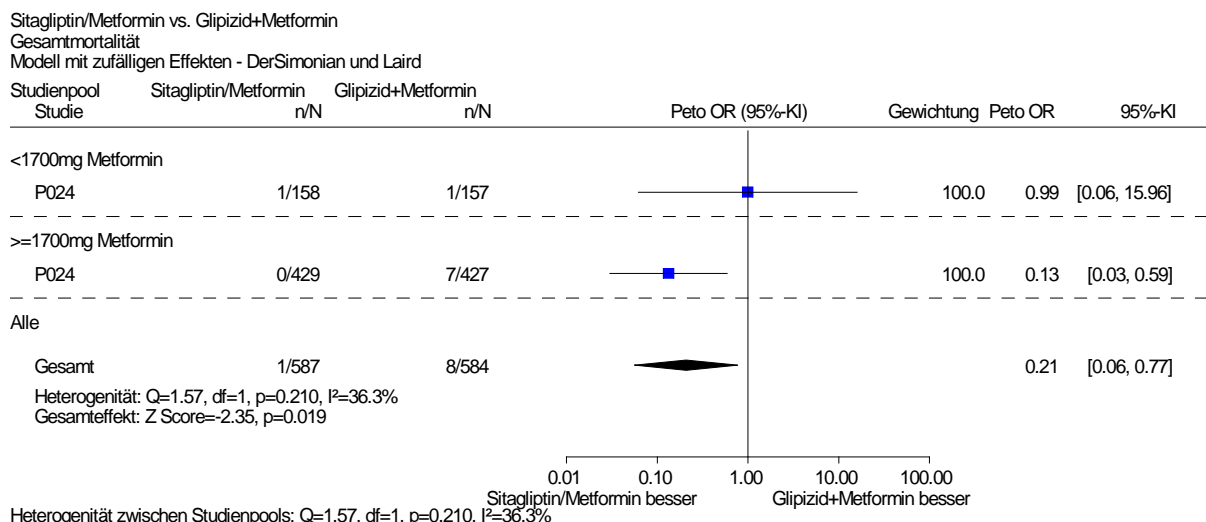


Abbildung 7: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. \geq 1700 mg/Tag) Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin

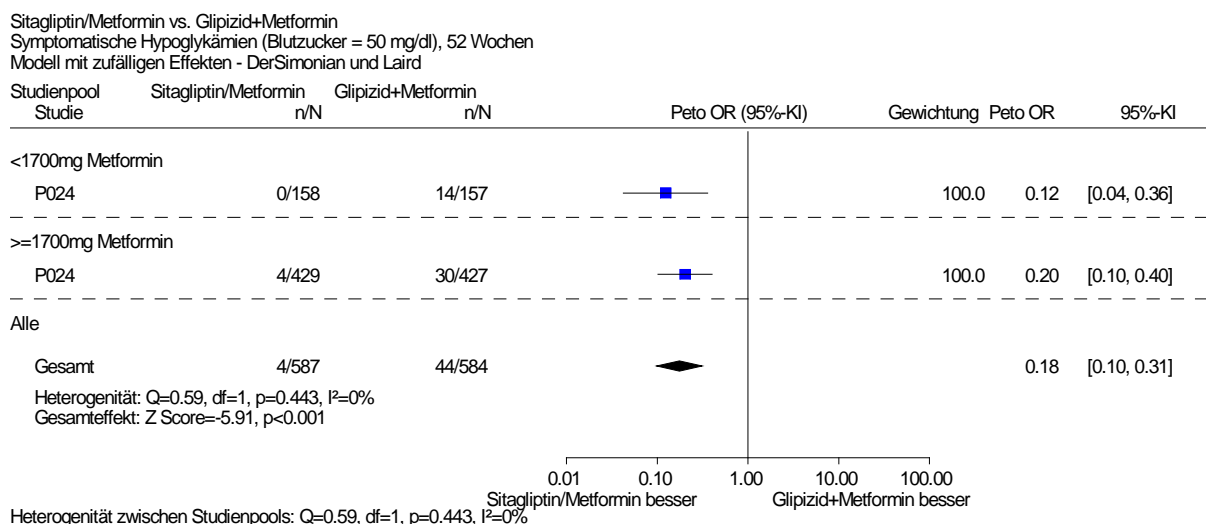


Abbildung 8: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. \geq 1700 mg/Tag) bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl) Woche 0 bis 52 – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid+Metformin
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker = 50 mg/dl), 104 Wochen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

