

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss 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

Vom 1. Oktober 2013

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten.....	30
4. Verfahrensablauf	31

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 6 SGB V in Verbindung mit 5. Kapitel, § 16 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) kann der Gemeinsame Bundesausschuss auf Antrag seiner Mitglieder oder der in § 139b Abs.1 Satz 2 SGB V genannten Organisationen und Institutionen für bereits zugelassene und im Verkehr befindliche Arzneimittel (Arzneimittel im Bestandsmarkt) eine Nutzenbewertung veranlassen.

Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Beschluss vom 7. Juni 2012 hat der G-BA eine Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt nach § 35a Abs.6 SGB V i. V. m. 5. Kapitel, § 16 VerfO für den Wirkstoff Sitagliptin veranlasst. Der Beschluss wurde dem pharmazeutischen Unternehmer zum 30. September 2012 zugestellt. Als maßgeblicher Zeitpunkt für die Vorlage eines Dossiers wurde der 31. Dezember 2012 festgelegt. Mit Beschluss vom 17. Januar 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss die Frist zur Vorlage eines Dossiers für den Wirkstoff Sitagliptin bis zum 31. März 2013 verlängert. Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 6 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für die Vorlage des Dossiers und den Beginn des Bewertungsverfahrens für den Wirkstoff Sitagliptin ist somit der 1. April 2013.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 1 VerfO am 27. März 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2013 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen und des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel, § 5 Abs. 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 - 92) wurde in der Nutzenbewertung von Sitagliptin nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®) gemäß Fachinformation (Stand Dezember 2012):

Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia®/Xelevia® indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

Als Monotherapie:

- bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:

- Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
- einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPAR γ)-Agonisten (d.h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR γ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.¹

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:

¹ Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für die Nutzenbewertung von Sitagliptin nach § 35a SGB V.

- einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem PPAR γ -Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.¹

Januvia[®]/Xelevia[®] ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Nachdem die Änderungen in § 6 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) durch Artikel 4 Nr. 2 des Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften zum 13. August 2013 in Kraft getreten sind (vgl. BGBl I S.3108 ff.), wird dieses Kriterium bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

Der G-BA hat eine Unterteilung in die im Folgenden beschriebenen Indikationen vorgenommen, da es sich hierbei um unterschiedliche Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Indikation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

- a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Sulfonylharnstoffe sind für die Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 zugelassen. Zulassungen in der Monotherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika sowie für Insulin.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Sitagliptin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).

In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{2,3}. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁴. Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013) und Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) vor.

Aufgrund des Verordnungs Ausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Sulfonylharnstoffe und Metformin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

² UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352(9131):854-865.

³ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359(15):1577-1589.

⁴ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352(9131):837-853.

Da in der Monotherapie gemäß dem Anwendungsgebiet von Sitagliptin der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, ist Metformin in dieser Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. Möglich ist jedoch in der oralen Behandlung der Einsatz eines Sulfonylharnstoffs. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit in Deutschland keine Zulassung. In vielen anderen europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Der Wirkstoff Glipizid war bis 2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell-gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert, aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland zur Zeit allerdings nicht besetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

In den Tragenden Gründen zum Therapiehinweis für den Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist ⁵.

Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid sind daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

b) Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid).

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika sowie für Insulin.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Sitagliptin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des

⁵ Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010). In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{6,7}. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁸.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013), Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 2. Mai 2013), Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) sowie Lixisenatid (vom 5. September 2013) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle.

Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit in Deutschland keine Zulassung. In vielen anderen europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Der Wirkstoff Glipizid war bis 2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell-gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert, aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland zur Zeit allerdings nicht besetzt. Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

In den Tragenden Gründen zum Therapiehinweis für den Wirkstoff Sitagliptin vom 20. April 2008 stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist⁹.

Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid sind daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.

⁶ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131):854-865.

⁷ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577-1589.

⁸ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131):837-853.

⁹ Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin; April 2008

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

- c) Zweifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Sulfonylharnstoffe und Metformin sind für die Kombinationstherapie mit Insulin zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika. In der vorliegenden Zulassungskonstellation von Sitagliptin in Kombination mit Sulfonylharnstoff ist die Anwendung von Metformin ungeeignet, folglich ist Metformin als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht zu ziehen.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Sitagliptin im Stimmnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stimmnahmeverfahrens vom 07.12.2010).

In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁸.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) und Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013) vor.

Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin und Sulfonylharnstoffe zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die

Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt^{6,7,8}. Für die Kombination mit Sulfonylharnstoffen ist Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoffe, ggf. Humaninsulin allein, die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

d) Dreifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

1. Humaninsulin und Metformin sind für die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, Inkretinmimetika.
2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
3. Zu oralen Antidiabetika liegen Beschlüsse des G-BA vor. Insbesondere sind hier die Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin zu nennen (Beschlüsse vom 10.04.2008 und 18.12.2008), wobei sich ein aktualisierter gemeinsamer Therapiehinweis zu den Gliptinen zum Zeitpunkt der Beschlussfassung zu Saxagliptin im Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens vom 07.12.2010).

In den Therapiehinweisen wird ausgeführt, dass Metformin und Sulfonylharnstoffe vor dem Hintergrund des nachgewiesenen Langzeitnutzens bei günstigen Kosten die zu bevorzugenden Therapiestrategien sind.

Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarktrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl. Für Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt^{6,7,8}.

Weiterhin liegen Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V zu Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013), sowie Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013) und Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013) vor.

Aufgrund des Verordnungs Ausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Wirkstoffgruppe bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

4. Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als das Mittel der ersten Wahl und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Gliptinen fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre

Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. In der im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachtenden Therapiesituation ist eine Insulintherapie, gegebenenfalls in Kombination mit Metformin, indiziert. Für die Dreifachkombination ist Metformin plus Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird insbesondere aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich ist, oder Metformin aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

e) Kombination Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

Siehe Ausführungen zu d)

Die in der Anlage XII getroffenen Feststellungen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sitagliptin wie folgt bewertet:

a) Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist:

Für die Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Ausmaß des Zusatznutzens

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Sitagliptin als Monotherapie hat der pharmazeutische Unternehmer die direkt vergleichenden Studien P010, P063, P073 (vs.

Glipizid) und P251 (vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)), sowie 11 Studien (Garber 2002, Johnston 1998, Schade 1998, Hoffmann 1994, Kovacevic 1997, Segal 1997 (Glibenclamid oder Glimepirid vs. Plazebo; P021, P023, P036, P040 und P047 (Sitagliptin vs. Plazebo)) für einen indirekten Vergleich mit dem Brückenkomparator Plazebo vorgelegt.

Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist. Die vergleichende Studie des zu bewertenden Wirkstoffes Sitagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid wird daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Studie P063

Bei der Studie P063 handelt es sich um eine randomisierte, aktive kontrollierte, doppelblinde Studie über einen Zeitraum von 54 Wochen, in die ausschließlich Patienten mit einer mäßigen oder schweren Nierenfunktionsstörung eingeschlossen wurden. Sitagliptin als Monotherapie wurde mit einer Glipizid-Monotherapie verglichen.

