

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Sitagliptin**

[1635 A]

Vom 10. April 2008

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 10. April 2008 beschlossen, die Anlage 4 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 10. April 2008 (BAnz. S. 2491), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage 4 nach Nummer 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Wirkstoff: Sitagliptin (z. B. Januvia®)

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

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

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

Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.

In zugelassenen Indikationen ist eine moderate Effektivität von Sitagliptin belegt (mittlere absolute Reduktion des HbA1c-Wertes 0,65 bis 0,74 Prozentpunkte).

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

Die sich aus der Zulassung ergebenden Kombinationstherapien von Sitagliptin führen zu einer Verteuerung der medikamentösen Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Gegenüber der preiswertesten Kombination oraler Antidiabetika (OAD) Metformin/Glibenclamid verteuert der Einsatz der Kombination Sitagliptin/Metformin die Therapie um das Vierfache. Die Kosten der Kombination Sitagliptin/Metformin entsprechen den Kosten der Kombination Glitazon/Metformin. Der Einsatz der kostenintensiven Kombination Sitagliptin/Glitazon ohne Vorliegen einer Metformin-Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation ist weder mit der Zulassung der Glitazone noch mit Leitlinienempfehlungen vereinbar und darüber hinaus unwirtschaftlich.

Die durch die Zulassungserweiterung ermöglichte kostenintensive Dreifachkombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff ist in nur einer publizierten Studie untersucht.

Die Hypoglykämierate lag in Kombination mit Metformin bzw. Glitazonen auf Placeboniveau. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff traten mehr Hypoglykämien auf als unter Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff (12,2 % versus 1,8 %). Ein signifikanter Effekt auf das Körpergewicht wurde in Kombination mit Metformin bzw. Glitazonen nicht beobachtet. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kam es zu einer signifikanten, moderaten Gewichtszunahme gegenüber Placebo (1,1 kg in 24 Wochen).

Angesichts fehlender Studien zum Langzeitnutzen und zur Sicherheit einer langfristigen Hemmung der Dipeptidyl-Peptidase-4 ist der Stellenwert von Sitagliptin in der Therapie des Diabetes mellitus unklar.

Kosten

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

Zweifachkombinationen mit Metformin	Tagestherapie-kosten	Jahrestherapie-kosten
Metformin plus Glibenclamid 2 x 1000 mg 2 x 3,5 mg FB 0,32 € FB 0,22 €	0,54 €	197 €
Metformin plus Rosiglitazon 2 x 1000 mg 8 mg/ Pioglitazon 30 mg	1,97 €/1,98 €	2,29 € – 2,30 € 836 € – 840 €
Metformin plus Sitagliptin 2 x 1000 mg 100 mg FB 0,32 € 1,96 €	2,28 €	832 €
Metformin plus NPH Insulin 2 x 1000 mg 40IE ZAM FB 0,32 € FB 1,22 €	1,54 €	562 €

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

Zweifachkombinationen bei Metformin-Kontraindikation	Tagestherapie-kosten	Jahrestherapie-kosten
Glibenclamid plus Rosiglitazon 2 x 3,5 mg 8 mg/ Pioglitazon 30 mg	1,97 €/1,98 €	2,19 € – 2,20 € 799 € – 803 €
Glibenclamid plus Sitagliptin 2 x 3,5 mg 100 mg FB 0,22 € 1,96 €	2,18 €	796 €
Glibenclamid plus NPH Insulin 2 x 3,5 mg 40IE ZAM FB 0,22 € FB 1,22 €	1,44 €	526 €
Rosiglitazon plus Sitagliptin 8 mg/ Rosiglitazon 30 mg	1,96 €	3,93 € – 3,94 € 1434 € – 1438 €
Pioglitazon plus NPH Insulin 30 mg 40IE ZAM 1,98 € FB 1,22 €	3,20 €	1168 €

Lauertaxe 15. Juni 2008, Berechnungsgrundlage N3 Packungen, Festbeträge, wenn vorhanden

Indikation

Sitagliptin wurde im März 2007 von der EMA zugelassen. Im März 2008 erfolgte eine Zulassungserweiterung.

Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von Typ-2-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,
- in Kombination mit Sulfonylharnstoffen, wenn Metformin kontraindiziert ist oder nicht toleriert werden kann und Diät und Bewegung sowie eine maximal tolerierbare Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen,
- in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen, wenn Diät und Bewegung und eine duale Therapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckerkontrolle führen.

Sitagliptin ist nicht zugelassen zur Monotherapie sowie zur Kombinationstherapie mit Insulin, Alphasglucosidasehemmern und 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. In Kombination mit Sulfonylharnstoffen kann eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffes zur Vermeidung von Hypoglykämien erforderlich sein.

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 Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) hemmen, den so genannten DPP-4-Inhibitoren. 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 DPP-4 selektiv hemmt, werden die Spiegel aktiver Inkretine erhöht. Dadurch kommt es glucoseabhängig zu einer Steigerung der Insulinfreisetzung und Senkung der Glucagonspiegel.

Bei Typ-2-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.

In zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien über 24 Wochen wurden die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination mit Metformin bzw. Pioglitazon geprüft (Charbonell et al., Rosenstock et al.).

An diesen Studien konnten Typ-2-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 % bis 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.

Die additive Gabe von Sitagliptin führte zu einer signifikanten Senkung des HbA1c-Wertes gegenüber einer Metformin-Monotherapie um 0,65 % und gegenüber einer Pioglitazon-Monotherapie 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 Antidiabetikums erlaubt. Dies traf zu auf 4,5 % der Patienten, die Sitagliptin additiv zu Metformin und 6,9 % der Patienten, die Sitagliptin additiv zu Pioglitazon erhielten.

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 den jeweiligen Monotherapien nicht signifikant erhöht. In beiden Studien traten keine schweren Hypoglykämien auf.

Eine Langzeitstudie über 52 Wochen verglich die Sicherheit und Wirksamkeit von Sitagliptin mit Glipizid, einem in Deutschland nicht mehr zugelassenen Sulfonylharnstoff, als Zusatz bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter einer Metformin-Monotherapie (Nauck et al.). Nach einer mindestens achtwöchigen Run-in-Phase, in der die Patienten auf stabile Dosierungen von Metformin ein- bzw. umgestellt wurden, erfolgte die Randomisation in die Behandlungsgruppen, sofern der HbA1c-Wert 6,5 % bis 10 % betrug. Insgesamt waren die Patienten adipös (BMI 31).

Bei durchschnittlichen Ausgangswerten des HbA1c von 7,7 % in der Glipizid- bzw. 7,6 % in der Sitagliptin-Gruppe handelte es sich um eine Studienpopulation mit relativ moderater Hyperglykämie. Gemessen am HbA1c zeigte sich in beiden Behandlungsgruppen ein maximaler Effekt in der 24. Woche, der unter Glipizid stärker ausgeprägt, jedoch schneller wieder rückläufig war, sodass nach 52 Wochen die HbA1c-Wert-Senkung in beiden Per-Protokoll-Kohorten 0,67 % betrug. Allerdings war eine Auftitration von Glipizid nur bis zur 18. Woche erlaubt. Bei einer durchschnittlichen Dosis von 10,3 mg Glipizid ab der 18. Woche wurde die Dosierungsbreite dieses Arzneimittels nicht ausgeschöpft. Die Abbruchraten wegen mangelnder Effektivität waren unter Sitagliptin höher (15 % versus 10 %). Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeit einer Auftitration des Sulfonylharnstoffes gelangt die EMEA zu der Auffassung, dass die Studie vergleichbare HbA1c-Wert-Reduktionen von Sitagliptin und Glipizid ergebe, jedoch das Potenzial von Glipizid nicht habe ausgeschöpft werden können und die Nichtunterlegenheit von Sitagliptin nicht zweifelsfrei belegt sei. Im Gegensatz zu anderen Studien wurde unter Sitagliptin eine signifikante Gewichtsreduktion von 1,5 kg beobachtet. Unter Glipizid traten deutlich häufiger Hypoglykämien auf als unter Sitagliptin (32 % versus 5 %).

Nach Zulassung wurden weitere Studien veröffentlicht.

In einer randomisierten Studie über 24 Wochen wurde die additive Gabe von Sitagliptin versus Placebo bei Typ-2-Diabetikern geprüft, die mit einer Glimепirid-Monotherapie oder einer Kombination von Glimепirid und Metformin unbefriedigend behandelt waren (Hermannsen et al.). In einer Run-in-Phase von bis zu 14 Wochen erfolgte eine Ein- oder Umstellung auf stabile Dosen von Glimепirid (bis maximal 8 mg täglich), gegebenenfalls kombiniert mit Metformin (mindestens 1500 mg täglich). Patienten, deren HbA1c-Wert nach Abschluss der Run-in-Phase 7,5 % bis 10,5 % betrug, wurden randomisiert entweder zusätzlich mit Sitagliptin oder Placebo behandelt. Das Studienkollektiv wies zu Beginn einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 8,3 % auf und war adipös mit einem BMI von 31. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes. Die additive Gabe von Sitagliptin zu Glimепirid mit und ohne Metformin führte zu einer signifikanten Senkung des HbA1c-Wertes gegenüber Placebo um 0,74 %. Der Anteil Patienten, welcher HbA1c-Werte unter 7 % erreichte, betrug 17 %. Die Nüchtern-Blutzuckerwerte verbesserten sich um 1,1 mmol/l. Der HbA1c-Wert senkende Effekt war additiv zu Glimепirid ohne Metformin weniger stark ausgeprägt als additiv zu Glimепirid mit Metformin (-0,57 % und -0,89 %). Hypoglykämien traten unter Glimепirid in Kombination mit Sitagliptin gegenüber Glimепirid kombiniert mit Placebo signifikant häufiger auf (12,2 % versus 1,8 %). Schwere Hypoglykämien wurden im Studienverlauf nicht beobachtet. Unter additiver Gabe von Sitagliptin kam es zu einer signifikanten Gewichtszunahme gegenüber Placebo um 1,1 kg.

In einer randomisierten sechsarmigen Studie über 24 Wochen wurden verschiedene dosierte Kombinationstherapien von Sitagliptin und Metformin mit den jeweiligen Monotherapien verglichen (Goldstein et al.). Typ-2-Diabetiker wurden nach einer Run-in-Phase bis zu 12 Wochen, in der gegebenenfalls die jeweilige Vortherapie abgesetzt wurde, randomisiert sechs verschiedenen Behandlungsgruppen zugeteilt, sofern die HbA1c-Werte zwischen 7,5 % und 11 % lagen. Die Studienteilnehmer hatten zu Beginn einen mittleren HbA1c-Wert von 8,8 % und waren adipös mit einem BMI von 32. Gegenüber Placebo wurde in allen Behandlungsgruppen eine signifikante Absenkung des HbA1c-Wertes gesehen. Der Unterschied zwischen den Kombinationstherapien und den jeweiligen Monotherapien war ebenfalls signifikant (Kombination mit 2000 mg Metformin -2,07 %, Kombination mit 1000 mg Metformin -1,57 %, Metformin-Monotherapie 2000 mg -1,3 %, Metformin-Monotherapie 1000 mg -0,99 %, Sitagliptin-Monotherapie -0,83 %).

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 %), darunter Nasopharyngitiden (6,6 % versus 5 %), 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 Glitazons 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 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 n = 65 Sitagliptin sowie n = 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 EMA diesem Studienergebnis Bedeutung bei und hat neben der Verordnungseinschränkung bei diesen Patienten eine erweiterte Sicherheitsüberwachung 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 Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Siegburg, den 10. April 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende
H e s s

Wurde aufgehoben