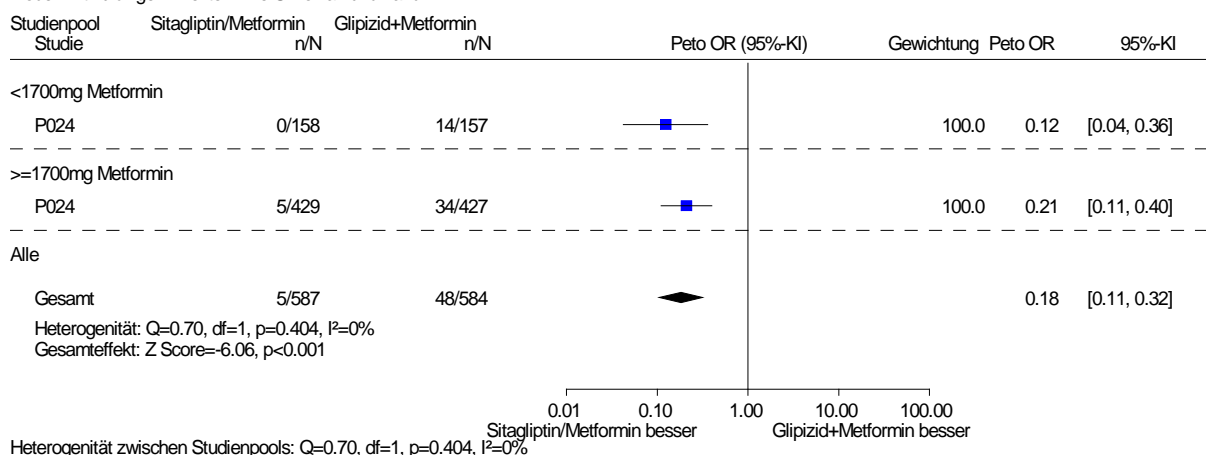


Abbildung 9: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) bestätigte Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) Woche 0 bis 104 – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid+Metformin
Schwere hypoglykämische Ereignisse, 52 Wochen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

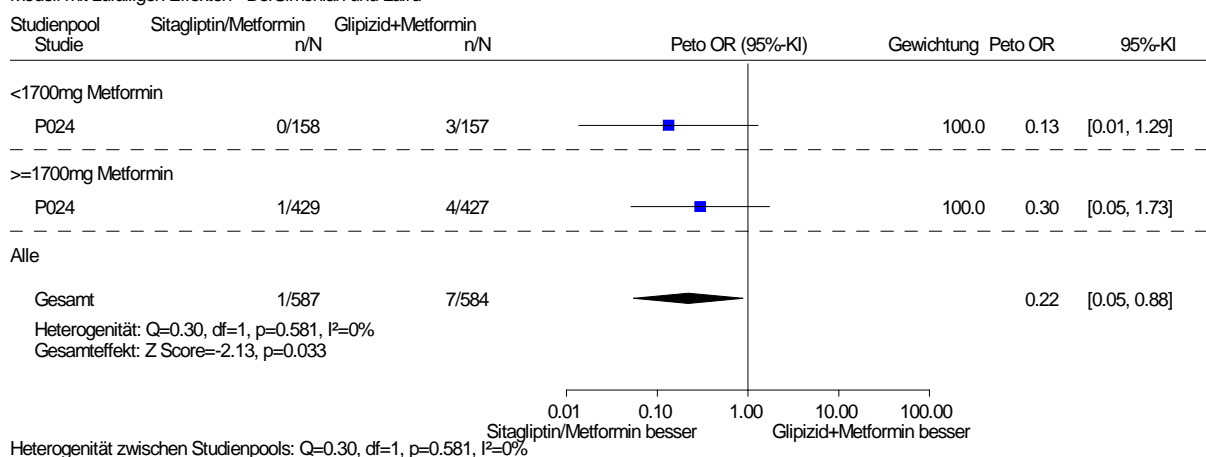


Abbildung 10: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) schwere Hypoglykämien Woche 0 bis 52 – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid+Metformin
Schwere hypoglykämische Ereignisse, 104 Wochen
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