Aufgrund der Kontraindikation für Metformin bei Nierenfunktionsstörung ist der Einsatz von Sitagliptin in dieser Studienpopulation zulassungskonform. Jedoch ist Glipizid bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert. Daher erachtet der G-BA nur die für die Studienteilpopulation mit mäßiger Niereninsuffizienz (etwa 72% der gesamten Studienpopulation) vorgelegten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten als für die Nutzenbewertung relevant.

In der Studie erhielten Patienten entweder eine fixe Tagesdosis von 50 mg Sitagliptin oder Glipizid in einer Anfangsdosis von 2,5 mg/Tag, wobei nur im Glipizid-Arm eine blutzuckerzielwertgesteuerte Titration von Glipizid bis auf max. 20 mg unter Berücksichtigung des Hypoglykämierisikos erfolgte, wenn der Nüchternblutglukose-Wert ≥ 120 mg/dl lag. Das Vorgehen in Studie P063, Sitagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glipizid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Sitagliptin bzw. der zuletzt in Deutschland sowie der in Österreich aktuell gültigen Fachinformation von Glipizid. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von > 120 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird.

Für die Bewertung eines möglichen Einflusses der blutzuckerzielwertgesteuerten Titration von Glipizid auf patientenrelevante Endpunkte ist entscheidend, ob hierdurch eine stärkere Blutzuckersenkung gegenüber der festen Sitagliptin-Dosierung induziert worden ist und ob diese im zeitlichen Verlauf mit dem Auftreten patientenrelevanter Ereignisse (z.B. Hypoglykämien) korrespondiert. Daher ist die Betrachtung des zeitlichen Verlaufes der HbA1c-Werte im Zusammenhang mit den jeweiligen patientenrelevanten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), insbesondere während der Glipizid-Titrationsphase zu Studienbeginn, relevant.

Weiterhin ist unklar, ob die Ergebnisse auch auf Diabetiker übertragbar sind, bei denen eine weniger intensive Blutzuckersenkung verfolgt wird.

Der als Einschlusskriterium zu Studienbeginn gewählte untere Wert der HbA1c-Wertspanne von 7 % lag im mittleren Bereich des laut Leitlinien¹⁰ empfohlenen Zielkorridors von 6,5 % bis 7,5 % bzw. 7 % bis 8 % für ältere Patienten. Für einen Teil der Patienten ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften.

Mortalität

Die Studie P063 war nicht prospektiv darauf ausgelegt, Unterschiede der Mortalität zu erfassen. Dies zeigt sich an der Fallzahlplanung, der kurzen Studiendauer, der kurzen Nachbeobachtungszeit von 4 Wochen und der geringen Ereignisrate. Todesfälle wurden nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee.

In der Gesamtpopulation der Studie bestand kein signifikanter Unterschied der beobachteten Todesfälle. Nur in der post-hoc Analyse der Subgruppe von Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz ergab sich ein signifikanter Unterschied. Dabei hing die Signifikanz des Ergebnisses von der korrekten Zuordnung eines einzigen Patienten ab.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Dossier für die relevante Teilpopulation der Studie P063 5 Todesfälle angegeben, im Studienbericht ließen sich jedoch nur 4 Todesfälle dieser Teilpopulation zuordnen. Im Stellungnahmeverfahren hat der pharmazeutische Unternehmer eingebracht, dass ein Todesfall im Glipizid-Arm versehentlich falsch zugeordnet wurde und es sich bei diesem Fall ebenfalls um einen Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz zu Studienbeginn handelte, der in der relevanten Teilpopulation zu berücksichtigen sei.

Dies kann durch den G-BA letztlich weder verifiziert noch widerlegt werden.

Es könnte vermutet werden, dass die Todesfälle im Glipizid-Arm durch ein höheres Hypoglykämierisiko unter Glipizid, insbesondere in der Titrationsphase, bedingt wären. Hier zeigt sich allerdings, dass weder ein Zusammenhang zwischen schweren Hypoglykämien und den Todesfällen auf Einzelpatientenebene beobachtet werden konnte, noch konnte eine auffällige Häufung der Todesfälle während der Titrationsphase zu Studienbeginn beobachtet werden.

Nach Auffassung des G-BA muss zum Nachweis eines Zusatznutzens beim Endpunkt Mortalität insbesondere bei Langzeittherapien, die bei chronischen Erkrankungen wie dem Diabetes mellitus eingesetzt werden, ein besonders hohes Maß der Validität der Ergebnisse vorausgesetzt werden. Daher ist der G-BA der Auffassung, dass insbesondere aufgrund der methodischen Mängel die hier vorgelegten Ergebnisse zur Mortalität als nicht ausreichend valide angesehen werden können, um bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt zu werden. Ein Zusatznutzen hinsichtlich der Mortalität wird damit als nicht belegt angesehen.

Morbidität

Die Ergebnisse zu den kardialen und zerebralen Ereignissen waren in Studie P063 statistisch nicht signifikant.

¹⁰ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

Die Studie war nicht prospektiv darauf ausgerichtet, patientenrelevante Endpunkte zu diabetischen Folgekomplikationen zu erfassen, weshalb die Datenlage zur Morbidität nur sehr begrenzte Aussagen zum Vergleich von Sitagliptin und Glipizid erlaubt.

Im Dossier führt der pharmazeutische Unternehmer post-hoc Auswertungen zur Morbidität entsprechend der MACE¹¹-Darstellung als schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf. Diese betrachtet die kardialen und zerebralen Ereignisse nicht als separate Endpunkte, sondern fasst sie als einen kombinierten Endpunkt zusammen. Dabei kann nicht abgeschätzt werden, ob und ggf. in welchem Ausmaß sich ein Zusatznutzen für kardiale und/oder zerebrale Ereignisse ableiten lässt. Da die Einzelkomponenten nicht zusätzlich separat ausgewertet wurden, ist diese Darstellung für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Im IQWiG-Bericht wurde daher auf eine Darstellung der MedDRA¹² SOC Herzerkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems, je ohne Todesfälle, zurückgegriffen. Dabei zeigten sich keine signifikanten Effekte. Diese SOC-Auswertungen stellen keine prädefinierten Endpunkte in Studien dar. Weiterhin lagen keine Daten für die relevante Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung vor, weshalb auch diese Daten als hoch verzerrt anzusehen sind. Die Daten liefern außerdem keine Informationen zur krankheitsspezifischen Morbidität.

Der in der Studie P063 gewählte primäre Endpunkt HbA1c (Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zu Studienbeginn nach Woche 54) stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 – 12 Wochen. Er wurde als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt.

Zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich in der Studie P063 kein signifikanter Unterschied in den HbA1c-Werten.

Zur Änderung des Körpergewichtes liegen für die Studie P063 keine validen Angaben vor.

Lebensqualität

In der Studie P063 wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier (wie auch die Guideline der europäischen Zulassungsbehörde¹³) das Kriterium der Fremdhilfe ein. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z.B. die intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Im Studienbericht der Studie P063 wird bei schweren Hypoglykämien zwischen der Notwendigkeit einer medizinischen Assistenz (*medical assistance* und *non-medical assistance*) unterschieden. Ereignisse, die mit deutlicher Bewusstseinsbeeinträchtigung, Bewusstlosigkeit oder einem

¹¹ Major Adverse Cardiovascular Events, U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration

¹² Medical Dictionary for Regulatory Activities; System Organ Class

¹³ Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1. 15. November 2012
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf

Krampfanfall einhergingen, wurden ebenfalls als „medizinische Assistenz erforderlich“ klassifiziert. Für die Gesamtpopulation der Studie werden im Studienbericht im Glipizid-Arm 6 Fälle (Patienten) und im Sitagliptin-Arm 3 Fälle schwerer Hypoglykämien mit medizinischer Fremdhilfe beschrieben (gegenüber insgesamt 3 Fällen nicht-medizinischer Fremdhilfe). Die Zahl von 9 Patienten mit schwerer Hypoglykämie und medizinischer Fremdhilfe entspricht der Angabe im Dossier für schwere Hypoglykämien, so dass davon auszugehen ist, dass eine adäquate Operationalisierung vorliegt, die für die Bewertung herangezogen wird.

Bei schweren Hypoglykämien zeigte sich in der relevanten Teilpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen:

In der relevanten Teilpopulation der Studie P063 traten unter Sitagliptin (149 Patienten) 4 bestätigte symptomatische Hypoglykämien und unter Glipizid (154 Patienten) 13 symptomatische Hypoglykämien auf. Das Ergebnis ist statistisch signifikant (Risk Ratio [95% KI]: 0,32 [0,11; 0,95]; p-Wert: 0,03).

Es wurden keine Daten zum zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien in der relevanten Studienteilpopulation vorgelegt.

Die Verläufe des HbA1c-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen weitgehend einheitlich und zeigen ein rasches Absinken des HbA1c-Wertes, einen parallelen Verlauf in den ersten 6 Wochen, eine etwas stärker ausgeprägte Absenkung in den Wochen 6 bis 18 im Glipizid-Arm mit einer maximalen Differenz bei grober Abschätzung von ca. 0,15 Prozentpunkten, die sich jedoch zu Woche 54 wieder minimiert. Der mittlere HbA1c-Wert in der Studie P063 lag im gesamten Studienverlauf über 7,0 %.

Die Verläufe der HbA1c-Werte in den Behandlungsarmen der gesamten Studienpopulation sprechen dafür, dass die unterschiedlichen Behandlungsstrategien nur zu einem geringen Unterschied der Blutzuckersenkung führten. Auffällig sind jedoch die diskrepanten Verläufe der Nüchternblutglukosewerte mit Differenzen um 20 mg/dl. Zudem fehlen Angaben zu den Verläufen in der relevanten Teilpopulation mit mäßiger Niereninsuffizienz.

Für die anderen im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigten sich für die relevante Studienteilpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Aufgrund der Vermeidung bestätigter symptomatischer Hypoglykämien geht der G-BA insgesamt von einer relevanten Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen gegenüber der Therapie mit Glipizid aus. In Bezug auf die Nebenwirkungen leitet der G-BA daher einen geringen Zusatznutzen für Sitagliptin gegenüber der Therapie mit Glipizid ab.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Aussagesicherheit wird in die Kategorie "Anhaltspunkt" eingeordnet.

Der Nutzenbewertung von Sitagliptin bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist, wurde die Studie P063 zugrunde gelegt und hierbei nur Daten von Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz berücksichtigt. Es besteht eine Unsicherheit, inwieweit sich die Ergebnisse auf Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz übertragen lassen.

Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium gewählte untere HbA1c-Wert von 7,0 % bereits zu Studienbeginn in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %¹⁴. Für einen Teil der Patienten ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften.

Die Angaben zur Dosierung in der zuletzt in Deutschland sowie der in Österreich aktuell gültigen Fachinformation von Glipizid sehen eine Titration vor. Für einen Teil der beobachteten Hypoglykämien ist nicht abschließend geklärt, ob diese nicht doch durch die Art der Titration im Sulfonylharnstoff-Arm bedingt sein können, sodass eine valide Interpretierbarkeit der Hypoglykämien nicht möglich ist.

Eine Einstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in die Kategorie „Hinweis“ ist damit nicht gerechtfertigt.

Der G-BA erachtet die vorgelegten Daten aus den Studien **P010, P073, P251** sowie **die für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien** aus folgenden Gründen als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens:

Die Anwendungsvoraussetzung von Sitagliptin in der Monotherapie gemäß Zulassung ist eine Metformin-Unverträglichkeit oder eine Kontraindikation gegenüber Metformin. Eine Metformin-Unverträglichkeit könnte beispielsweise durch nicht tolerierbare persistierende gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Blähungen und Durchfälle geprägt sein. Die Einschlusskriterien der Studien P010 sowie aller für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien lassen darauf schließen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit oder Metformin-Kontraindikation aufwies. In den Extensionsphasen der Studie P010 war Metformin als Notfallmedikation vorgesehen. Auch in einem Teil der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien (P021, P023, P036, Garber 2002) war Metformin entweder als Notfallmedikation oder als ein weiterer aktiver Komparator in der Studie vorgesehen. Es muss also davon ausgegangen werden, dass die Mehrheit der Patienten in der direkt vergleichenden Studie P010 sowie den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien nicht zulassungskonform behandelt wurde und damit nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation entspricht. Daten für etwaige zulassungskonform behandelte Studienteilpopulationen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Zudem lagen bei den für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien weitere methodische Mängel vor: Bei fünf Studien (Johnston 1998, Schade 1998, Hoffmann 1994, Kovacevic 1997, Segal 1997) wurde der Sulfonylharnstoff in nicht zulassungskonformer Dosierung oder mit nicht zulassungskonformer Titration angewendet. Bei vier Studien (P023, P040, Garber 2002, Schade 1998) betrug die Studiendauer weniger als 24 Wochen.

In der Studie P073 wurden Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz eingeschlossen. Da schwere Niereninsuffizienz eine Kontraindikation für Metformin darstellt, ist der Einsatz von Sitagliptin in dieser Population zulassungskonform. Jedoch ist bei schwerer Niereninsuffizienz der als Studienkomparator eingesetzte Sulfonylharnstoff Glipizid

¹⁴ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungs-Leitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 1. 2013.

kontraindiziert. Damit entspricht die Studienpopulation nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation.

Bei der Studie P251 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie mit einer Studiendauer von 30 Wochen, in die ältere Patienten zwischen 65 und 85 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 für einen Vergleich von Sitagliptin gegenüber Glimepirid eingeschlossen wurden. Es muss aufgrund der Einschlusskriterien davon ausgegangen werden, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit oder Metformin-Kontraindikation aufwies und der Einsatz von Sitagliptin damit nicht zulassungskonform ist. Allerdings wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten zu einer Studienteilpopulation von 35 Patienten (7,3% der randomisierten Patienten) mit mäßiger Nierenfunktionsstörung vorgelegt. Da eine mäßige Nierenfunktionsstörung eine Kontraindikation für Metformin darstellt, ist der Einsatz von Sitagliptin in dieser Teilpopulation zulassungskonform. Jedoch bestanden bereits zu Studienbeginn zwischen den Studienarmen in dieser Teilpopulation deutliche Unterschiede in den HbA1c-Werten (Sitagliptin-Arm: 7,93 % vs. 7,56 % Glimepirid-Arm). Dieser Unterschied vergrößert sich bis zum Studienende weiter (Sitagliptin-Arm: 8,00 % vs. 7,22 % Glimepirid-Arm). Aufgrund dieser relevanten Mittelwertunterschiede ist eine valide Interpretation der Ergebnisse nicht möglich. Der G-BA erachtet daher die zu dieser Teilpopulation vorgelegten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten als nicht interpretierbar.

Fazit:

Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Sitagliptin noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

In der Gesamtbetrachtung liegt aufgrund der Daten zu den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien für die Monotherapie mit Sitagliptin bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der Therapie mit Glipizid vor.

b) Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Für die Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Ausmaß des Zusatznutzens

Für den Nachweis eines Zusatznutzens der Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin hat der pharmazeutische Unternehmer die direkt vergleichenden Studien P803 (vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid)) und P024 (vs. Glipizid plus Metformin) vorgelegt.

Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar

ist. Die vergleichende Studie (Studie P024) des zu bewertenden Wirkstoffes Sitagliptin (in Kombination mit Metformin) gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid (in Kombination mit Metformin) wird daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Studie P803

Bei der Studie P803 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie mit einer Laufzeit von 30 Wochen. In der Studie wurde bei Patienten, bei denen in einer vorangegangenen Metformin-Behandlung (mindestens 1500 mg/Tag) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde (HbA1c-Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 9,0$ %), Sitagliptin plus Metformin mit Glimepirid plus Metformin verglichen. Die Metformindosis wurde während der gesamten Studiendauer entsprechend der jeweils vorangegangenen Metformin-Behandlung fortgeführt. Die Behandlung mit Sitagliptin erfolgte in einer stabilen Dosierung von 100 mg/Tag, während die Glimepirid-Dosis in den ersten 18 Wochen der Studie von 1 mg/Tag auf maximal 6 mg/Tag auftitriert werden konnte. Als Ziel wurde ein HbA1c-Wert von 6,5 % angestrebt. Nur bei den Patienten im Glimepirid-Vergleichsarm wurde demnach eine zielwertorientierte, intensive blutzuckersenkende Therapie verfolgt (HbA1c-Wert $\leq 6,5$ %). Das Vorgehen in Studie P803, Sitagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. anhand eines Zielwertes aufzudosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Sitagliptin und Glimepirid.

Bei einem Teil der Patienten (max. 20 %) erfolgte die Glimepirid-Dosistitration in Schritten von 2 mg, obwohl gemäß Fachinformation empfohlen wird, mit einer niedrigen Dosierung anzufangen und die Dosis langsam zu erhöhen. Dosiserhöhungen um 1 mg wären ebenso möglich gewesen. Es ist fraglich, ob ein Titrationsschritt von 2 mg anstelle einer möglichen Dosierungserhöhung um 1 mg für alle diese Patienten geeignet war, oder ob dieser Titrationsschritt mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko für einen Teil der Patienten verbunden war.

Für die Bewertung eines möglichen Einflusses der blutzuckerzielwertgesteuerten Titration von Glimepirid auf patientenrelevante Endpunkte ist entscheidend, ob hierdurch eine stärkere Blutzuckersenkung gegenüber der festen Sitagliptin-Dosierung induziert worden ist und ob diese im zeitlichen Verlauf mit dem Auftreten patientenrelevanter Ereignisse (z.B. Hypoglykämien) korrespondiert. Daher ist die Betrachtung des zeitlichen Verlaufes der HbA1c-Werte im Zusammenhang mit den jeweiligen patientenrelevanten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), insbesondere während der Glimepirid-Titrationsphase zu Studienbeginn, relevant. Die Verläufe des HbA1c-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen weitgehend einheitlich und zeigen ein rasches Absinken des HbA1c-Wertes, einen parallelen Verlauf in den ersten 6 Wochen, eine etwas stärker ausgeprägte Absenkung in den Wochen 6 bis 18 im Glimepirid-Arm mit einer maximalen Differenz zu Woche 18 bei grober Abschätzung von ca. 0,13 Prozentpunkten. Zu Studienende gleichen sich jedoch die Verläufe beider Behandlungsarme wieder auf eine nicht statistisch signifikante Differenz [95 %-KI] von 0,07 % [-0,02; 0,16] an. Aufgrund der nur gering unterschiedlichen HbA1c-Verläufe in beiden Behandlungsarmen kann die Studie zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Studie P024

Bei der Studie P024 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie mit einer Laufzeit von 104 Wochen, in der die Kombination Sitagliptin plus Metformin mit der Kombination Glipizid plus Metformin verglichen wurde. Das Patientenkollektiv für die Studie wurde aus mehreren Patientenpopulationen rekrutiert, die jeweils eine unterschiedliche antidiabetische Vorbehandlung erhielten. Insgesamt war die Patientenselektion darauf ausgerichtet, eine Studienpopulation mit unzureichender Blutzuckerkontrolle (HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ und $\leq 10,0\%$) nach vorangegangener Metformin-Behandlung (mindestens 1500 mg/Tag) zu erhalten. Diese Selektion war jedoch nicht geeignet für alle Patienten sicherzustellen, dass die Blutzuckerkontrolle trotz maximal tolerierbarer Metformindosis unzureichend war. Es liegen keine Angaben dazu vor, welcher Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patienten trotz einer maximal tolerierten Dosis von Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle hatte. Somit befand sich ein unbekannter Anteil der Patienten nicht im Therapiestadium „nach Ausschöpfung einer maximal tolerierten Dosis von Metformin“.

Die Behandlung mit Sitagliptin erfolgte in einer fixen Dosierung von 100 mg/Tag. Die Metformindosis (mindestens 1500 mg/Tag) blieb während der Behandlungsdauer der Studie unverändert. Bei der Behandlung mit Glipizid war eine Dosistitration ausgehend von einer Anfangsdosis von 5 mg/Tag über einen Zeitraum von 18 Wochen bis zur maximalen Tagesdosis von 20 mg möglich, wenn der Nüchternblutglukose-Wert ≥ 110 mg/dl lag. Der in der Anfangsphase der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerwert von ≥ 110 mg/dl, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoffes vorgegeben war, liegt im Zielwert-Bereich, der in den Leitlinien empfohlen wird. Bei etwas höheren Nüchtern-Blutzuckerwerten, die noch im Zielwert-Bereich liegen, konnte eine Dosiserhöhung erfolgen. Insbesondere bei diesen Patienten kann die Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien verbunden sein.

Nur bei den Patienten im Glipizid-Vergleichsarm wurde demnach in der Titrationsphase eine zielwertorientierte, intensive blutzuckersenkende Therapie verfolgt (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl). Das Vorgehen, Sitagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glipizid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. anhand eines Zielwertes aufzudosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Sitagliptin bzw. der zuletzt in Deutschland sowie der in Österreich aktuell gültigen Fachinformation von Glipizid.

Für die Bewertung eines möglichen Einflusses der blutzuckerzielwertgesteuerten Titration von Glipizid auf patientenrelevante Endpunkte ist entscheidend, ob hierdurch eine stärkere Blutzuckersenkung gegenüber der festen Sitagliptin-Dosierung induziert worden ist und ob diese im zeitlichen Verlauf mit dem Auftreten patientenrelevanter Ereignisse (z.B. Hypoglykämien) korrespondiert. Daher ist die Betrachtung des zeitlichen Verlaufes der HbA1c-Werte im Zusammenhang mit den jeweiligen patientenrelevanten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), insbesondere während der Glipizid-Titrationsphase zu Studienbeginn, relevant. Die Verläufe des HbA1c-Wertes erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen weitgehend einheitlich und zeigen ein rasches Absinken des HbA1c-Wertes, einen parallelen Verlauf in den ersten 6 Wochen, eine etwas stärker ausgeprägte Absenkung im weiteren Verlauf im Glipizid-Arm mit einer maximalen Differenz zu Woche 24 bei grober Abschätzung von ca. 0,17 Prozentpunkten. Ab Studienmitte gleichen sich jedoch die Verläufe beider

Behandlungsarme wieder auf eine zum Studienende nicht statistisch signifikante Differenz [95 %-KI] von 0,01 % [-0,08; 0,10] an. Somit ergibt sich weitgehend ein einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe. Aufgrund der nur geringfügig unterschiedlichen HbA1c-Verläufe zwischen beiden Studien-Armen kann die Studie zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte meta-analytische Auswertung der beiden Studien wird jedoch nicht berücksichtigt. Die unterschiedlich langen Studiendauern führen zu unterschiedlichen Effekten, die in der Meta-Analyse ein verzerrtes Bild ergeben. Des Weiteren wichen in diesen Studien die Therapiekonzepte voneinander ab: In der Studie P803 wurde eine Dosisanpassung des Sulfonylharnstoffes unabhängig von einem konkreten Blutzuckerzielwert, sondern mit dem Ziel, die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, einen HbA1c-Wert $\leq 6,5$ % zu erreichen, vorgenommen. Dagegen erfolgte in der Studie P024 eine Titration, wenn der Nüchternblutglukose-Wert ≥ 110 mg/dl lag. Aufgrund der wesentlich kürzeren Studiendauer der Studie P803 treten bei einigen patientenrelevanten Endpunkten keine bzw. nur sehr wenige Ereignisse (Mortalität, schwere Hypoglykämien) auf, so dass Aussagen zur Homogenität der Patientenpopulationen nicht getroffen werden können. Eine fehlende Heterogenität im vorliegenden Fall ist jedoch noch kein Nachweis für eine Homogenität der Patientenpopulationen.

Die Ergebnisse der Studien werden wie folgt bewertet:

Mortalität

In der Studie P803 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie P024 traten unter Sitagliptin plus Metformin (588 Patienten) 1 Todesfall (0,2 %) und unter Glipizid plus Metformin (584 Patienten) 8 Todesfälle (1,4 %) auf, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt (Peto OR: 0,21 [0,06; 0,77] $p= 0,021$). Alle Todesfälle traten bei männlichen Patienten auf. Im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf der Todesfälle ist keine auffällige Häufung während der Glipizid-Titrationsphase zu Studienbeginn zu beobachten.

Nach Auffassung des G-BA muss zum Nachweis eines Zusatznutzens beim Endpunkt Mortalität insbesondere bei Langzeittherapien, die bei chronischen Erkrankungen wie dem Diabetes mellitus eingesetzt werden, ein besonders hohes Maß der Validität der Ergebnisse vorausgesetzt werden.

Die hier vorgelegten Daten zur Mortalität besitzen dieses hohe Maß an Validität jedoch nicht, da die Ergebnisse zur Mortalität sich nur über eine post-hoc Analyse der Angaben zu unerwünschten Ereignissen ableiten lassen. Die Studie war nicht zum Nachweis eines Unterschieds in der Gesamtmortalität ausgelegt. Dies zeigt sich an der Fallzahlplanung, der kurzen Nachbeobachtungszeit von 2 Wochen, der geringen Ereignisrate sowie des fehlenden Versuchs einer Balancierung der Behandlungsgruppen z.B. hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken. Todesfälle wurden nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee.

Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei dem Ergebnis um einen Zufallsbefund handelt. Gerade die kurze Nachbeobachtungszeit ist hier relevant, da im betrachteten Zeitraum von 104 Wochen mehr als 50 % der eingeschlossenen Patienten die Studie abbrachen und eine große Anzahl wegen mangelnder Wirksamkeit ausgeschlossen

wurde. Deren Einfluss auf die Gesamtmortalität ist daher völlig unklar. Zudem ist auffällig, dass Todesfälle nur bei Männern auftraten. Eine biologisch plausible Erklärung hierfür ist nicht bekannt.

Die Ursachen der Todesfälle in der Studie waren heterogen (Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod, Polytrauma, onkologische Erkrankungen, Sepsis, Suizid). Ein Zusammenhang zwischen schweren Hypoglykämien und den aufgetretenen Todesfällen wurde auf Einzelpatientenebene nicht beobachtet, womit ein Kausalzusammenhang zwischen der Behandlung im Rahmen der Studie und den aufgetretenen Todesfällen unklar bleibt.

Einer der Todesfälle im Glipizid-Arm wird als Suizid beschrieben, der sich 41 Tage nach Beendigung der Studie ereignete. Dieser entstammt einer unsystematischen Nachbeobachtung aufgrund einer Entscheidung des Studienarztes und wäre bei der Auswertung gemäß der im Studienbericht vorgesehenen Operationalisierung nicht zu berücksichtigen gewesen. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass auch in der Sitagliptin-Gruppe weitere Todesfälle nach Studienabbruch auftraten.

Vor dem Hintergrund der oben genannten Unsicherheiten und der Tatsache, dass in der Studie P803 diese Ergebnisse nicht bestätigt wurden, sind die Ergebnisse hinsichtlich der Mortalität als nicht ausreichend valide anzusehen und werden daher bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Morbidität

Die Ergebnisse zu den kardialen und zerebralen Ereignissen waren in beiden Studien statistisch nicht signifikant.

Die Studien P803 und P024 waren nicht darauf ausgerichtet, patientenrelevante Endpunkte zu diabetischen Folgekomplikationen zu erfassen, weshalb die Datenlage zur Morbidität nur sehr begrenzte Aussagen zum Vergleich von Sitagliptin plus Metformin und Glimperid plus Metformin erlaubt. Kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse wurden als Sicherheitsendpunkte erfasst und post hoc analysiert, somit lag keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee vor.

Im Dossier führt der pharmazeutische Unternehmer die Daten zur Morbidität als gemeinsame Betrachtung der Studien P803 und P024 entsprechend der MACE¹⁵-Darstellung als schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf. Für den kombinierten Endpunkt aus kardialen und zerebralen Ereignissen stellt der pU die Ergebnisse zu den Einzelkomponenten nicht separat dar. Dies erfüllt nicht die Anforderungen an die Bewertung kombinierter Endpunkte und es kann nicht abgeschätzt werden, ob und ggf. in welchem Ausmaß sich ein Zusatznutzen für kardiale und/oder zerebrale Ereignisse ableiten lässt. Somit ist diese Darstellung für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Im IQWiG-Bericht wurde daher auf eine Darstellung der MedDRA¹⁶ SOC Herzerkrankungen und der Erkrankungen des Nervensystems, je ohne Todesfälle, zurückgegriffen. Diese SOC-Auswertungen stellen keine prädefinierten Endpunkte der Studien dar.

¹⁵ Major Adverse Cardiovascular Events, U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration

¹⁶ Medical Dictionary for Regulatory Activities; System Organ Class

Es liegen daher für die Endpunktkategorie Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

Der in den Studien P803 und P024 gewählte primäre Endpunkt HbA1c (Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zu Studienbeginn nach Woche 30) stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c ist ein Langzeitmarker für die durchschnittlichen Blutzuckerwerte über einen Zeitverlauf der zurückliegenden 8 - 12 Wochen. Er wurde als Endpunkt zum Nachweis der Wirksamkeit bzgl. der Blutzuckersenkung von der EMA anerkannt.

Zwischen den Behandlungsgruppen zeigte sich in beiden Studien kein signifikanter Unterschied in den HbA1c-Werten.

Zur Änderung des Körpergewichtes liegen für beide Studien keine validen Angaben vor.

Lebensqualität

In der Studie P803 wurden Daten zur Lebensqualität über den EQ-5D (VAS) erhoben. Es zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie P024 wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Die Ergebnisse zu symptomatischen bestätigten Hypoglykämien sind in beiden Studien (Studie P803 und Studie P024) statistisch signifikant.

In Studie P803 traten unter Sitagliptin plus Metformin (516 Patienten) 3 symptomatische Hypoglykämien und unter Glimepirid plus Metformin (518 Patienten) 33 symptomatische Hypoglykämien auf (Peto-Odds Ratio [95% KI]: 0,18 [0,09; 0,35]; p-Wert: < 0,001).

In der Studie P024 traten unter Sitagliptin plus Metformin (588 Patienten) 5 symptomatische Hypoglykämien und unter Glipizid plus Metformin (584 Patienten) 48 symptomatische Hypoglykämien auf (Peto-Odds Ratio [95% KI]: 0,18 [0,10; 0,32]; p-Wert: < 0,001).

Die vorliegenden Ergebnisse zu den symptomatischen bestätigten Hypoglykämien sind, vor dem Hintergrund der weitgehend einheitlichen Verläufe der HbA1c-Werte in den beiden Behandlungsgruppen, als relevante Vermeidung von Nebenwirkungen und somit als moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens zu werten.

Schwere Hypoglykämien waren in den Studien a priori derart operationalisiert, dass diese eine Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. Diese Operationalisierung entsprach den Kriterien der EMA-Guideline¹³. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Es ist dann nicht auszuschließen, dass unter den schweren Hypoglykämien auch „nicht schwere“ erfasst werden. Spezifischer wären Operationalisierungen, die Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränken (wie z.B.

die intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. In den Studienberichten der Studien P803 und P024 wird bei schweren Hypoglykämien zwischen der Notwendigkeit einer medizinischen Assistenz („medical assistance“ und „non-medical assistance“) sowie hinsichtlich der Schwere („non-markedseverity“ und „marked severity“) unterschieden. Dabei bezieht sich die medizinische Assistenz auf Maßnahmen, wie das Rufen des Notdienstes, Besuch der Notaufnahme oder des Krankenhauses bzw. eines Arztes oder einer Krankenschwester. Die Kategorie „marked severity“ steht für eine deutliche Bewusstseinsstrübung, einen Bewusstseinsverlust oder einen Krampfanfall. Der pU fasst in Modul 4B die Ergebnisse beider Kategorien (medizinische Assistenz und Schwere) ohne Berücksichtigung der Ausprägungen dieser Kategorien insgesamt zusammen. Somit finden sich in den Auswertungen des pU auch Hypoglykämien, die keiner medizinischen Assistenz bedurften und in der Studie als nicht schwer kategorisiert wurden. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da dies den Endpunkt schwere Hypoglykämien nicht valide abbildet. Aus dem Studienbericht ließen sich jedoch die Ereignisse entnehmen, die einer medizinischen Assistenz bedurften oder als schwer eingestuft wurden. Diese Angaben wurden für die Bewertung berücksichtigt.

Bei schweren Hypoglykämien zeigte sich in Studie P803 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In Studie P024 traten schwere Hypoglykämien unter Sitagliptin plus Metformin bei 1 von 588 Patienten auf, unter Glipizid plus Metformin bei 9 von 584 Patienten, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt (Peto-Odds Ratio [95% KI]: 0,20 [0,06; 0,69]; p-Wert: 0,011).

Für eine valide Interpretation dieser Ergebnisse ist der zeitliche Verlauf der Hypoglykämien im Verhältnis zur Blutzuckersenkung wesentlich, da das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Aus den im Nachgang zur mündlichen Anhörung eingegangenen Daten ist ersichtlich, dass die überwiegende Zahl der schweren und symptomatischen Hypoglykämien im ersten Studienjahr auftrat. Innerhalb dieses Jahres gab es eine auffällige Häufung der Ereignisse in der Titrationsphase (Woche 1-18), in der im Glipizid-Arm eine intensive Blutzuckersenkung erfolgte; eine weitere Häufung von Hypoglykämien konnte im Glipizid-Arm zum Ende des ersten Behandlungsjahres (Woche 43 bis 54) beobachtet werden und auch im weiteren Studienverlauf traten vermehrt Hypoglykämien auf. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Hypoglykämien und der intensiveren Blutzuckersenkung im Glipizid-Arm zu Studienbeginn in der Titrationsphase kann dennoch nicht ausgeschlossen werden. Die für Patienten besonders relevanten schweren Hypoglykämien traten nur selten auf. Zum zeitlichen Verlauf dieser schweren Hypoglykämien wurden keine Daten vorgelegt. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der schweren Hypoglykämien durch die Dosistitration des Glipizids bedingt wurde.

Das Ergebnis zu schweren Hypoglykämien zeigte sich nur in einer Studie und konnte in der Studie P803 nicht bestätigt werden.

Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die Studienpopulation im Durchschnitt einen HbA1c zwischen 7,6 % und 7,7 % aufwies, und daher für einen Teil der Patienten nach heutigen Erkenntnissen fraglich ist, ob sie überhaupt einer Therapieintensivierung bedurft hätten. Insbesondere bei diesen Patienten kann die Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien verbunden sein. Es ist unklar, ob

die Ergebnisse auch auf Diabetiker übertragbar sind, bei denen eine weniger intensive Blutzuckersenkung verfolgt wird.

Weiterhin ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass in Studie P024 nach Woche 52 nur noch 65 % der Patienten im Sitagliptin-Arm und 69 % der Patienten im Glipizid-Arm in der Studie verblieben; nur 43% bzw. 45 % der Patienten vollendeten die Studie bis Woche 104.

Unter Sitagliptin plus Metformin (516 Patienten) traten in Studie P803 10 Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse und unter Glimperid plus Metformin (518 Patienten) 2 Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (RR [95% KI]: 3,86 [1,24; 12,05]; p-Wert= 0,02) zuungunsten von Sitagliptin in Kombination mit Metformin.

Für die anderen im Rahmen der Studie untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Sitagliptin noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse zu Nebenwirkungen wird vor dem Hintergrund der nicht konsistenten Ergebnisse bei schweren Hypoglykämien und Therapieabbrüchen in den beiden Studien und der unklaren Übertragbarkeit auf Patienten, welche den heutigen Erkenntnissen entsprechend weniger intensiv blutzuckersenkend behandelt werden, für die Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken, eine moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimperid in Kombination mit Metformin) bzw. gegenüber der Therapie mit Glipizid in Kombination mit Metformin festgestellt.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) wird in die Kategorie "Anhaltspunkt" eingeordnet.

Der Nutzenbewertung von Sitagliptin in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken, wurden die Studien P803 und P024 zu Grunde gelegt. Beide Studien werden separat betrachtet. Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte meta-analytische Auswertung der beiden Studien wird nicht berücksichtigt. Die unterschiedlich langen Studiendauern führen zu unterschiedlichen Effekten, die in der Meta-Analyse ein verzerrtes Bild ergeben. Des Weiteren wichen in diesen Studien die Therapiekonzepte voneinander ab: In der Studie P803 wurde eine Dosisanpassung des Sulfonylharnstoffes unabhängig von einem konkreten Blutzuckerzielwert, sondern mit dem Ziel, die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, einen HbA1c-Wert $\leq 6,5$ % zu erreichen, vorgenommen. Dagegen erfolgte in der Studie P024 eine Titration, wenn der Nüchternblutglukose-Wert ≥ 110 mg/dl lag. Aufgrund der wesentlich kürzeren Studiendauer der Studie P803 treten bei einigen patientenrelevanten Endpunkten keine bzw. nur sehr wenige Ereignisse (Mortalität, schwere

Hypoglykämien) auf, so dass Aussagen zur Homogenität der Patientenpopulationen nicht getroffen werden können. Eine fehlende Heterogenität im vorliegenden Fall ist jedoch noch kein Nachweis für eine Homogenität der Patientenpopulationen.

Die Kategorie „Anhaltspunkt“ trägt verschiedenen Unsicherheiten bezüglich der Datenlage Rechnung:

Für die Studie P024 liegen keine Angaben dazu vor, welcher Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patienten trotz einer maximal tolerierten Dosis von Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle hatte. Es daher nicht sicher, dass sich alle Patienten im Therapiestadium „nach Ausschöpfung einer maximal tolerierten Dosis von Metformin“ befanden, was Zulassungsvoraussetzung für den Einsatz von Sitagliptin ist.

Die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von Glimepirid bzw. in der zuletzt in Deutschland sowie der in Österreich aktuell gültigen Fachinformation von Glipizid sehen eine Titration vor. Für einen Teil der beobachteten Hypoglykämien ist nicht abschließend geklärt, ob diese nicht doch durch die Art der Titration im Sulfonylharnstoff-Arm bedingt sein können, sodass eine valide Interpretierbarkeit der Hypoglykämien nicht möglich ist.

Des Weiteren ist fraglich, ob ein Titrationsschritt von 2 mg Glimepirid anstelle einer möglichen Dosierungserhöhung um 1 mg für alle Patienten geeignet war, oder ob dieser Titrationsschritt mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko für einen Teil der Patienten der Studie P803 verbunden war.

Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium zu Studienbeginn (Studie P803 und P024) gewählte untere Wert des HbA1c (6,5 %) im dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 %. Daher erscheint fraglich, ob überhaupt für einen Teil der Patienten eine Therapieintensivierung angezeigt war.

In Studie P803 hatten 22 – 24 % der Patienten bereits zu Studienbeginn einen HbA1c \leq 7,0 %. Für diese Patienten ist unter Berücksichtigung des aktuellen Stands der medizinischen Erkenntnisse eine Therapieintensivierung in der Regel nicht erforderlich. Für Studie P024 liegen keine Angaben zum Anteil der Patienten vor, die bereits zu Studienbeginn einen HbA1c \leq 7,0 % hatten. Aus Angaben zur Per-Protokoll-Population (Seck et al. 2010) lässt sich schließen, dass dieser in beiden Armen mindestens 15 % betrug.

Weiterhin besteht eine Unsicherheit, ob die Ergebnisse auch auf Diabetiker übertragbar sind, bei denen eine weniger intensive Blutzuckersenkung verfolgt wird.

Unsicherheiten bestehen zudem aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der Mortalität, den Ergebnissen zu schweren Hypoglykämien und den Ergebnissen zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse in den beiden Studien.

Aus diesen Gründen betrachtet der G-BA die Aussagesicherheit als eingeschränkt und geht von einem Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen aus.

Fazit:

Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil liegen für Sitagliptin noch nicht vor. Diese sind aufgrund des chronischen

Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

In der Gesamtbetrachtung liegt für die Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimepirid in Kombination mit Metformin) bzw. gegenüber der Therapie mit Glipizid in Kombination mit Metformin vor, da aufgrund der Ergebnisse zu den symptomatischen bestätigten Hypoglykämien eine moderate Verbesserung des therapierelevanten Nutzens festgestellt wird.

Vor dem Hintergrund der fehlenden Langzeitdaten zu kardiovaskulären Endpunkten und zur Sicherheit sowie der teilweise widersprüchlichen Ergebnisse in den Studien hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und dem Auftreten schwerer Hypoglykämien kann insgesamt nicht von einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen ausgegangen werden. Eine Einstufung als beträchtlicher Zusatznutzen ist daher nicht gerechtfertigt.

- c) Zweifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist:

Für die Zweifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) bzw. nur Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

d) Dreifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Für die Dreifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen zu keiner adäquaten Blutzuckerkontrolle führen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin bzw. nur Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

e) Kombination Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Für die Kombination Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens der Kombination von Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin) hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie Hong 2012 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um eine explorative, randomisierte, offene Studie, in der die zusätzliche Gabe von Sitagliptin im Vergleich zu einer Insulindosissteigerung auf Grundlage einer bestehenden Insulintherapie untersucht wurde. Zusätzlich war in beiden Studienarmen eine Begleitbehandlung mit oralen Antidiabetika (α -Glucosidasehemmer, Sulfonylharnstoffe, Glinide und Glitazone) erlaubt.

Der G-BA erachtet jedoch die vorgelegten Daten der Studie Hong 2012 aus den folgenden Gründen als nicht geeignet für den Nachweis eines Zusatznutzens. Sitagliptin ist in Kombination mit Insulin und Metformin zugelassen, nicht jedoch in Kombination mit Insulin und anderen oralen Antidiabetika. In der Studie Hong 2012 erhielten Patienten in beiden Behandlungsarmen somit eine nicht zulassungskonforme Begleitbehandlung mit oralen Antidiabetika (α -Glucosidasehemmer, Sulfonylharnstoffe, Glinide und Glitazone). Daten zu einer zulassungskonform behandelten Teilpopulation (keine orale Begleitbehandlung bzw. Begleitbehandlung nur mit Metformin) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Ein weiterer Mangel der Studie Hong 2012 besteht darin, dass im Vergleichsarm lediglich eine Anpassung der Insulindosis möglich war, nicht jedoch eine Anpassung des Therapieregimes. Somit standen im Vergleichsarm der Studie nicht alle Möglichkeiten zur Optimierung der Insulintherapie zur Verfügung, die dem allgemein wissenschaftlich anerkannten Standard in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ2 entsprechen.

In Anbetracht der beschriebenen methodischen Mängel der vorgelegten Daten kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für die Kombination Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht

ausreichend senken, der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) nicht belegt ist.

Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Sitagliptin findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Abs. 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt. Der Beschluss über die Nutzenbewertung ist eine Feststellung über die Zweckmäßigkeit eines Arzneimittels im Sinne des § 12 SGB V. Maßstab für die Beurteilung der Zweckmäßigkeit einer medizinischen Intervention ist der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V. Unter Berücksichtigung der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts zum Versorgungsstandard des § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen gemacht werden können (vgl. zum allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V BSG, Urteil vom 01.03.2012 B 1 KR 7/10 R, Rn.65). Erforderlich ist dabei der Nachweis des Zusatznutzens in einer für die sichere Beurteilung ausreichenden Zahl von Behandlungsfällen auf der Grundlage wissenschaftlich einwandfrei geführter Statistiken über die Zahl der behandelten Fälle und die Therapierelevanz. Unter Anlegung dieses Maßstabes erweist sich das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Erkenntnismaterial als nicht hinreichend, um mit der erforderlichen Sicherheit feststellen zu können, dass Sitagliptin plus Metformin einen wissenschaftlich belegten Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, da ausreichend gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie weder im Dossier noch im Stellungnahmeverfahren dargestellt wurden. Aufgrund des chronischen Verlaufes der Diabetes mellitus Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten sind diese Langzeitdaten jedoch erforderlich. Darüber hinaus sind seit Markteinführung von Sitagliptin Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden. Der pharmazeutische Unternehmer hat im mündlichen Stellungnahmeverfahren vorgetragen, dass eine Studie zur Erhebung von Langzeitdaten läuft, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte. Diese soll im Dezember 2014 abgeschlossen sein. Der G-BA hält daher eine Befristung des Zusatznutzens von Sitagliptin bis zum 1. Oktober 2015 für gerechtfertigt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei diesen Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und

heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können.

Vor dem Hintergrund der unterschiedlichen veröffentlichten Patientenzahlen der für die Behandlung mit Gliptinen infrage kommenden Patientengruppen, berücksichtigt der G-BA die in den bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Januvia®/ Xelevia® (Wirkstoff: Sitagliptin) unter folgendem Link freizugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 3. Juli 2013):

Januvia®:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf

Xelevia®:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000762/WC500057864.pdf

Nach Markteinführung gab es Spontanberichte von Fällen akuter Pankreatitis als Nebenwirkung von Sitagliptin. Die Patienten sollen über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

In einer aktuellen Stellungnahme der EMA wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer GLP1-basierten Therapie (u.a. Sitagliptin) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch nicht abschließend bewertet werden kann.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2013).

Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Dosierung wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Für Sitagliptin wird eine Dosierung von 100 mg einmal täglich empfohlen.

Für Metformin in Kombination mit Insulin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen von bis zu 3 g Metformin täglich, verteilt über 2 - 3 Tagesdosen, möglich. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin/ Tablette zugrunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 mg - 3 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für die Berechnung eine Dosis von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

Die Anfangsdosis von Glimepirid in der Monotherapie beträgt 1 mg pro Tag, bei ausreichender Stoffwechseleinstellung ist diese Dosierung beizubehalten. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise erhöht werden. Die Therapie mit Glimepirid in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika soll mit einer niedrigen Anfangsdosis begonnen und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellaage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Glimepirid-Maximaldosis beträgt 6 mg.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und die Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation¹⁷ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 – 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Folglich bleiben Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über dem Durchschnittswert von 75,6 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Kosten:

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid, Glimepirid sowie Humaninsulin (NPH-Insulin) jeweils der Festbetrag zugrunde gelegt.

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 1,85 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

¹⁷ Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Für die Kombination von Sitagliptin mit Insulin bzw. Metformin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt.

Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin oder einer Metformin-Unverträglichkeit ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30% Normalinsulin zu 70% Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen und Lanzetten werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1 - 3 Mal täglich durchgeführt werden.

Aufgrund der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen und Lanzetten werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

3. Bürokratiekosten

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme GmbH hat mit Schreiben vom 22. Juni 2012 eingegangen am 25. Juni 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. August 2012 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 20. August 2012 statt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat das Dossier zur Nutzenbewertung am 27. März 2013 eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel, § 8 Nr. 3 VerfO des Wirkstoffs Sitagliptin ist der 1. April 2013.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 27. März 2013 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Sitagliptin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2013 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2013 auf der Internetseite des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 5. August 2013 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. September 2013 beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	17. Juli 2012	Beratung über die Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und weitere Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	7. August 2012	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	30. Juli 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	5. August 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. August 2013 3. September 2013 17. September 2013	Beratung über die Dossierbewertung sowie das Addendum des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2013	Abschließende Beratung der Beschluss- vorlage
Plenum	1. Oktober 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken