

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Sitagliptin

Vom 18. Oktober 2007

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Oktober 2007 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am [] (BAnz. [] []), beschlossen:

- I. Die Anlage 4 wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie / Anlage 4

Therapiehinweise nach Ziffer 14 AMR

Wirkstoff: Sitagliptin (z. B. Januvia®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz. jjjj, Nr. xxx vom tt.mm.jjjj, S. xx xxx

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Sitagliptin ist ein orales Antidiabetikum, welches zur Wirkstoffklasse der Dipetidyl-Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren gehört.

Zur Monotherapie ist Sitagliptin in Europa nicht zugelassen. Die Zulassung umfasst ausschließlich die Kombinationstherapie mit Metformin oder einem Glitazon, sofern die Patienten für eine Therapie mit Glitazonen geeignet sind.

In zugelassenen Indikationen ist in Studien eine moderate Effektivität von Sitagliptin hinsichtlich einer Senkung des HbA1c-Wertes belegt (0,65 % – 0,7 %).

In einer Vergleichsstudie wurde die Nichtunterlegenheit gegenüber einem Sulfonylharnstoff nach Auffassung der Europäische Zulassungsbehörde (EMA) nicht zweifelsfrei nachgewiesen.

Die sich aus der Zulassung ergebenden Kombinationstherapien von Sitagliptin mit Metformin oder einem Glitazon führen zu einer Verteuerung der Behandlung des Diabetes mellitus

Typ II. Gegenüber der preiswertesten Kombination oraler Antidiabetika (OAD) Metformin / Glibenclamid verteuert der Einsatz der Kombination Sitagliptin / Glitazon bzw. der Kombination Sitagliptin / Metformin die Therapie um das ca. Sieben- bzw. Vierfache. Die Kosten der

Kombination Sitagliptin / Metformin entsprechen den Kosten der Kombination Glitazon / Metformin.

In den zugelassenen Kombinationen waren die Hypoglykämieraten unter Sitagliptin und Placebo vergleichbar. Eine signifikanter Effekt auf das Körpergewicht wurde nicht beobachtet.

Angesichts fehlender Studien zum Langzeitnutzen und zur Sicherheit einer langfristigen Hemmung der Dipetidyl-Peptidase-4 ist der Stellenwert von Sitagliptin in der Therapie des Diabetes mellitus unklar. Seine Gabe ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können.

⊗ Kosten

Wenn Metformin in ausreichend hoher Dosierung nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt, ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Kombinationen mit Metformin		Tagestherapie-	Jahrestherapie-
		kosten	kosten
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,32 €	plus Glibenclamid 2 x 3,5 mg FB 0,23 €	0,55 €	201 €
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,32 €	plus Pioglitazon 30 mg / Rosiglitazon 8 mg 1,97 € / 1,98 €	2,29 € - 2,30 €	836 € - 840 €
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,32 €	plus Sitagliptin 100 1,96 €	2,28 €	832 €
Metformin 2 x 1000 mg FB 0,32 €	plus NPH Insulin 40IE ZAM FB 1,21 €	1,53 €	558 €

Sofern der primäre Einsatz von Metformin wegen Kontraindikationen nicht zulässig und eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen nicht ausreichend ist, ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Kombinationen bei Metformin Kontraindikation		Tagestherapie- kosten	Jahrestherapie- kosten
Glibenclamid 2 x 3,5 mg plus FB 0,23 €	Pioglitazon 30 mg / Rosiglitazon 8 mg 1,97 € / 1,98 €	2,20 € - 2,21 €	803 € - 807 €
Glibenclamid 2 x 3,5 mg plus FB 0,23 €	NPH Insulin 40IE ZAM FB 1,21 €	1,44 €	526 €
Pioglitazon 30 mg / Rosiglitazon 8 mg 1,97 € / 1,98 €	plus Sitagliptin 100 1,96 €	3,93 € - 3,94 €	1.434 € - 1.438 €
Pioglitazon 30 mg / 1,98 €	plus NPH Insulin 40IE ZAM FB 1,21 €	3,19 €	1.164 €

Lauertaxe 1.8.2007, Berechnungsgrundlage N3 Packungen, Festbeträge ,wenn vorhanden, Preisvergleich wird noch mal aktualisiert

☒ Indikation

Sitagliptin wurde im März 2007 von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zugelassen.

Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von Typ II Diabetikern zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken,
- in Kombination mit einem Glitazon bei Patienten, für die eine Anwendung eines Glitazon geeignet ist, wenn Diät und Bewegung inclusive einer Monotherapie mit einem Glitazon den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Sitagliptin ist nicht zugelassen zur Monotherapie sowie zur Kombinationstherapie mit Insulin oder anderen OAD wie Sulfonylharnstoffen, Alphaglucosidasehemmern oder Gliniden.