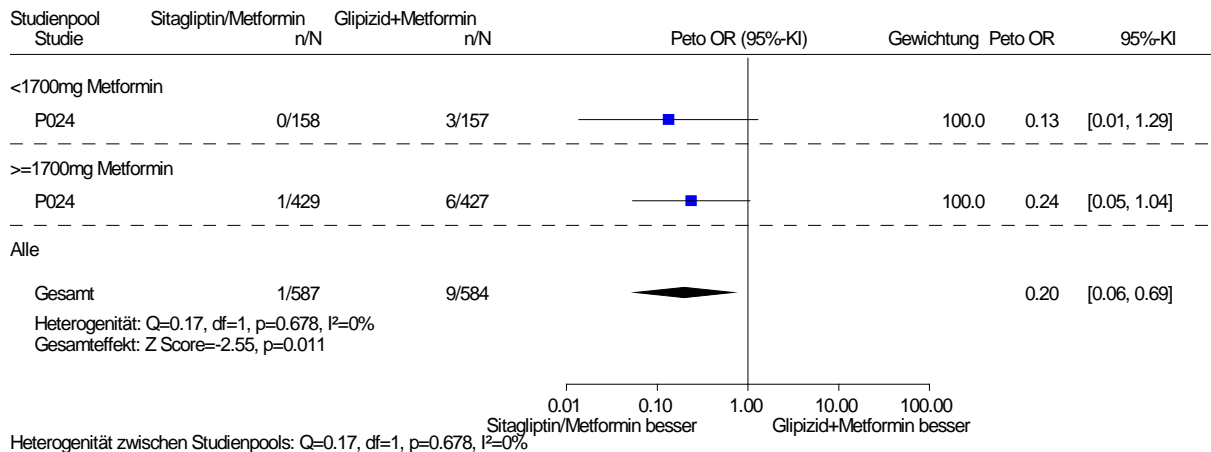


Abbildung 11: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) schwere Hypoglykämien Woche 0 bis 104 – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid+Metformin
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

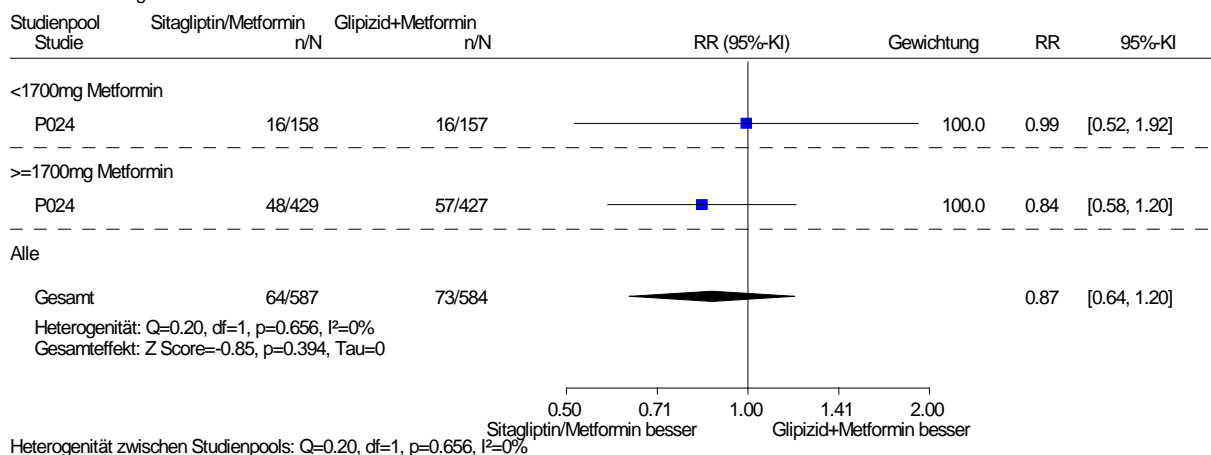


Abbildung 12: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag) Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse – RCT, direkter Vergleich: Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin

Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid+Metformin
Therapieabbrüche wg unerwünschter Ereignisse
Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

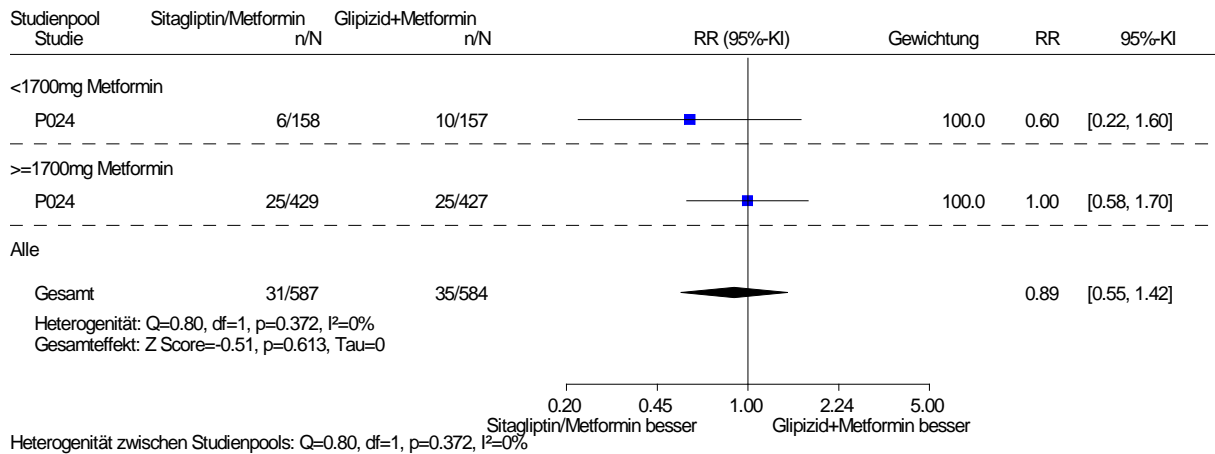


Abbildung 13: Subgruppenanalyse (Metformindosis < 1700 mg/Tag vs. ≥ 1700 mg/Tag)
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse – RCT, direkter Vergleich:
Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid plus Metformin