

# Beschluss



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **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 (Neubewertung nach Fristablauf)**

Vom 22. März 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 22. März 2019 (BAnz AT 16.04.2019 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden die Angaben zu dem Wirkstoff „Sitagliptin“ in der Fassung des Beschlusses vom 15. Dezember 2016 (BAnz AT 30.12.2016 B4) wie folgt geändert:**

Nutzenbewertungsverfahren/Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.  
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

1. In Nummer 1 wird die Angabe in Buchstabe b durch folgende Angabe ersetzt:

„b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
- Metformin + Empagliflozin *oder*
- Metformin + Liraglutid<sup>3</sup>

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, hier Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.“

2. In Nummer 1 „Zu b) In Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken.“ werden die Angaben sowie die Tabelle durch folgende Angaben und Tabelle ersetzt:

„Zu b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

**Studienergebnisse nach Endpunkten zum Vergleich des Therapieregimes Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin (HARMONY 3<sup>4</sup> und P803<sup>5</sup>) sowie zum Vergleich des Therapieregimes Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin (Studie P024<sup>6</sup>):**

<sup>3</sup> Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

<sup>4</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus Auftrag A16-44 des IQWiG vom 30. September 2016.

<sup>5</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus Auftrag A13-03 des IQWiG vom 27. Juni 2013.

<sup>6</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus Auftrag A13-03 und A16-44 des IQWiG (s. o.).

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität					
Studie					
HARMONY 3	302	2 (0,7)	307	6 (2,0)	0,37 [0,09; 1,49] 0,212 <sup>c</sup>
P803	516	0 (0)	518	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,85] > 0,999 <sup>d</sup>
P024	588	1 (0,2)	584	7 (1,2)	0,14 [0,02; 1,15] 0,033 <sup>c</sup> AD 1,0 %
<b>Morbidität</b>					
Kardiale Morbidität <sup>e</sup>					
Studie					
HARMONY 3	302	5 (1,7)	307	5 (1,6)	1,02 [0,30; 3,48]; > 0,999
P803	516	2 (0,4)	518	2 (0,4)	1,00 [0,14; 7,15] > 0,999
P024	588	15 (2,6)	584	11 (1,9)	1,35 [0,63; 2,92] 0,553
Zerebrale Morbidität <sup>g</sup>					
Studie					
HARMONY 3	302	1 (0,3)	307	2 (0,7)	0,52 [0,05; 5,03] 0,683
P803	516	1 (0,2)	518	2 (0,4)	0,51 [0,05; 4,96] 0,584

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024)		Intervention vs. Kontrolle		
	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	RR bzw. Peto-OR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert		
P024	588	2 (0,3)	584	8 (1,4)	0,30 [0,09; 1,03] 0,064		
Retinopathie <sup>m</sup>							
Studie							
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	7 (2,3)	307	14 (4,6)	0,51 [0,21; 1,24] 0,134 <sup>c</sup>		
Ergänzende Morbiditätspunkte							
Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben – beste Sehschärfe <sup>n</sup>							
Studie							
HARMONY 3 (164 Wochen)	267	25 (9,4)	268	19 (7,1)	1,32 [0,75; 2,34] 0,530 <sup>c</sup>		
Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben – beste Sehschärfe <sup>n</sup>							
Studie							
HARMONY 3 (164 Wochen)	267	16 (6,0)	268	24 (9,0)	0,67 [0,36; 1,23] 0,247 <sup>c</sup>		
<b>Gesundheitszustand</b> EQ-5D (VAS)							
Studie	N	Studien- beginn MW (SD)	Studien- ende MW (SD)	N	Studien- beginn MW (SD)	Studien- ende MW (SD)	ΔLSM [95 %-KI] p-Wert
HARMONY 3	Daten zum Gesundheitszustand wurden nicht erhoben.						
P803	488	82,1 (13,7)	83,8 (13,7)	493	80,6 (15,4)	83,5 (13,8)	-0,5 [-1,9; 1,0] 0,514 <sup>d</sup>
P024	Daten zum Gesundheitszustand wurden nicht erhoben.						

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	RR bzw. Peto-OR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
HARMONY 3	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.				
P803	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.				
P024	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.				
<b>Nebenwirkungen</b>					
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)					
Studie					
HARMONY 3	302	9 (3,0)	307	66 (21,5)	0,14 [0,07; 0,27] < 0,001 AD 18,5 %
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)					
Studie					
HARMONY 3 <sup>j</sup>	302	0(0)	307	23(7,5)	0,02 [0,00; 0,35] <sup>k</sup> < 0,001 <sup>c</sup> AD 7,5 %
P803	516	3 (0,6)	518	33 (6,4)	0,18 [0,09; 0,35] < 0,001 <sup>f</sup> AD 5,8 %
P024 (nach Woche 52)	588	4 (0,7)	584	44 (7,5)	0,17 [0,10; 0,31] < 0,001 <sup>d</sup> AD 6,8 %
P024 (nach Woche 104)	588	5 (0,9)	584	48 (8,2)	0,18 [0,10; 0,32] < 0,001 <sup>d</sup> AD 7,3 %

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	
<b>Schwere Hypoglykämien</b>					
<b>Studie</b>					
HARMONY 3	302	1 (0,3)	307	1 (0,3)	1,02 [0,06; 16,29] > 0,999 <sup>d</sup>
P803	516	1 (0,2)	518	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,62] 0,624 <sup>f</sup>
P024 (nach Woche 52)	588	1 (0,2)	584	7 (1,2)	0,22 [0,05; 0,88] 0,038 <sup>f</sup> AD 1,0 %
P024 (nach Woche 104)	588	1 (0,2)	584	9 (1,5)	0,20 [0,06; 0,69] 0,011 <sup>f</sup> AD 1,3 %
<b>Pankreatitis</b>					
<b>Studie</b>					
HARMONY 3 <sup>h</sup>	302	0 (0)	307	0 (0)	n. b.
P803	516	1 (0,2)	518	0 (0)	7,42 [0,15; 373,83] 0,499 <sup>f</sup>
P024	588	2 (0,3)	584	0 (0)	7,35 [0,46; 117,67] 0,500 <sup>f</sup>
<b>Nierenfunktionsstörung<sup>i</sup></b>					
<b>Studie</b>					
HARMONY 3	302	0 (0)	307	1 (0,3)	0,34 [0,01; 8,28] 0,515 <sup>c</sup>
P803	516	0 (0)	518	0 (0)	n. b.
P024	588	4 (0,7)	584	4 (0,7)	0,99 [0,25; 3,99] > 0,999 <sup>f</sup>

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	
Gesamtrate UE					
Studie					
HARMONY 3	302	251 (83,1)	307	261 (85,0)	
P803	516	244 (47,3)	518	291 (56,2)	
P024	588	452 (76,9)	584	480 (82,2)	
Gesamtrate SUE					
Studie					
HARMONY 3	302	32 (10,6)	307	36 (11,7)	0,90 [0,58; 1,42] 0,712 <sup>c</sup>
P803	516	16 (3,1)	518	11 (2,1)	1,46 [0,68; 3,12] 0,338 <sup>f</sup>
P024	588	64 (10,9)	584	73 (12,5)	0,87 [0,64; 1,19] 0,414 <sup>f</sup>
Therapieabbruch wegen UE					
Studie					
HARMONY 3	302	13 (4,3)	307	17 (5,5)	0,78 [0,38; 1,57] 0,553 <sup>c</sup>
P803	516	10 (1,9)	518	2 (0,4)	3,86 [1,24; 12,05] 0,020 <sup>d</sup> AD 1,5 %
P024	588	23 (3,9)	584	29 (5,0)	0,79 [0,46; 1,35] 0,398 <sup>f</sup>

	Intervention Sitagliptin + Metformin	Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024)	Intervention vs. Kontrolle		
<b>Ergänzende Endpunkte</b>					
Studie	N	Änderung Studienende MW (SD)	N	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI] p-Wert
<b>HbA1c (%)</b>					
HARMONY 3 (nach Woche 104)	297	-0,3 (0,1)	299	-0,4 (0,1)	0,08 [-0,10; 0,26] 0,381
P803 (Änderung zu Woche 30)	465	-0,8 (3,0)	461	1,2 (2,8)	-2,0 [-2,3; -1,6] < 0,001
P024 (nach Woche 104)	576	-0,33 (0,05)	559	-0,35 (0,05)	0,01 [-0,08; 0,10] 0,803
<b>Körpergewicht (kg)</b>					
HARMONY 3 (nach Woche 104)	300	-0,9 (0,2)	302	1,2 (0,2)	-2,0 [-2,7; -1,4] < 0,001
P803	465	-0,8 (3,0)	461	1,2 (2,8)	-2,0 [-2,3; -1,6] < 0,001
P024 (nach Woche 52)	547	-1,3 (0,3)	534	1,2 (0,3)	-2,5 [-3,1; -2,0] k.A.
<p>a: Sofern nicht anders angegeben.</p> <p>b: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen <math>\leq 1</math> % in mindestens einer Zelle.</p> <p>c: Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés).</p> <p>d: Exakter Fisher-Test.</p> <p>e: Schwerwiegende kardiale Ereignisse; MedDRA SOC „Herzkrankungen“, ohne Todesfälle.</p> <p>f: Berechnung des IQWiG.</p> <p>g: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse; MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, ohne Todesfälle.</p> <p>h: Ergebnisse MedDRA PT Pankreatitis.</p> <p>i: Schwerwiegende renale Ereignisse; MedDRA SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“, ohne Todesfälle.</p> <p>j: Daten aus der Nutzenbewertung A18-65 vom 19.12.2018. Die vorliegende Analyse des Endpunkts berücksichtigt keine Ereignisse unter und nach Notfallmedikation. Es sind jedoch alle Ereignisse vor, unter und nach Notfallmedikation von Interesse.</p> <p>k: Daten aus der Nutzenbewertung A18-65 vom 19.12.2018. Berechnungen des IQWiG, asymptotisch. Abweichend vom pU wird das RR anstelle des Peto-OR herangezogen, da die Bedingungen für die Verwendung des Peto-OR nicht erfüllt waren.</p> <p>m: Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier vom 28.09.2018 (Modul 4B, Tabelle 5-51, Seite 160).</p> <p>n: Verbesserung bzw. Verschlechterung des Auges mit der besten Sehschärfe zu Studienende im Vergleich zu dem Auge mit der besten Ausgangsehschärfe. Die angegebenen Werte wurden nach der Snellen-Methode erhoben und in ETDRS-Werte umgerechnet. Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier vom 28.09.2018 (Modul 4B, Tabelle 4-39, Seite 147).</p>					



Abkürzungen:

EQ-5D (VAS) = European Quality of Life-5 Dimensions (Visuelle Analogskala); KI = Konfidenzintervall;  $\Delta$ LSM = Differenz bestimmt nach der Methode der kleinsten Quadrate; MedDRA SOC = Systemorganklasse gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities; MD = Mittelwertdifferenz; MW (SD) = Mittelwert (Standardabweichung); N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechnet; k. A. = keine Angabe; vs. = versus; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; AD = Absolute Differenz

“

3. Die bisherigen Fußnoten 3 bis 7 werden die Fußnoten 4 bis 8.

4. In Nummer 2 Buchstabe b wird die Bezeichnung der Patientenpopulation wie folgt ersetzt:

„b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.“

5. In Nummer 3 werden die Angaben zur Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung wie folgt ersetzt:

„Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Januvia<sup>®</sup>/Xelevia<sup>®</sup> (Wirkstoff: Sitagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. März 2019):

Januvia<sup>®</sup>

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/januvia-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/januvia-epar-product-information_de.pdf)

Xelevia<sup>®</sup>

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xelevia-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xelevia-epar-product-information_de.pdf)

Die Anwendung von DPP4-Inhibitoren (u.a. Sitagliptin) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

Insgesamt ist die derzeitige Datenlage hinsichtlich Pankreaskarzinome nicht eindeutig<sup>7,8</sup>. Im Hinblick auf das Fehlen einer abschließenden Bewertung des Risikos dieser Substanzklasse für Pankreaskarzinome bzw. Pankreasschädigungen wird eine erhöhte Überwachung der Patienten bezüglich Pankreaserkrankungen empfohlen und in Verdachtsfällen sollte auf eine DPP4-Inhibitor-basierte Therapie verzichtet werden.“

6. Nummer 4 wird wie folgt geändert:

a) In Buchstabe a wird der Tabelle „Jahrestherapiekosten:“ folgender Satz angefügt:

„Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15.11.2016)“

<sup>7</sup> [https://cordis.europa.eu/result/rcn/183717\\_de.html](https://cordis.europa.eu/result/rcn/183717_de.html) [Zugriff: 07.03.2019]

<sup>8</sup> <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201703/112.pdf> [Zugriff: 07.03.2019]

b) Die Angaben und Tabelle in Buchstabe b werden durch folgende Angaben und Tabelle ersetzt:

„b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Sitagliptin in Kombination mit Metformin)</b>	
Sitagliptin (100 mg)	505 €
Metformin	33,24 – 99,71 €
Sitagliptin + Metformin	Summe: 538,24 – 604,71 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>	
Metformin	33,24 – 99,71 €
Sulfonylharnstoff Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 – 78,17 € 29,67 – 152,29 €
Empagliflozin	658,93 €
Liraglutid	1308,84 – 1963,26 €
	<u>Summe</u>
Metformin + Glibenclamid oder Metformin + Glimepirid	46,27 – 177,88 € 62,91 – 252,00 €
Metformin + Empagliflozin	692,17 – 758,64 €
Metformin + Liraglutid <sup>3</sup>	1342,08 – 2062,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.03.2019)

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine“**

c) In Buchstabe c wird der Tabelle „Jahrestherapiekosten:“ folgender Satz angefügt:  
„Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016)“

d) In Buchstabe d wird der Tabelle „Jahrestherapiekosten:“ folgender Satz angefügt:  
„Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016)“

7. Die Bestimmung zum Inkrafttreten in II. wird aufgehoben

8. Die Befristung des Beschlusses unter III. wird aufgehoben.

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. März 2019 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

*Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.  
Nutzenbewertungsverfahren umfasst mehrere Beschlüsse.*