Sitagliptin wird einmal täglich in einer fixen Dosis von 100 mg eingenommen. Die Einnahme kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen. Die Dosierung von Metformin oder des Glitazon sollte beibehalten werden.

Die Anwendung von Sitagliptin bei Patienten mit mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz und Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Für Patienten ab 75 Jahren stehen nur begrenzte Sicherheitsdaten zur Verfügung und Vorsicht ist geboten. Wegen fehlender Sicherheitsdaten sollten Schwangere und Stillende Sitagliptin nicht einnehmen.

Wirkungen

Sitagliptin ist ein Vertreter einer Wirkstoffklasse oraler Antidiabetika, welche die Aktivität des Enzymes Dipetidyl-Peptidase-4 (DPP-4) hemmen, den sogenannten DPP-4 Inhibi-toren. Substrate der DPP-4 sind unter anderem die Inkretine.

Die Inkretine Glucagon-like-Peptid 1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulinotropic Peptid (GIP) sind Teil eines endogenen Systems, welches an der physiologischen Regulierung der Glucosehomöostase beteiligt ist. Sie werden nahrungsabhängig freigesetzt und stimulieren die Synthese und

Ausschüttung von Insulin aus den Beta-Zellen des Pankreas. Zugleich wird die Glucagonproduktion in den Alpha-Zellen des Pankreas gebremst, wodurch es zu einer geringeren Abgabe von Glucose aus der Leber in die Blutbahn kommt. Die Glucagonausschüttung als Reaktion auf eine Hypoglykämie wird dagegen nicht beeinträchtigt.

Die Aktivität von GLP-1 und GIP wird durch das Enzym DPP-4 begrenzt, welches die Inkretine innerhalb weniger Minuten zu inaktiven Stoffwechselprodukten abbaut.

Indem Sitagliptin die DPP4 selektiv hemmt, werden die Spiegel aktiver Inkretine erhöht. Dadurch kommt es glucoseabhängig zu einer Steigerung der Insulinfreisetzung und Senkung der Glucagonspiegel. Bei Typ II Diabetikern führen diese Veränderungen der Insulin- und Glucagonspiegel zu niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten und damit zu einer Reduzierung des HbA1c-Wertes.

Wirksamkeit

Für die Zulassung wurden von der EMEA vier Phase-II-Studien und fünf Phase-III-Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin bewertet. Insgesamt erhielten 3884 Patienten in diesen Studien Sitagliptin.

Die in Europa zugelassenen Anwendungsgebiete als Zusatz zu einer Behandlung mit Metformin- oder Pioglitazon wurden in zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien über 24 Wochen geprüft (Charbonell et al., Rosenstock et al.).

An diesen Studien konnten Typ II Diabetiker mit verschiedenen antidiabetischen Therapien teilnehmen, die noch kein oder irgendein orales Antidiabetikum oder eine duale Kombinationstherapie oraler Antidiabetika erhielten. Ausschlusskriterien waren ein Insulingebrauch innerhalb der letzten acht Wochen und eine Niereninsuffizienz. In einer Run-In Phase von bis zu 19 Wochen erfolgte eine Ein- oder Umstellung auf stabile Dosen von Metformin (mindestens 1500 mg täglich) bzw. Pioglitazon (30 oder 45 mg täglich). Gleichzeitig wurden Lebensstil Interventionen intensiviert. Patienten deren HbA1c-Wert nach Abschluss der Run-In Phase 7 % - 10 % betrug, wurden randomisiert entweder zusätzlich mit Sitagliptin oder

Placebo behandelt. Die Studienkollektive wiesen zu Beginn einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 8 % auf und waren adipös mit einem BMI von 31. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes.

Unter der Kombination mit Metformin kam es zu einer signifikanten Senkung des HbA1c- Wertes gegenüber Placebo um 0,65 % und unter der Kombination mit Pioglitazon um 0,70 %. Der Anteil Patienten, welcher HbA1c-Werte unter 7% erreichte, betrug 47% bzw. 45,4%. Die Nüchtern-Blutzuckerwerte verbesserten sich um 1,4 bzw. 1,0 mmol/l.

Bei Erreichen vorab definierter Nüchtern-Blutzuckerwerte war die Gabe eines dritten oralen Antidiabetikum erlaubt. Dies traf auf 4,5% der Patienten unter Kombination mit Metformin und 6,9% der Patienten unter Kombination mit Pioglitazon zu.

Das Körpergewicht veränderte sich in beiden Studien nicht.

Die Hypoglykämieraten betragen unter Sitagliptin in Kombination mit Pioglitazon 1,1% und in Kombination mit Metformin 1,3% und waren gegenüber Placebo nicht signifikant erhöht. In beiden Studien traten keine schweren Hypoglykämien auf.

⊗ Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

In Studien bis zu einem Jahr war die Verträglichkeit von Sitagliptin insgesamt gut. Eine gepoolte Auswertung aller Phase-II- und Phase-III-Studien ergab keine unterschiedlich hohen Abbruchraten in den Sitagliptin exponierten und nicht-exponierten Behandlungsgruppen. Es wurden unter Sitagliptin keine vermehrten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt. Zusammengefasst nach Organklassen und ungeachtet eines möglichen Zusammenhanges war die Behandlung mit Sitagliptin mit einem gehäufteren Auftreten von Infekten (33,8 % versus 29,9 %), insbesondere Nasopharyngitiden (6,6 %) und Infektionen der oberen Atemwege (7,7 %), gastrointestinalen Störungen (18,6 % versus

16,4 %), Muskel- und Skelettbeschwerden (16,4 % versus 14,3 %), Hauterkrankungen (6,6 % versus 5,6 %) und Störungen des zentralen Nervensystems 12,3 % versus 11,5 % assoziiert. Zu letzteren zählte auch ein

häufigeres Auftreten von Suiziden bzw. suizidalen Gedanken (4 von 2786 Patienten versus 1 von 2355 Patienten).

Da noch keine klinischen Erfahrungen mit einer längerfristigen Hemmung von DPP-4 bestehen, ist diesen unerwünschten Ereignissen besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden. DPP-4 ist ein ubiquitär in menschlichen Geweben vorkommendes plasmalösliches oder membranständiges Enzym. Es entspricht dem membranständigen Peptid CD26, welches auf aktivierten T-Lymphozyten gefunden wurde. In vitro sind neben den Inkretinen auch eine Vielzahl anderer Peptide Substrate der DPP-4 wie z.B. das Neuropeptid Substanz P oder das Chemokinin stromal cell-derived factor-1alpha (SDF-1 α). Die biologische Relevanz dieser Beobachtungen ist unklar. Das Auftreten bisher unbekannter, klinisch relevanter Effekte ist bei breiter klinischer Anwendung nicht ausgeschlossen.

In Kombination mit Metformin traten in placebokontrollierten Studien häufig Übelkeit auf (1,1 % versus 0,4 %), sowie gelegentlich Durchfall (0,6 % versus 0 %), abdominelle Schmerzen (0,9 % versus 0,4 %) und Schläfrigkeit (0,4 % versus 0 %).

Die Kombination mit Glitazonen war in placebokontrollierten Studien häufig mit Hypoglykämien (1,1 % versus 0 %), Flatulenz (1,1 % versus 0 %) und peripheren Ödemen (4 % versus 2,8 %) verknüpft. Mit Blick darauf, dass in Europa Glitazone bei Herzinsuffizienz oder einer Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I–IV) kontraindiziert sind, erfolgte die Zulassung dieser Kombinationstherapie explizit nur für Patienten, für die die Anwendung eines Glitazon geeignet ist. Angesichts des kürzlich nachgewiesenen erhöhten Frakturrisikos für Frauen unter Therapie mit Glitazonen sowie der aktuellen Diskussion um ein möglicherweise erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Rosiglitazon ist die Indikation für diese Kombination streng zu stellen.

In der nicht zugelassenen Kombination mit einem Sulfonylharnstoff traten mehr Hypoglykämien auf als unter Sulfonylharnstoff Monotherapie (12 % versus 2 %).

Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml) sollten aufgrund begrenzter Erfahrungen nicht mit Sitagliptin behandelt werden. In einer kleinen, randomisierten Studie mit niereninsuffizienten Patienten erhielten 65 Sitagliptin sowie 26 zunächst Placebo und später

Glipizid. Unter Sitagliptin verstarben während der Studie 5 Patienten, davon 4 aufgrund kardialer Ereignisse, während unter Glipizid nur 1 Patient verstarb. Aufgrund der kleinen Patientenzahl und einer ungleichen Verteilung kardialer Vorerkrankungen war eine adäquate Sicherheitsanalyse nicht möglich, dennoch misst die EMEA diesen Studienergebnisse Bedeutung bei und hat diesbezüglich Pharmkovigilanz Aktivitäten angeordnet.

In den meisten klinischen Studien wurde ein geringer Anstieg der Leukozyten aufgrund einer Zunahme der neutrophilen Granulozyten beobachtet (ca. 200 Zellen/ μ l Unterschied zu Placebo), der klinisch als nicht relevant erachtet wurde.

II. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 18. Oktober 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess