Zusammenfassende Dokumentation

Gemeinsamer Bundesausschuss

über die 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

A. Tragende Gründe und Beschluss 1

1. Rechtsgrundlage 1

2. Eckpunkte der Entscheidung 1

3. Bürokratiekosten 30

4. Verfahrensablauf 30

5. Beschluss 32

6. Anhang 57

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger 57

B. Bewertungsverfahren 71

1. Bewertungsgrundlagen 71

2. Bewertungsentscheidung 71

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 71

2.2 Nutzenbewertung 71

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 71

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen 71

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 71

2.2.4 Therapiekosten 72

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens 73

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens 73

2. Ablauf der mündlichen Anhörung 79

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen 81

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung 81

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens 82

5.1 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH 82

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 124
5.3 Stellungnahme der AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb 174
5.4 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 219
5.5 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft 244
5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin 277
5.7 Stellungnahme der DGEpi und GMDS der AG Pharmakoepidemiologie 287
5.8 Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V. 296
5.9 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH 310
5.10 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Michael Nauck 318
5.11 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. 324
D. Anlagen 349
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 349
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie 415

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 vorgetragenen 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 (PPARγ)-Agonisten (d.h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist

und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPARγ-Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.[1]

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:

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

[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.

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 belegt[4]. 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 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.

---

[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.

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.

   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:

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

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 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 belegt[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), 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

[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.

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 [9].

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

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) <u>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:</u>

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 Stellungnahmeverfahren befindet (Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfah-

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

rens 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 belegt[8].

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 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 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 Glimeprird 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 ist 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 entspre-

chend 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 Leitlinien[10] 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

[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.

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.

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 MACE[11]-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 MedDRA[12] 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.

[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

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 Zulassungsbehörde[13]) 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 Bewusstseinseintrübung, Bewusstlosigkeit oder einem 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 Prozent-

[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

punkten, 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:

[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.

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 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 deutlich 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 ≥ 6,5 % und ≤ 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 ≤ 6,5 %). Das Vorgehen in Studie P803, Sitagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepi-

rid 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 ≥ 6,5 % und ≤ 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-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 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 ≤ 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 Sitagliptingruppe 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 Glimepirid 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 MACE[15]-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 MedDRA[16] SOC Herzerkrankungen und der Erkrankungen des Nervensystems, je ohne Todesfälle, zurückgegriffen. Diese SOC-Auswertungen stellen keine prädefinierten Endpunkte der Studien dar.

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.

[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

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 therapierelevanten Nutzens zu werten.

Schwere Hypoglykamien waren in den Studien a priori derart operationalisiert, dass diese eine Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. Diese Operationalisierung entsprach den Kriterien der EMA-Guideline[13]. 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-marked severity“ 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 Bewusstseinstrübung, 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 Hypoyglykämien 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 Glimepirid 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 therapierelevanten Nutzens und damit 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 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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 nachprüfbare 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 generel-

len 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 Stoffwechsellage 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 Fachinformation[17] liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 – 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der 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 Köpergewicht 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.

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

[17] Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelhafte 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 Bewertungsverfahren 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 Vergleichs-therapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	30. Juli 2013	Information über eingegangene Stellung-nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhö-rung
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 Auswer-tung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	24. September 2013	Abschließende Beratung der Beschluss-vorlage
Plenum	1. Oktober 2013	Beschlussfassung über die Änderung der An-lage XII AM-RL

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

5. Beschluss

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 8. Oktober 2013 (BAnz AT 29.10.2013 B1), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sitagliptin wie folgt ergänzt:

Sitagliptin

Beschluss vom: 1. Oktober 2013
In Kraft getreten am: 1. Oktober 2013
BAnz AT 14.11.2013 B4

Zugelassenes Anwendungsgebiet (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 (PPARγ)-Agonisten (d.h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPARγ-Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.[1]

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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:

[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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie P063, relevante Teilpopulation):[2]

	Intervention Sitagliptin N=149 Patienten mit Ereignissen n (%)	Kontrolle Glipizid N=154 Patienten mit Ereignissen n (%)	**Intervention vs. Kontrolle** RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
Mortalität			
Gesamtmortalität[4]	0 (0) 0 (0)	5 (3,2) 4 (2,6)	0,14 [0,02; 0,80] 0,03 0,14 [0,02; 0,98] 0,051
Morbidität			
Kardiale Morbidität[5]	3 (2,0)	4 (2,6)	0,78 [0,18; 3,40] 0,808
Zerebrale Morbidität[6]	3 (2,0)	1 (0,6)	3,1 [0,33; 29,48] 0,312

[2] Daten aus Auftrag A13-03 des IQWiG vom 27. Juni 2013.
[3] Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.
[4] Daten zur Gesamtmortalität aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (vom 26. März 2013) sowie aus dem Stellungnahmeverfahren; zur Diskrepanz der Mortalitätsdaten siehe Tragende Gründe, Seite 11.
[5] Schwerwiegende kardiale Ereignisse; MedDRA SOC „Herzerkrankungen“, ohne Todesfälle.
[6] Schwerwiegende zerebrale Ereignisse; MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, ohne Todesfälle.

	Intervention Sitagliptin N=149 Patienten mit Ereignissen n (%)	Kontrolle Glipizid N=154 Patienten mit Ereignissen n (%)	**Intervention vs. Kontrolle** RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.			
Nebenwirkungen			
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	4 (2,7)	13 (8,4)	0,32 [0,11; 0,95] 0,030
Schwere Hypoglykämien	3 (2,0)	3 (1,9)	1,03 [0,21; 5,04] > 0,999
Pankreatitis	0 (0)	0 (0)	n. b.
Nierenfunktionsstörung[7]	1 (0,7)	2 (1,3)	0,53 [0,05; 5,12] 0,605
Beginn einer Dialyse	0 (0)	0 (0)	n. b.
Gesamtrate UE	111 (74,5)	113 (73,4)	
Gesamtrate SUE	27 (18,1)	25 (16,2)	1,12 [0,68; 1,83] 0,711
Therapieabbruch wegen UE	9 (6,0)	11 (7,1)	0,85 [0,36; 1,98]

[7] Schwerwiegende renale Ereignisse; MedDRA SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“, ohne Todesfälle.

	Intervention Sitagliptin N=149 Patienten mit Ereignissen n (%)	Kontrolle Glipizid N=154 Patienten mit Ereignissen n (%)	**Intervention vs. Kontrolle** RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
			0,762

Verwendete Abkürzungen:
KI = Konfidenzintervall; MedDRA SOC = Systemorganklasse gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechnet; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschte Ereignisse

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten zum Vergleich des Therapieregimes Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin (Studie P803) sowie zum Vergleich des Therapieregimes Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin (Studie P024):[2]

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803) bzw. Glipizid + Metformin (P024[8])		Intervention vs. Kontrolle
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	51	0 (0)	51	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,85] > 0,999
P024	58	1 (0,2)	58	8 (1,4)	0,21 [0,06; 0,77] 0,021
Morbidität					
Kardiale Morbidität[5]					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert

[8] Falls nicht anders angegeben, werden die Ergebnisse nach 104 Wochen dargestellt.

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803) bzw. Glipizid + Metformin (P024[8])		Intervention vs. Kontrolle
P803	51	2 (0,4)	51	2 (0,4)	1,00 [0,14; 7,15] > 0,999
P024	58	15 (2,6)	58	11 (1,9)	1,35 [0,63; 2,92] 0,553
Zerebrale Morbidität[6]					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	51	1 (0,2)	51	2 (0,4)	0,51 [0,05; 4,96] 0,584
P024	58	2 (0,3)	58	8 (1,4)	0,30 [0,09; 1,03] 0,064
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EQ-5D (VAS)					

Studie	N	Studienbeginn MW	Studienende MW	N	Studienbeginn MW (SD)	Studienende MW (SD)	ΔLSM [95 %-KI] p-Wert

	Intervention Sitagliptin + Metformin			Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803) bzw. Glipizid + Metformin (P024[8])			Intervention vs. Kontrolle
		(SD)	W (SD)				
P803	48	82,1 (13,7)	83,8 (13,7)	49	80,6 (15,4)	83,5 (13,8)	-0,5 [-1,9; 1,0] 0,514
P024	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.						
Nebenwirkungen							
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)							
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		N	Patienten mit Ereignissen n (%)		RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	51	3 (0,6)		51	33 (6,4)		0,18 [0,09; 0,35] < 0,001
P024 (nach Woche 52)	58	4 (0,7)		58	44 (7,5)		0,17 [0,10; 0,31] < 0,001
P024 (nach Woche 104)	58	5 (0,9)		58	48 (8,2)		0,18 [0,10; 0,32] < 0,001

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803) bzw. Glipizid + Metformin (P024[8])		Intervention vs. Kontrolle
Schwere Hypoglykämien					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	51	1 (0,2)	51	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,62] 0,624
P024 (nach Woche 52)	58	1 (0,2)	58	7 (1,2)	0,22 [0,05; 0,88] 0,038
P024 (nach Woche 104)	58	1 (0,2)	58	9 (1,5)	0,20 [0,06; 0,69] 0,011
Pankreatitis					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	51	1 (0,2)	51	0 (0)	7,42 [0,15; 373,83] 0,499
P024	58	2 (0,3)	58	0 (0)	7,35

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803) bzw. Glipizid + Metformin (P024[8])		Intervention vs. Kontrolle
					[0,46; 117,67] 0,500
Nierenfunktionsstörung[7]					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	51	0 (0)	51	0 (0)	n. b.
P024	58	4 (0,7)	58	4 (0,7)	0,99 [0,25; 3,99] > 0,999
Gesamtrate UE					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	51	244 (47,3)	51	291 (56,2)	
P024	58	452 (76,9)	58	480 (82,2)	
Gesamtrate SUE					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI]

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803) bzw. Glipizid + Metformin (P024[8])		Intervention vs. Kontrolle
					p-Wert
P803	51	16 (3,1)	51	11 (2,1)	1,46 [0,68; 3,12] 0,338
P024	58	64 (10,9)	58	73 (12,5)	0,87 [0,64; 1,19] 0,414
Therapieabbruch wegen UE					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	51	10 (1,9)	51	2 (0,4)	3,86 [1,24; 12,05] 0,020
P024	58	23 (3,9)	58	29 (5,0)	0,79 [0,46; 1,35] 0,398

Verwendete Abkürzungen:
EQ-5D (VAS) = European Quality of Life-5 Dimensions (Visuelle Analogskala); KI = Konfidenzintervall; ΔLSM = Differenz bestimmt nach der Methode der kleinsten Quadrate; MedDRA SOC = Systemorganklasse gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW (SD) = Mittelwert (Standardabweichung); N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechnet; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschte Ereignisse

c) Zweifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzu-

cker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

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:

Anzahl: ca. 522 500 Patienten

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

Anzahl: ca. 634 600 Patienten

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:

Anzahl: ca. 35 900 Patienten

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

Anzahl: ca. 62 400 Patienten

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

Anzahl: ca. 450 000 - 650 000 Patienten

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 vorgenommen werden kann.

4. Therapiekosten

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:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))				
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[9]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sitagliptin	100 mg	98	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))			
Glibenclamid[10]	3,5 mg	180	182,5 - 1095
oder Glimepirid	1 - 6 mg	180	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[9]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte

[9] jeweils größte Packung

[10] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 - 10,5 mg.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[9]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sitagliptin	188,16 €	163,89 € [1,85 €[11]; 22,42 €[12]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))		
Glibenclamid[13] oder Glimepirid[13]	14,93 € 16,87 € - 82,53 €	12,77 € [1,85 €[11]; 0,31 €[12]] 14,55 € - 75,02 € [1,85 €[11]; 0,47 € - 5,66 €[12]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sitagliptin	610,41 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid[10] oder Glimepirid[10]	12,95 € - 77,68 € 29,50 € - 152,12 €

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

<u>Behandlungsdauer:</u>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

[11] Rabatt nach § 130 SGB V.
[12] Rabatt nach § 130a SGB V.
[13] Festbetrag

Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)				
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[9]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sitagliptin	100 mg	98	365
Metformin[14]	1000 mg	180	365 - 1095
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)			
Glibenclamid[10] oder Glimepirid	3,5 mg 1 mg - 6 mg	180 180	182,5 - 1095 365
Metformin[14]	1000 mg	180	365 - 1095

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis[9])	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sitagliptin	188,16 €	163,89 € [1,85 €[11]; 22,42 €[12]]
Metformin[13]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[11]; 0,62 €[12]]

[14] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 - 3 g.

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis[9])	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)		
Glibenclamid[13] oder Glimepirid[13]	14,93 € 16,87 € - 82,53 €	12,77 € [1,85 €[11]; 0,30 €[12]] 14,55 € - 75,02 € [1,85 €[11]; 0,47 € - 5,66 €[12]]
Metformin[13]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[11]; 0,62 €[12]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sitagliptin + Metformin	643,48 € - 709,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin)	
Glibenclamid + Metformin oder Glimepirid + Metformin	46,02 € - 176,90 € 62,58 € - 251,34 €

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:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365

Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[9]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sitagliptin	100 mg	98	365
Glibenclamid[10] oder Glimepirid	3,5 mg 1 mg - 6 mg	180 180	182,5 - 1095 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[15]	100 I.E./ml	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
Glibenclamid oder Glimepirid	3,5 mg 1 mg - 6 mg	180 180	182,5 - 1095 365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[15]	100 I.E./ml	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.

[15] Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“).

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[9]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sitagliptin	188,16 €	163,89 € [1,85 €[11]; 22,42 €[12]]
Glibenclamid[13] oder Glimepirid[13]	14,93 € 16,87 € - 82,53 €	12,77 € [1,85 €[11]; 0,31 €[12]] 14,55 € - 75,02 € [1,85 €[11]; 0,47 € - 5,66 €[12]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Humansinsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[13]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[11]; 6,22 €[12]]
Glibenclamid[13] oder Glimepirid[13]	14,93 € 16,87 € - 82,53 €	12,77 € [1,85 €[11]; 0,31 €[12]] 14,55 € - 75,02 € [1,85 €[11]; 0,47 € - 5,66 €[12]]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[13]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[11]; 6,22 €[12]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[16]	Anzahl Messungen/ Tag	Verbrauch Teststreifen/ Jahr	Kosten/Jahr
Kombinationstherapie mit Hu-	Blutzuckerteststreifen	13,90 €	1 - 3	365 - 1095	101,47 € - 304,41 €

[16] Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. August 2013.

maninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Lanzetten	3,80 €	1 - 3	365 - 1095	6,94 € - 20,80 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sitagliptin + Glibenclamid oder Sitagliptin + Glimepirid	623,35 € - 688,09 € 639,91 € - 762,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glibenclamid oder Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glimepirid	388,08 € - 827,95 € 404,64 € - 902,39 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,14 € - 750,28 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Blutzuckerteststreifen Lanzetten	 101,47 € - 304,41 € 6,94 € - 20,80 €

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich kontinuierlich	365 365	365 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)				

Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[9]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sitagliptin	100 mg	98	365
Metformin[14]	1000 mg	180	365 - 1095
Glibenclamid[10] oder	3,5 mg	180	182,5 - 1095
Glimepirid	1 mg - 6 mg	180	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[15]	100 I.E./ ml	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
Metformin[14]	1000 mg	180	365 - 1095
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[15]	100 I.E./ ml	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[9]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sitagliptin	188,16 €	163,89 € [1,85 €[11]; 22,42 €[12]]
Metformin[13]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[11]; 0,62 €[12]]
Glibenclamid[13]	14,93 €	12,77 €

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabe-preis)[9]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorge-schriebener Rabatte
oder Glimepirid[13]	 16,87 € - 82,53 €	[1,85 €[11]; 0,31 €[12]] 14,55 € - 75,02 € [1,85 €[11]; 0,47 € - 5,66 €[12]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[13]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[11]; 6,22 €[12]]
Metformin[13]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[11]; 0,62 €[12]]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[13]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[11]; 6,22 €[12]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/ Packung[16]	Anzahl Mes-sungen/ Tag	Verbrauch Teststreifen/ Jahr	Kosten/Jahr
Kombinations-therapie mit Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker-teststreifen	13,90 €	1 - 3	365 - 1095	101,47 € - 304,41 €
	Lanzetten	3,80 €	1 - 3	365 - 1095	6,94 € - 20,80 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sitagliptin + Metformin + Glibenclamid oder Sitagliptin + Metformin + Glimepirid	656,43 € - 787,31 € 672,98 € - 861,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,21 € - 849,49 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam	
Konventionelle Insulintherapie	375,14 € - 750,28 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Mischinsulin	
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Blutzuckerteststreifen Lanzetten	101,47 € - 304,41 € 6,94 € - 20,80 €

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[9]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sitagliptin	100 mg	98	365
Humaninsulin	100 I.E./ml	3000 I.E.	13797 - 27594 I.E.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[9]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
(NPH-Insulin)[15]			
Metformin[14]	1000 mg	180	365 - 1095
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[15]	100 I.E./ml	3000 I.E.	13797 - 27594 I.E.
Metformin[14]	1000 mg	180	365 - 1095
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[15]	100 I.E./ml	3000 I.E.	13797 - 27594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[9]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sitagliptin	188,16 €	163,89 € [1,85 €[11]; 22,42 €[12]]
Humaninsulin (NPH-Insulin)[13]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[11]; 6,22 €[12]]
Metformin[13]	18,78	16,31 € [1,85 €[11]; 0,62 €[12]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[13]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[11]; 6,22 €[12]]
Metformin[13]	18,78	16,31 € [1,85 €[11]; 0,62 €[12]]
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[13]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[11]; 6,22 €[12]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sitagliptin + Humaninsulin	985,54 € - 1360,68 €
Sitagliptin + Humaninsulin + Metformin	1018,61 € - 1459,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,21 € - 849,49 €
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	375,14 € - 750,28 €

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. Oktober 2013 in Kraft.

2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2015 befristet.

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

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger
Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung
Veröffentlicht am Donnerstag, 14. November 2013
BAnz AT 14.11.2013 B4

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Sitagliptin

Vom 1. Oktober 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 8. Oktober 2013 (BAnz AT 29.10.2013 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sitagliptin wie folgt ergänzt:

Sitagliptin

Zugelassenes Anwendungsgebiet (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 ($PPAR_\gamma$)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines $PPAR_\gamma$-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem $PPAR_\gamma$-Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.[1]

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:

- einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem $PPAR_\gamma$-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines $PPAR_\gamma$-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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

   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)

   Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

   Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

[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.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.

Studienergebnisse nach Endpunkten (Studie P063, relevante Teilpopulation):[2]

	Intervention Sitagliptin N=149 Patienten mit Ereignissen n (%)	Kontrolle Glipizid N=154 Patienten mit Ereignissen n (%)	Intervention vs. Kontrolle RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
Mortalität			
Gesamtmortalität[4]	0 (0) 0 (0)	5 (3,2) 4 (2,6)	0,14 [0,02; 0,80] 0,03 0,14 [0,02; 0,98] 0,051
Morbidität			
Kardiale Morbidität[5]	3 (2,0)	4 (2,6)	0,78 [0,18; 3,40] 0,808
Zerebrale Morbidität[6]	3 (2,0)	1 (0,6)	3,1 [0,33; 29,48] 0,312
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.			
Nebenwirkungen			
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	4 (2,7)	13 (8,4)	0,32 [0,11; 0,95] 0,030
Schwere Hypoglykämien	3 (2,0)	3 (1,9)	1,03 [0,21; 5,04] > 0,999
Pankreatitis	0 (0)	0 (0)	n. b.
Nierenfunktionsstörung[7]	1 (0,7)	2 (1,3)	0,53 [0,05; 5,12] 0,605
Beginn einer Dialyse	0 (0)	0 (0)	n. b.
Gesamtrate UE	111 (74,5)	113 (73,4)	
Gesamtrate SUE	27 (18,1)	25 (16,2)	1,12 [0,68; 1,83] 0,711
Therapieabbruch wegen UE	9 (6,0)	11 (7,1)	0,85 [0,36; 1,98] 0,762

Verwendete Abkürzungen:

KI = Konfidenzintervall; MedDRA SOC = Systemorganklasse gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechnet; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschte Ereignisse

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

[2] Daten aus Auftrag A13-03 des IQWiG vom 27. Juni 2013.
[3] Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.
[4] Daten zur Gesamtmortalität aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (vom 26. März 2013) sowie aus dem Stellungnahmeverfahren; zur Diskrepanz der Mortalitätsdaten siehe Tragende Gründe, Seite 11.
[5] Schwerwiegende kardiale Ereignisse; MedDRA SOC „Herzerkrankungen“, ohne Todesfälle.
[6] Schwerwiegende zerebrale Ereignisse; MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, ohne Todesfälle.
[7] Schwerwiegende renale Ereignisse; MedDRA SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“, ohne Todesfälle.

Studienergebnisse nach Endpunkten zum Vergleich des Therapieregimes Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin (Studie P803) sowie zum Vergleich des Therapieregimes Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin (Studie P024):[2]

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803) bzw. Glipizid + Metformin (P024[8])		Intervention vs. Kontrolle
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	516	0 (0)	518	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,85] > 0,999
P024	588	1 (0,2)	584	8 (1,4)	0,21 [0,06; 0,77] 0,021
Morbidität					
Kardiale Morbidität[5]					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	516	2 (0,4)	518	2 (0,4)	1,00 [0,14; 7,15] > 0,999
P024	588	15 (2,6)	584	11 (1,9)	1,35 [0,63; 2,92] 0,553
Zerebrale Morbidität[6]					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	516	1 (0,2)	518	2 (0,4)	0,51 [0,05; 4,96] 0,584
P024	588	2 (0,3)	584	8 (1,4)	0,30 [0,09; 1,03] 0,064
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EQ-5D (VAS)					

Studie	N	Studien-beginn MW (SD)	Studien-ende MW (SD)	N	Studien-beginn MW (SD)	Studienende MW (SD)	ΔLSM [95 %-KI] p-Wert
P803	488	82,1 (13,7)	83,8 (13,7)	493	80,6 (15,4)	83,5 (13,8)	–0,5 [–1,9; 1,0] 0,514
P024	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.						
Nebenwirkungen							
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)							

[8] Falls nicht anders angegeben, werden die Ergebnisse nach 104 Wochen dargestellt.

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803) bzw. Glipizid + Metformin (P024[8])		Intervention vs. Kontrolle
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	516	3 (0,6)	518	33 (6,4)	0,18 [0,09; 0,35] < 0,001
P024 (nach Woche 52)	588	4 (0,7)	584	44 (7,5)	0,17 [0,10; 0,31] < 0,001
P024 (nach Woche 104)	588	5 (0,9)	584	48 (8,2)	0,18 [0,10; 0,32] < 0,001
Schwere Hypoglykämien					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	516	1 (0,2)	518	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,62] 0,624
P024 (nach Woche 52)	588	1 (0,2)	584	7 (1,2)	0,22 [0,05; 0,88] 0,038
P024 (nach Woche 104)	588	1 (0,2)	584	9 (1,5)	0,20 [0,06; 0,69] 0,011
Pankreatitis					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	516	1 (0,2)	518	0 (0)	7,42 [0,15; 373,83] 0,499
P024	588	2 (0,3)	584	0 (0)	7,35 [0,46; 117,67] 0,500
Nierenfunktionsstörung[7]					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	516	0 (0)	518	0 (0)	n. b.
P024	588	4 (0,7)	584	4 (0,7)	0,99 [0,25; 3,99] > 0,999
Gesamtrate UE					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	516	244 (47,3)	518	291 (56,2)	
P024	588	452 (76,9)	584	480 (82,2)	

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803) bzw. Glipizid + Metformin (P024[8])		Intervention vs. Kontrolle
Gesamtrate SUE					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	516	16 (3,1)	518	11 (2,1)	1,46 [0,68; 3,12] 0,338
P024	588	64 (10,9)	584	73 (12,5)	0,87 [0,64; 1,19] 0,414
Therapieabbruch wegen UE					
Studie	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR bzw. Peto-OR[3] [95 %-KI] p-Wert
P803	516	10 (1,9)	518	2 (0,4)	3,86 [1,24; 12,05] 0,020
P024	588	23 (3,9)	584	29 (5,0)	0,79 [0,46; 1,35] 0,398

Verwendete Abkürzungen:

EQ-5D (VAS) = European Quality of Life-5 Dimensions (Visuelle Analogskala); KI = Konfidenzintervall; ΔLSM = Differenz bestimmt nach der Methode der kleinsten Quadrate; MedDRA SOC = Systemorganklasse gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities; MW (SD) = Mittelwert (Standardabweichung); N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechnet; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschte Ereignisse

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 in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. nur Therapie mit Humaninsulin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

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:

Anzahl: ca. 522 500 Patienten

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

Anzahl: ca. 634 600 Patienten

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:

Anzahl: ca. 35 900 Patienten

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

Anzahl: ca. 62 400 Patienten

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

Anzahl: ca. 450 000 bis 650 000 Patienten

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 vorgenommen werden kann.

4. Therapiekosten

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:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])				
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[9]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sitagliptin	100 mg	98	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])			
Glibenclamid[10] oder	3,5 mg	180	182,5 – 1095
Glimepirid	1 – 6 mg	180	365

[9] jeweils größte Packung

[10] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[9]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sitagliptin	188,16 €	163,89 € [1,85 €[11]; 22,42 €[12]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])		
Glibenclamid[13] oder Glimepirid[13]	14,93 € 16,87 € – 82,53 €	12,77 € [1,85 €[11]; 0,31 €[12]] 14,55 € – 75,02 € [1,85 €[11]; 0,47 € – 5,66 €[12]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sitagliptin	610,41 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid])	
Glibenclamid[10] oder Glimepirid[10]	12,95 € – 77,68 € 29,50 € – 152,12 €

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin)				
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[9]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sitagliptin	100 mg	98	365
Metformin[14]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin)			
Glibenclamid[10] oder Glimepirid	3,5 mg 1 mg – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365
Metformin[14]	1 000 mg	180	365 – 1 095

[11] Rabatt nach § 130 SGB V.
[12] Rabatt nach § 130a SGB V.
[13] Festbetrag
[14] Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1 – 3 g.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[9]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sitagliptin	188,16 €	163,89 € [1,85 €[11]; 22,42 €[12]]
Metformin[13]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[11]; 0,62 €[12]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin)		
Glibenclamid[13] oder	14,93 €	12,77 € [1,85 €[11]; 0,30 €[12]]
Glimepirid[13]	16,87 € – 82,53 €	14,55 € – 75,02 € [1,85 €[11]; 0,47 € – 5,66 €[12]]
Metformin[13]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[11]; 0,62 €[12]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sitagliptin + Metformin	643,48 € – 709,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Metformin)	
Glibenclamid + Metformin oder	46,02 € – 176,90 €
Glimepirid + Metformin	62,58 € – 251,34 €

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:

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten)[9]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sitagliptin	100 mg	98	365
Glibenclamid[10] oder Glimepirid	3,5 mg 1 mg – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[15]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Glibenclamid oder Glimepirid	3,5 mg 1 mg – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[15]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[9]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sitagliptin	188,16 €	163,89 € [1,85 €[11]; 22,42 €[12]]
Glibenclamid[13] oder Glimepirid[13]	14,93 € 16,87 € – 82,53 €	12,77 € [1,85 €[11]; 0,31 €[12]] 14,55 € – 75,02 € [1,85 €[11]; 0,47 € – 5,66 €[12]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Humansinsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[13]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[11]; 6,22 €[12]]
Glibenclamid[13] oder Glimepirid[13]	14,93 € 16,87 € – 82,53 €	12,77 € [1,85 €[11]; 0,31 €[12]] 14,55 € – 75,02 € [1,85 €[11]; 0,47 € – 5,66 €[12]]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[13]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[11]; 6,22 €[12]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/Packung[16]	Anzahl Messungen/Tag	Verbrauch Teststreifen/Jahr	Kosten/Jahr
Kombinationstherapie mit Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzuckerteststreifen	13,90 €	1 – 3	365 – 1 095	101,47 € – 304,41 €
	Lanzetten	3,80 €	1 – 3	365 – 1 095	6,94 € – 20,80 €

[15] Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 – 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009").

[16] Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St. ; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. August 2013.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sitagliptin + Glibenclamid oder Sitagliptin + Glimepirid	623,35 € – 688,09 € 639,91 € – 762,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid] + Humaninsulin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glibenclamid oder Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glimepirid	388,08 € – 827,95 € 404,64 € – 902,39 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	375,14 € – 750,28 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Blutzuckerteststreifen Lanzetten	 101,47 € – 304,41 € 6,94 € – 20,80 €

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[9]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sitagliptin	100 mg	98	365
Metformin[14]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Glibenclamid[10] oder Glimepirid	3,5 mg 1 mg – 6 mg	180 180	182,5 – 1 095 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[15]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin[14]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[15]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[9]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sitagliptin	188,16 €	163,89 € [1,85 €[11]; 22,42 €[12]]
Metformin[13]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[11]; 0,62 €[12]]
Glibenclamid[13] oder	14,93 €	12,77 € [1,85 €[11]; 0,31 €[12]]
Glimepirid[13]	16,87 € – 82,53 €	14,55 € – 75,02 € [1,85 €[11]; 0,47 € – 5,66 €[12]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[13]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[11]; 6,22 €[12]]
Metformin[13]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[11]; 0,62 €[12]]
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam		
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[13]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[11]; 6,22 €[12]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/Packung[16]	Anzahl Messungen/Tag	Verbrauch Teststreifen/Jahr	Kosten/Jahr
Kombinationstherapie mit Humaninsulin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzuckerteststreifen	13,90 €	1 – 3	365 – 1 095	101,47 € – 304,41 €
	Lanzetten	3,80 €	1 – 3	365 – 1 095	6,94 € – 20,80 €

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sitagliptin + Metformin + Glibenclamid oder Sitagliptin + Metformin + Glimepirid	656,43 € – 787,31 € 672,98 € – 861,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,21 € – 849,49 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam	
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	375,14 € – 750,28 €
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Blutzuckerteststreifen Lanzetten	 101,47 € – 304,41 € 6,94 € – 20,80 €

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

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sitagliptin	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam)				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich, 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam				
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten)[9]	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Sitagliptin	100 mg	98	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)[15]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin[14]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)			
Humaninsulin (NPH-Insulin)[15]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.
Metformin[14]	1 000 mg	180	365 – 1 095
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam			
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[15]	100 I.E./ml	3 000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[9]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Sitagliptin	188,16 €	163,89 € [1,85 €[11]; 22,42 €[12]]
Humaninsulin (NPH-Insulin)[13]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[11]; 6,22 €[12]]
Metformin[13]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[11]; 0,62 €[12]]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)		
Humaninsulin (NPH-Insulin)[13]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[11]; 6,22 €[12]]
Metformin[13]	18,78 €	16,31 € [1,85 €[11]; 0,62 €[12]]
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam		

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)[9]	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin[13]	89,64 €	81,57 € [1,85 €[11]; 6,22 €[12]]

Stand Lauer-Taxe: 1. August 2013

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Sitagliptin + Humaninsulin	985,54 € – 1 360,68 €
Sitagliptin + Humaninsulin + Metformin	1 018,61 € – 1 459,90 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	408,21 € – 849,49 €
Konventionelle Insulintherapie Mischinsulin	375,14 € – 750,28 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 1. Oktober 2013 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2015 befristet.

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

Berlin, den 1. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. März 2013 ein Dossier zum Wirkstoff Sitagliptin eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2013 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A „Tragende Gründe und Beschluss“; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie - Zweckmäßige Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses „Arzneimittel“ zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 " Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung

zur Übersicht

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Sitagliptin

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Sitagliptin
- **Handelsname:** Januvia®, Xelevia®
- **Therapeutisches Gebiet:** Diabetes mellitus Typ 2
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** MSD SHARP & DOHME GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2013
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2013

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel VerfO G-BA § 1 Abs. 2 Nr. 3 und 7.
Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt. Über die angeforderten Angaben hinausgehende Informationen werden nicht zur Nutzenbewertung berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-04-01-D-054)

- Modul 1 (1.1 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-275/2013-03-26_Modul1_Sitagliptin.pdf)
- Modul 2 (832.7 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-276/2013-03-26_Modul2_Sitagliptin.pdf)
- Modul 3A (1.2 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-277/2013-03-26_Modul3A_Sitagliptin.pdf)
- Modul 3B (893.4 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-278/2013-03-26_Modul3B_Sitagliptin.pdf)
- Modul 3C (778.6 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-280/2013-03-26_Modul3C_Sitagliptin.pdf)
- Modul 3D (782.0 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-281/2013-03-26_Modul3D_Sitagliptin.pdf)
- Modul 3E (850.4 kB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-282/2013-03-26_Modul3E_Sitagliptin.pdf)
- Modul 4A (6.1 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-283/2013-03-26_Modul4A_Sitagliptin.pdf)
- Modul 4B (2.6 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-284/2013-03-26_Modul4B_Sitagliptin.pdf)
- Modul 4C (1.3 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-285/2013-03-26_Modul4C_Sitagliptin.pdf)
- Modul 4D (1.4 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-286/2013-03-26_Modul4D_Sitagliptin.pdf)
- Modul 4E (1.2 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-287/2013-03-26_Modul4E_Sitagliptin.pdf)
- Unterlage gemäß 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO (4.2 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-289/Sitagliptin_Unterlage-nach-5Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (940.8 kB, PDF) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-55/Informationen%20zur%20zVT_Sitagliptin.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)

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 (PPARγ)-Agonisten (d.h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPARγ-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem (PPARγ)-Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:

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

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Monotherapie:

- *Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)*

Kombinationstherapie:

Orale Zweifach-Kombination:

1. Sitagliptin + Metformin
   Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin
2. Sitagliptin + Sulfonylharnstoff
   Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin

Orale Dreifach-Kombination:

- Sitagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin
  Metformin + Humaninsulin

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

Kombination mit Insulin:

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

Stand der Information: März 2013

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft (5. Kap. § 6 VerfO), in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2013 veröffentlicht:

- Nutzenbewertung IQWiG (1.6 MB, PDF)
  (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-288/2013-06-27_A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2013
- Mündliche Anhörung: 05.08.2013 oder 06.08.2013

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Sitagliptin - 2013-04-01-D-054*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- Anlage III Word (155.0 kB, Word)
  (http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2013** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Sitagliptin - 2013-04-01-D-054*) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 05.08.2013 oder 06.08.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 29.07.2013 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff: Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Saxagliptin, Saxagliptin/Metformin, Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin

Stand: 30.07.2013

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1] Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
MSD SHARP & DOHME GmbH	22.07.2013
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	22.07.2013
AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb	19.07.2013
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	22.07.2013
Deutsche Diabetes Gesellschaft	22.07.2013
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin	20.07.2013
AG Pharmakoepidemiologie	22.07.2013
Forschergruppe Diabetes e.V.	18.07.2013
Novartis Pharma GmbH	22.07.2013
Diabeteszentrum Bad Lauterberg	22.07.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	22.07.2013

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
MSD Sharp & Dohme GmbH	Herr Dr. Dr. Löbner Herr Dr. Dr. Krobot Herr Dr. Lang Herr Dr. Michailov
AstraZeneca GmbH	Frau Dr. Pahor Herr Dr. Runge Frau Wilkens
Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Herr Pfeil Frau Dr. Palm
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG	Herr Dr. Pfannkuche Frau Dr. Schreeb Herr Dr. Mehlburger
Lilly Deutschland GmbH	Frau Prof. Dr. Kretschmer Herr Prof. Dr. Brendel

Novartis Pharma GmbH	Frau Dr. Eichele Herr Dr. Wasmuth Herr Dr. Dworak Herr Dr. Kress
UCB Pharma GmbH	Herr Dr. Randerath Frau Dr. Peters
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herr Dr. Wille Herr Prof. Niebling
Deutsche Diabetes Gesellschaft	Herr Prof. Dr. Matthaei Herr Prof. Dr. Müller-Wieland
AG Pharmakoepidemiologie	Herr PD Dr. Andersohn
Forschergruppe Diabetes e.V. Helmholtz Zentrum	Herr Prof. Dr. Schnell
Arzt für Allgemeinmedizin	Herr Defér
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	Herr Dr. Dintsios Herr Dr. Rasch
Diabeteszentrum Bad Lauterberg	Herr Prof. Dr. Nauck

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

5.1 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GmbH

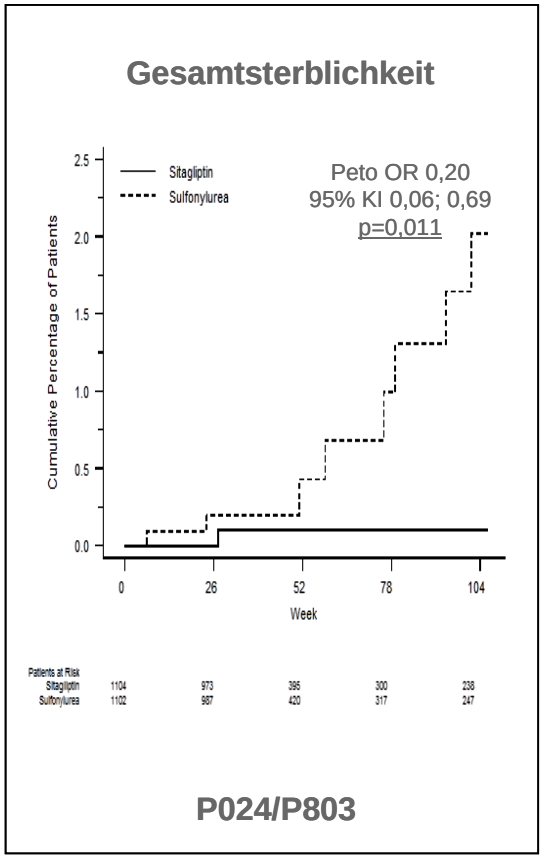
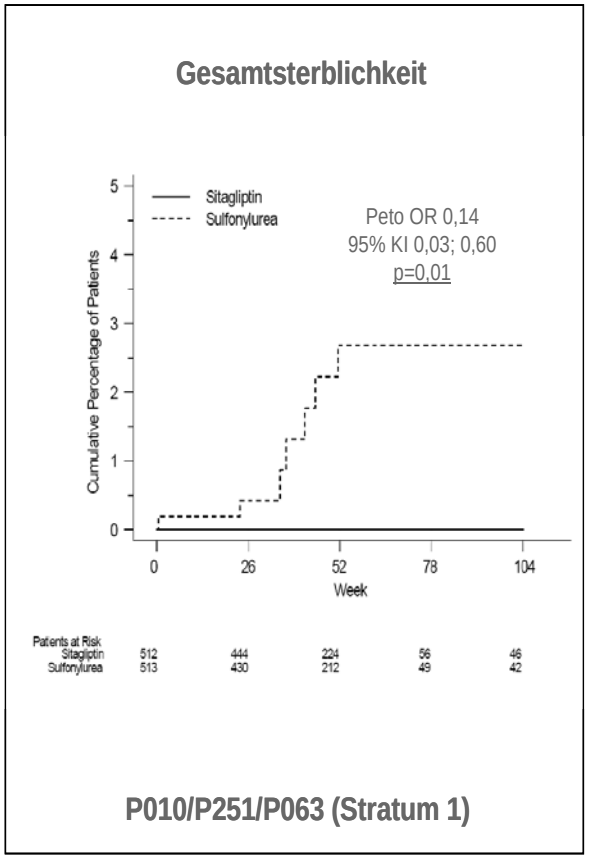
Datum	22.07.2013
Stellungnahme zu	Sitagliptin (JANUVIA®; XELEVIA®)
Stellungnahme von	*MSD SHARP & DOHME GmbH*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hinweis für die ebenfalls von uns eingereichte Stellungnahme zu Sitagliptin/Metformin (A13-03): Die Punkte 1 und 3 - 6 dieser Stellungnahme werden auch für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin (A13-03) geltend gemacht.	
<u>1. Bei Anwendung IN KOMBINATION MIT METFORMIN</u> **1.1 Zusatznutzen zur Gesamtsterblichkeit bestätigt sich auch für die Monotherapie** Zum Zusatznutzen in Bezug auf die Gesamtsterblichkeit weisen wir darauf hin, dass die in Kombination mit Metformin beobachtete geringere Gesamtsterblichkeit (Studie P024 alleine: p=0,02; Studien P024/P804 kombiniert, p=0,01) <u>in davon völlig unabhängigen Studien</u> bei Männern und Frauen auch für die Monotherapie beobachtet wird (Studie P063 alleine: p=0,03; Studien	<u>Sitagliptin-Monotherapie:</u> 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.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
P010/P251/P063 (Stratum 1) kombiniert, p=0,01). Stellungnahmepunkt 2.2 führt dies im Detail aus.   	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.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wie die Abbildung zeigt, sind die Todesfälle in beiden Anwendungsgebieten jeweils über den gesamten Zeitverlauf zu beobachten. **In der Zusammenschau verfestigt sich ein Zusatznutzen in Bezug auf die Gesamtsterblichkeit für Männer und Frauen in beiden Anwendungsgebieten.**	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

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. <u>Kombination mit Metformin:</u> 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

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	[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.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Nachbeobach-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tung 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 Sitagliptingruppe 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.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.2 Zusatznutzen in Bezug auf Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse Wir belegen im Dossier einen Zusatznutzen im international akzeptierten kardiovaskulären Sicherheitsendpunkt „FDA-defined custom major cardiovascular adverse events“ (Peto-OR 0,13 [0,03; 0,54], p=0,005). In der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWIGs wird die kardiovaskuläre Sicherheit über die MedDRA Systemorganklassen „Herzerkrankungen“ (für kardiale Morbidität) bzw. „Erkrankungen des Nervensystems“ (für zerebrale Morbidität) erfasst. Dieser Ansatz ist für die Fragestellung jedoch nicht geeignet, finden sich doch alleine unter „Erkrankungen des Nervensystems“ über 3000 Krankheitsentitäten. Die Mehrzahl von ihnen ohne jeglichen Bezug zur eigentlichen Fragestellung, z. B. Trisomie 13, Spina bifida, Amaurotische Familiäre Idiotie. Ein Beispiel mag die Problematik verdeutlichen. Hinter den zwei vs. acht „zerebralen“ Ereignissen unter Sitagliptin vs. Glipizid in der Studie P024 in der Nutzenbewertung des IQWIG (Tabelle 36, S. 81) verbergen sich zwei lumbale Radikulopathien, d. h. Schädigungen der Nervenwurzeln im Lendenbereich (Studienbericht, Tabelle 12-22, S. 159). Aussagen zur relativen kardiovaskulären Sicherheit können auf diese Art nicht getroffen werden.	Die Ergebnisse zu den kardialen und zerebralen Ereignissen waren in den Studien P803 und P024 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 Glimepirid 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 MACE - Darstellung als schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf. Für

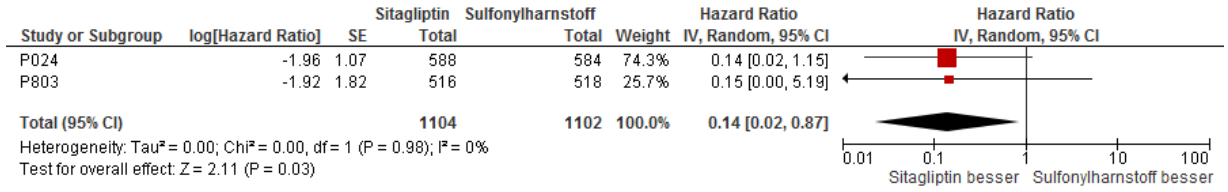
Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hierfür ist eine spezifischere Vorgehensweise erforderlich, wie wir sie in unserem Dossier dargestellt haben. Der international akzeptierte kardiovaskuläre Sicherheitsendpunkt „FDA-defined custom major cardiovascular adverse events“ (FDA custom MACE) umfasst das Ereignis „kardiovaskulärer Tod“ und 34 unerwünschte Ereignisse nach MedDRA, verteilt auf die drei Systemorganklassen „Herzerkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, sowie "Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“. Da Sitagliptin bereits 2007 zugelassen war, erfolgten unsere kardiovaskulären Sicherheitsanalysen zunächst auf der Basis einer eigenen prä-spezifizierten Auswahl von Preferred Terms des MedDRA Systems, welche über den späteren kardiovaskulären Sicherheitsendpunkt „FDA-defined custom major cardiovascular adverse events“ hinaus sechs weitere MedDRA-Begriffe enthielt. Wie in unserem Dossier in Modul 4B auf den Seiten 78 bis 82 detailliert dargestellt, entsprechen die in unserem Dossier berichteten Ergebnisse den Ergebnissen der FDA-Definition und damit einem international akzeptierten kardiovaskulären Sicherheitsendpunkt. **In diesem international akzeptierten kardiovaskulären Sicherheitsendpunkt FDA custom MACE ergibt sich ein <u>Beleg</u> für einen <u>erheblichen Zusatznutzen</u> von Sitagliptin/Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff/Metformin (Peto-OR 0,13 [0,03; 0,54], p=0,005).**	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 MedDRA SOC Herzerkrankungen und der Erkrankungen des Nervensystems, je ohne Todesfälle, zurückgegriffen. Diese SOC-Auswertungen stellen keine prädefinierten Endpunkte der Studien dar. Es liegen daher für die Endpunktkategorie Morbidität, insbesondere für die bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Regel die Prognose entscheidenden kardio- und

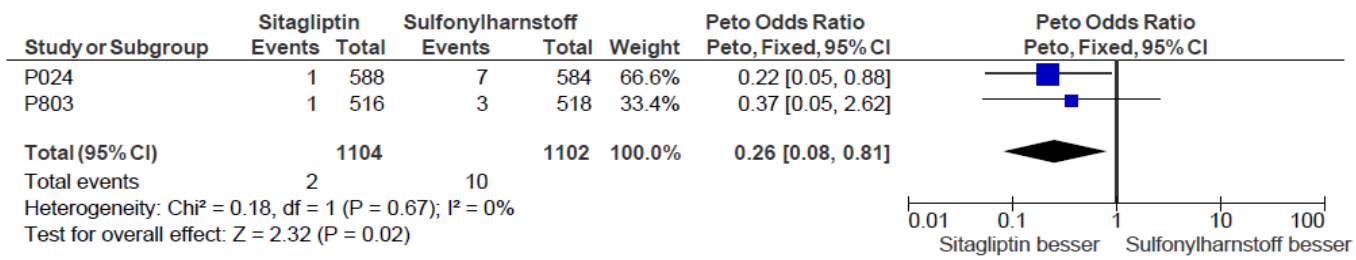
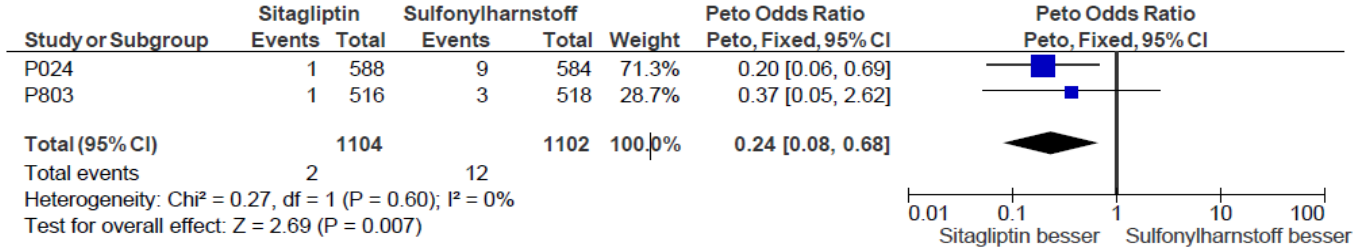
Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zerebrovaskulären Komplikationen, keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.
1.3 Zusatznutzen in Bezug auf „Schwerwiegende Hypoglykämien“ im Sinne "Schwerwiegender Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (Anlage 1) In den Tragenden Gründen zum Beschluss Saxagliptin/Metformin vom 02. Mai 2013 waren „Schwerwiegende Hypoglykämien“ im Sinne "Schwerwiegender Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV definiert als Ereignisse, welche mit medizinischen Maßnahmen oder schwerwiegenden Symptomen verbunden sind. Wie in Anlage 1 detailliert ausgeführt belegen wir einen erheblichen Zusatznutzen durch die weitgehende Vermeidung auch „Schwerwiegender Hypoglykämien“ in unseren Studien P024 bzw. P803 (Tage mit Ereignissen: Hazard Ratio 0,14, 95% KI 0,02; 0,87; p=0,035, Patienten mit Ereignissen über 104 Wochen: Peto-OR 0,24, 95% KI 0,08, 0,68; p=0,007).	Die Ergebnisse zu symptomatischen bestätigten Hypoglykämien sind in den Studien 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

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 Abbildung: Meta-Analyse für Tage mit „Schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignissen“	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 therapierelevanten Nutzens zu werten. Schwere Hypoglykamien waren in den Studien a priori derart operationalisiert, dass diese eine Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, 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 Hypoglykä-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.31 Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse (P024: 52 Wochen)  **1.32 Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse (P024: 104 Wochen)**  Abbildung: Meta-Analyse für Patienten mit „Schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignissen“. Dabei erachten wir den Anteil der Tage mit Ereignis als aussagekräftiger in Bezug auf Patientenrelevanz, denn für den individuellen Patienten zählt nicht nur das erste Ereignis, sondern es zählt, ohne Hypoglykämie durch den Tag zu kommen. Patientenrelevanz entsteht auch durch die Wiederkehr bzw. die weitgehende Vermeidung der Wiederkehr von hypoglykämischen Ereignissen.	mien, 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-marked severity“ und „marked severity“) unterschieden. Dabei bezieht sich die medizinische Assistenz auf Maßnahmen, wie das Rufen des Not-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wir sehen daher einen <u>Beleg</u> für einen <u>erheblichen Zusatznutzen</u> durch die weitgehende Vermeidung „Schwerwiegender Hypoglykämien“ in unseren Studien P024 bzw. P803.	dienstes, Besuch der Notaufnahme oder des Krankenhauses bzw. eines Arztes oder einer Krankenschwester. Die Kategorie „marked severity“ steht für eine deutliche Bewusstseinstrübung, 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 wur-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den 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 Hypoyglykämien im Verhältnis zur Blutzuckersenkung wesentlich, da das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Aus den im Nachgang zur mündlichen Anhörung eingegangenen

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Hypoglykä-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	mien 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 über-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tragbar sind, bei denen eine weniger intensive Blutzuckersenkung verfolgt wird.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.4 Zusammenführung der Ergebnisse der Studien P024 bzw. P803 erlaubt Bewertung auf Grundlage der best verfügbaren Evidenz Die Studie P803 ist die Bestätigungsstudie für die Studie P024, mit analogem Design und identischer Operationalisierung patientenrelevanter Endpunkte. <u>Ergebnishomogenität:</u> Beide Studien sind bis in die Details ergebnishomogen, z. B. in den Hypoglykämie-Endpunkten (Anlage 1, Tabelle 1). Ein isolierter Hinweis auf mehr Therapieabbrüche unter Sitagliptin in der Studie P803 bestätigt sich weder in der Zwillingsstudie P024, noch in den Monotherapiestudien und geht - anders als z. B. in den Tragenden Gründen A12-16 zu Saxagliptin/Metformin - nicht auf eine unterschiedliche Diabetesdauer, Metformindosierung, oder andere Faktoren zurück. <u>Festbetragsgruppenhomogenität:</u> Hinzu kommt die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit von Glipizid und Glimepirid, die in der Festbetragsgruppenbildung verankert ist: Glipizid und Glimepirid sind ein- und derselben Festbetrags-	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.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gruppe zugeordnet. Die Berücksichtigung von Evidenz aus Studien mit Glipizid, sowie die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit der beiden Substanzen durch die Einordnung von Glipizid und Glimepirid in dieselbe Festbetragsgruppe hat auch der G-BA bestätigt und darauf in seinen beiden Beschlüssen zur Nutzenbewertung der Fixkombination Saxagliptin/Metformin (S. 5) und von Dapagliflozin (S. 6 f) hingewiesen. Dies gilt auch für die methodische Zusammenführung der Ergebnisse, um die Feststellung des Zusatznutzens auf Grundlage der nach § 5 Abs. 3 AM-NutzenV geforderten, best verfügbaren Evidenzstufe treffen zu können, denn bei Ergebnishomogenität erhöht die meta-analytische Zusammenführung randomisierter Studien die Aussagewahrscheinlichkeit zum Zusatznutzen. **Es ist deshalb geboten, die Ergebnisse der Studien P024 und P803 zusammenzuführen. Dies haben wir in unserem Dossier entsprechend dargestellt. Durch die gemeinsame Betrachtung ergibt sich für Sitagliptin in der Indikation zusätzlich zu Metformin ein <u>Beleg</u> für einen <u>erheblichen Zusatznutzen</u>.**	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.5 Sonstige Aspekte Die Glimepirid Dosis wurde in der Studie P803 innerhalb der ersten 18 Wochen bei 82% der Patienten entweder gar nicht oder ausschließlich in 1 mg Schritten erhöht. Dabei ist in der deutschen Fachinformation vorgegeben, dass die Dosisanpassung schrittweise zu erfolgen hat; die Schrittgröße ist jedoch anderes als z. B. in der US-amerikanischen Fachinformation („in increments of 1 mg or 2 mg“) nicht explizit definiert. Die Dosisanpassung in unserer Studie P803 erfolgte somit konservativ und fachinformationsgemäß. Unklar sei in der Studie P024, wie viele Patienten eine maximal tolerierbare Metformindosis erhielten, ohne eine ausreichende Blutzuckersenkung zu erreichen. Wir weisen darauf hin, dass die Fachinformation für Sitagliptin den Zusatz „Metformin in der höchsten vertragenen Dosis“ nicht enthält. Darüber hinaus verweisen wir auf die Nutzenbewertung zu Linagliptin (A12-11, S. 33): *“Auch wenn bei 1500 mg eine weitere Dosiserhöhung möglich gewesen wäre, stellt die Metformindosierung von mindestens 1500 mg eine angemessene Annäherung an eine maximal tolerierbare Dosis bei gleichzeitig unzureichender Blutzuckereinstellung dar“.*	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 ≥ 6,5 % und ≤ 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

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Glimepirid-Vergleichsarm wurde demnach eine zielwertorientierte, intensive blutzuckersenkende Therapie verfolgt (HbA1c-Wert ≤ 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

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Ver-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	läufe 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.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.6 Zusammenfassung In der Zusammenschau der Daten des Dossiers und der Stellungnahme ergibt sich ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker unzureichend senken (Anlage 1, Tabelle 3).	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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
2. Bei Anwendung als MONOTHERAPIE	Aufgrund der Kontraindikation für Metformin bei Nierenfunktionsstörung ist der Einsatz von Sitagliptin in die-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2.1 Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz In der Dossierbewertung findet sich der Hinweis, dass der Einsatz des Wirkstoffs Glipizid bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht zulassungskonform sei, weshalb die Studien P063 (Stratum 2) und P073 aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden. Wir können die Argumentation des IQWiGs nachvollziehen, verweisen aber in diesem Zusammenhang auf unser Beratungsgespräch beim G-BA-vom 20.08.2012 und auf das finale Gesprächsprotokoll vom 22.10.2012. Dort werden vom G-BA Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie auch für diese Patientenpopulation bestimmt. Die Begründung erfolgt mit dem Anwendungsgebiet von Sitagliptin, aus dem keine Differenzierung aufgrund der Nierenfunktion hervorgehe. Der G-BA erläutert im Gesprächsprotokoll, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht alle Fallkonstellationen und Kontraindikationen abdecken könne. Aus Sicht von MSD kommt für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nur eine Insulintherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. **Aus diesem Grund schließen wir die beiden Studien P063 (Stratum 2) und P073 bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz für die weitere Betrachtung aus. Es verbleiben die Studien P010, P251 und P063 (Stratum 1) bei Patienten mit keiner bis moderater Niereninsuffizienz.**	ser Studienpopulation zulassungskonform. Jedoch ist Glipizid ist bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert. Daher erachtet der G-BA nur die für die Studienteilpopulation mit mäßiger Niereninsuffizienz (etwa 72% der gesamten Studienpopulation) vorgelegten Ergebnisse (Studie P063) zu patientenrelevanten Endpunkten als für die Nutzenbewertung relevant. 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

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2.2 Meta-analytische Betrachtung der Ergebnisse aus den Studien P010, P251 und P063 (Stratum 1) bei Patienten mit keiner bis moderater Niereninsuffizienz Nachfolgend fassen wir die Evidenz in der Monotherapie bei Patienten mit keiner bis moderater Niereninsuffizienz zusammen, die die Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin belegt. Eine umfassender Darstellung der Ergebnisse, sowie eine ausführliche Argumentation zur Metformin-Unverträglichkeit, finden sich in der Anlage 2. <u>Gesamtsterblichkeit:</u> Bei Betrachtung der Gesamtsterblichkeit in den Studien bei Patienten mit keiner bis moderater Niereninsuffizienz ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker unzureichend senken (Peto-OR: 0,14; 95%-KI [0,03; 0,60]; p=0,009). Das Ergebnis mit 0 vs. 7 Todesfällen ist kohärent zu den 1 vs. 9 Todesfällen in der Indikation „In Kombination mit Metformin“.	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 Ver-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

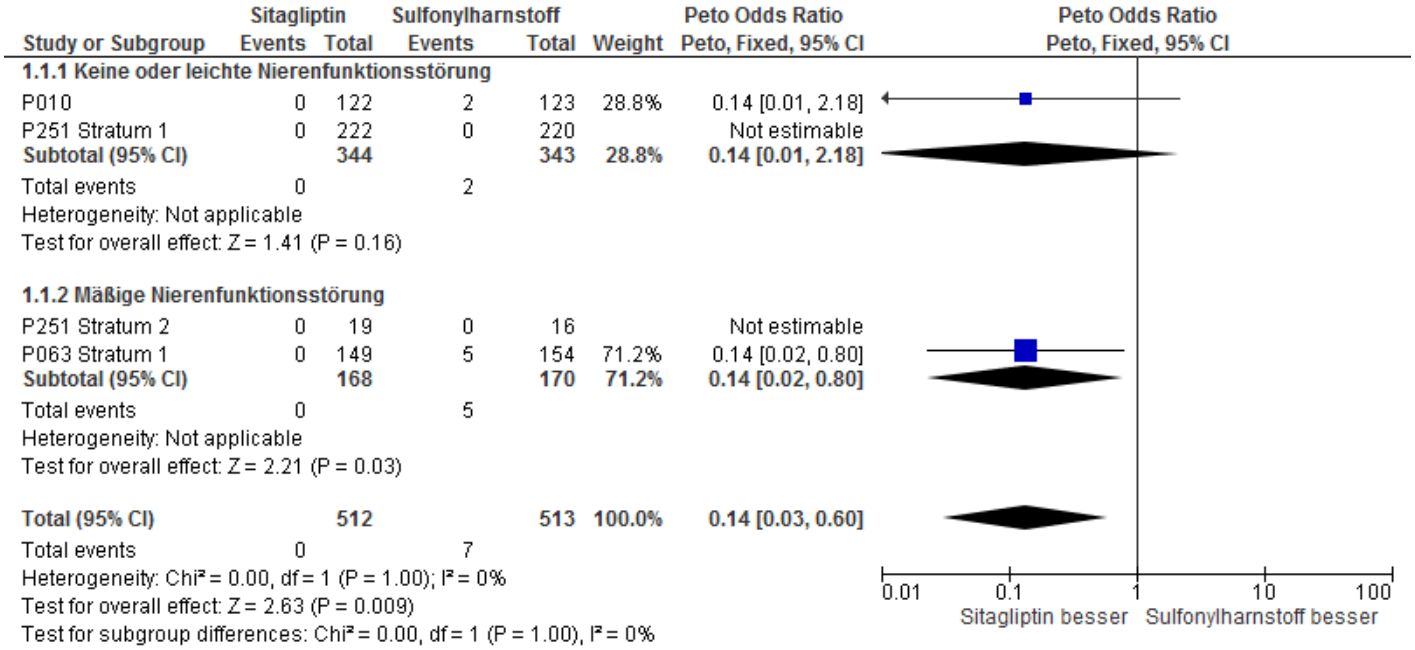


Abbildung: Meta-Analyse für „Gesamtmortalität“.

Ergänzend belegen wir in Anlage 3, dass in der Studie P063 (Stratum 1) insgesamt **fünf** und nicht vier Todesfälle unter Sulfonylharnstoff auftraten. Daraus ergibt sich auch bei Einzelbetrachtung dieser Studie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin (Peto-OR: 0,14; 95%-KI [0,02; 0,80]; p=0,03).

gleich 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 ein-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl:</u> Die meta-analytische Zusammenfassung der Einzelstudienergebnisse für die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl) zeigt statistisch signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit Sitagliptin (Peto-OR: 0,22; 95%-KI [0,14; 0,36]; p<0,001 bzw. Peto-OR: 0,25; 95%-KI [0,11; 0,55]; p<0,001).	geschlossen. 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 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

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

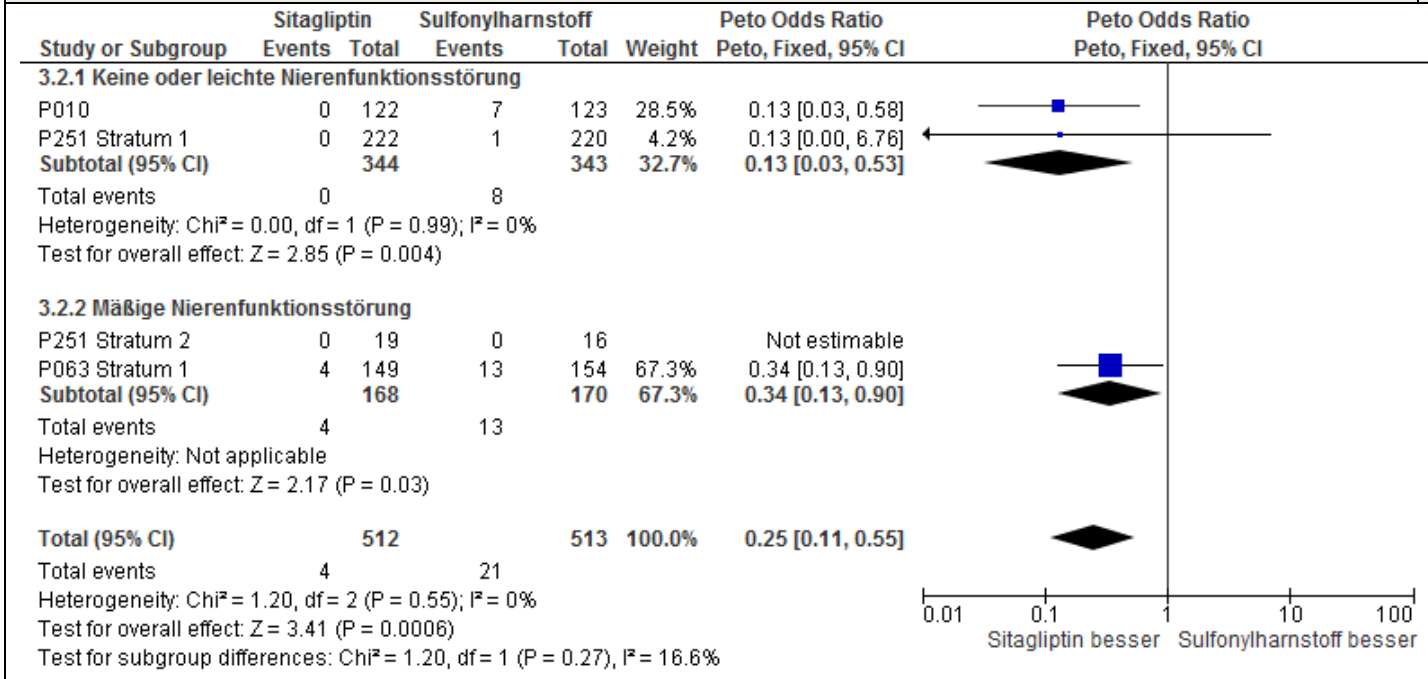
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	oder Metformin-Kontraindikation aufwies und der Einsatz von Sitagliptin damit nicht zulassungskonform ist. Allerdings wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Daten zu einer Studienteilpopulation von 35 Patienten (7,3% der randomisierten 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 deutlich 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-

Abbildung: Meta-Analyse für Patienten mit „Symptomatischen hypoglykämischen Ereignissen mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl (2,8 mmol/dl)“.

Alle weiteren Details, Tabellen, Abbildungen und Endpunkte finden sich in Anlage 2.

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Zusammenschau ergibt sich ein <u>Beleg</u> für einen <u>erheblichen Zusatznutzen</u> von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und keiner bis moderater Niereninsuffizienz, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker unzureichend senken.	BA erachtet daher die zu dieser Teilpopulation vorgelegten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten als nicht interpretierbar.
<u>3. Bei Anwendung IN KOMBINATION MIT INSULIN MIT ODER OHNE METFORMIN</u> Die Nutzenbewertung kommt in dieser Indikation zu dem Ergebnis, dass die eingereichte Studie von Hong et al., 2012, aufgrund der Begleitmedikation nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspreche und damit nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden könne. Wir betonen in diesem Zusammenhang:: Die Studie Hong et al., 2012, ist eine herstellerunabhängige, praxisnahe, randomisierte, direkte Vergleichsstudie der Evidenzstufe 1b. Diese Art von Studien werden als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ bezeichnet und erzeugen für Zusatznutzenbewertungen, insbesondere des Bestandsmarktes, die geforderte Synthese aus Ergebnissicherheit (durch die Randomisierung) und Alltags-	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

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nähe (durch breite Einschlusskriterien und die Möglichkeit, unverblindet die Insulindosis selbst anpassen zu können). Das Institut bestätigt in den Allgemeinen Methoden 4.0, Seite 10: *„Es sind Studien wünschenswert und machbar, die Alltagsnähe und hohe Ergebnissicherheit vereinigen. RCTs, in denen weder über den Behandlungsalltag hinausgehende Anforderungen an Patientinnen und Patienten gestellt noch definierte Studienvisiten vorgegeben werden, sind sehr wohl möglich. Sie werden international als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ diskutiert [181,183,201,347,503].“* Wie in der Versorgungspraxis üblich, haben die Patienten in Hong et al., 2012, neben Insulin auch weitere orale Antidiabetika erhalten, welche über den gesamten Studienverlauf unverändert beibehalten wurden. Der Anteil der Patienten (pro Substanzklasse der oralen Antidiabetika) war bei Studieneinschluss allerdings auf beide Studienarme gleich verteilt (siehe Tabelle 1, Hong et al., 2012), so dass sich aus den beobachteten Effekten durchaus Hinweise auf einen Zusatznutzen von Sitagliptin im Vergleich zu einer Insulindosissteigerung ableiten lassen. **Die Ergebnisse aus dieser herstellerunabhängigen, versorgungsrelevanten, randomisierten und pragmatischen Studie in der Indikation „In Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin“ lassen daher die Ableitung eines <u>Hinweises</u> für einen <u>beträchtlichen Zusatznutzen</u> von Sitagplitin zu.**	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).

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
4. Patientenzahlen in den Indikationen „in Kombination mit Sulfonylharnstoff", „in Kombination mit Metformin plus Sulfonylharnstoff“ bzw. „in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin“ Seitens des IQWIG wird angemerkt, unsere Operationalisierung hätte zu einer Überschätzung der Patientenzahlen geführt, indem auch Patienten, welche die in diesen Indikationen jeweils zweckmäßige Vergleichstherapie erhalten hatten, einbezogen wurden. Dem kann nicht gefolgt werden, da bei der Bestimmung der Patientenzahlen für die Monotherapie bzw. die Therapie in Kombination mit Metformin in den bisherigen Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses die jeweilige sulfonylharnstoffbasierte zweckmäßige Vergleichstherapie ebenfalls einbezogen wurde. Würde nun in den Indikationen „in Kombination mit Sulfonylharnstoff", „in Kombination mit Metformin plus	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, be-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sulfonylharnstoff“ bzw. „in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin“ anders verfahren, entstünde ein schwerwiegendes Missverhältnis zwischen der Anzahl der Patienten in den Patientengruppen mit sulfonylharnstoffbasierter zweckmäßiger Vergleichstherapie (Überschätzung) bzw. insulinbasierter zweckmäßiger Vergleichstherapie (Unterschätzung).	rücksichtigt 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.

Indikation	Gruppen zur Ermittlung der Zielpopulation	Zahlen im Dossier
In Kombinaton mit Sulfonylharnstoff	Sulfonylharnstoff + OAD	29977
	Insulin + Sulfonylharnstoff (zVT)	40195
	Summe	**70172**
In Kombination mit Metformin plus Sulfonylharnstoff	Metformin + Sulfonylharnstoff + OAD	69069
	Insulin + Metformin (zVT)	254612
	Summe	**323681**
In Kombination mit Insulin +/- Metformin	BOT mit einem OAD (ohne Metformin und ohne SU)	28027
	BOT mit zwei OAD (Metformin plus)	94467
	CT (ohne eGFR < 30 ml/min)	162842
	ICT	396.525
	Summe	**681861**

Wie in unserem Dossier und in der vorangehenden Tabelle transparent aufbereitet, sind deshalb folgende Patienten hinzuzuzählen: In der Indikation „in Kombination mit Sulfonylharnstoff" alle Patienten, welche bereits Insulin und Sulfonylharnstoff erhalten; in der Indikation „in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff" alle Patienten, welche bereits Insulin und Metformin erhalten; sowie in der Indikation „in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin“ alle Patienten, wel-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
che die im Dossier und in der vorangehenden Tabelle genannten insulin-basierten Regime erhalten.	
5. Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin Neben den Blutzuckerteststreifen ist für die Messung des Blutzuckers die Verwendung von Lanzetten durch den Patient erforderlich. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurde davon ausgegangen, dass die Patienten für jede Blutzuckermessung eine neue Lanzette verwenden, da Empfehlungen der Kassenärztlichen Vereinigungen bei der zu verordnenden Lanzetten-Menge von der Menge an verordneten Blutzucker-Teststreifen ausgehen. Eine Mehrfachverwendung von Lanzetten ist auch laut Packungsbeilage nicht empfohlen, da dies mit einem höheren Risiko von Verunreinigungen und Infektionen verbunden ist. Bei einer Insulintherapie sind weiterhin noch die Kosten für die Verabreichung des Insulins in Form von Insulinpens und Pen-Nadeln zu betrachten, da ohne diese die Insulintherapie nicht erfolgen kann.	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. Regelhafte Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Auf-

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Hilfsmittel sind im Hilfsmittelverzeichnis enthalten und gehören zum Leistungskatalog der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Ihr Einsatz ergibt sich zwingend aus den Fach- und Gebrauchsinformationen, da sowohl die Blutzuckerselbstmessung als auch die Insulintherapie, die in den Fach- und Gebrauchsinformationen beschrieben wird, nicht durchführbar wären. Dies wird auch deutlich, wenn man die Empfehlungen der Kassenärztlichen Vereinigungen zur Verordnungsweise von Hilfsmitteln beim Diabetes mellitus Typ 2 heranzieht**.** In der Indikation „in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin“ kommt hinzu, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in einer Intensivierung einer bereits bestehenden, aber unzureichenden Insulintherapie besteht, während in den Indikationen „in Kombination mit Sulfonylharnstoff" bzw. „in Kombination mit Metformin plus Sulfonylharnstoff“ im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie erstmals eine Insulintherapie begonnen wird. Diese Intensivierung einer bereits bestehenden, aber unzureichenden Insulintherapie kann in Form einer Insulindosissteigerung oder in Form eines Regimewechsels erfolgen. Dies hat auch das IQWIG in einer Reihe zurückliegender AMNOG-Verfahren im Bereich Diabetes festgestellt. Die dadurch entstehenden Kosten inklusive ihrer Spannweiten sind in unserem Dossier hochtransparent aufbereitet. **Für die zweckmäßige Vergleichstherapie "Insulin" sind daher neben den Kosten für Insulin und Blutzucker-Teststreifen auch die Kosten für Lanzetten, Insulinpens bzw Pen-Nadeln durch die GKV**	wendungen 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. Der G-BA hat diese Argumente berücksichtigt und mit Beschluss des G-BA vom 23. Januar 2014 in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie die Angaben zu der Nutzenbewertung des

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zu tragen und im Beschluss zu berücksichtigen. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie "Insulin" in der Indikation „in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin“ auch die Kosten einer Insulindosissteigerung oder eines Regimewechsels. **6. Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe** Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vom 17. März 2011 Verordnungseinschränkungen für Harn- und Blutzuckerteststreifen bei nicht-insulinpflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beschlossen. Für Patienten mit instabiler Stoffwechsellage, die eine orale antihyperglykämische Behandlung erhalten, bleibt die Verordnungsfähigkeit von Harn- und Blutzuckerteststreifen aber weiterhin bestehen. So steht in der AM-RL, dass eine instabile Stoffwechsellage gegeben	Wirkstoffs Sitagliptin unter dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ um die Aufnahme von Einmalnadeln zur Applikation von Humaninsulin geändert, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme (siehe Beschluss des G-BA über eine Än-derung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin vom 23. Januar 2014).

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sein kann bei interkurrenten Erkrankungen bzw. Ersteinstellung auf oder Therapieumstellung bei oralen Antidiabetika mit hohem Hypoglykämierisiko (grundsätzlich je Behandlungssituation bis zu 50 Teststreifen). Auf Basis der publizierten klinischen Literatur, Empfehlungen in nationalen und internationalen Behandlungsleitlinien sowie auf Basis der Belege in den Modulen 4A und 4B der Nutzenbewertung für Sitagliptin ist bei Sulfonylharnstoffen von einem hohen Hypoglykämierisiko auszugehen. Nauck et al. (2009) empfehlen den Einsatz von 1-2 Blutzuckerteststreifen pro Woche (13-26 je Quartal) bei Patienten mit Hypoglykämierisiko und 1-5 Blutzuckerteststreifen pro Woche (13-65 je Quartal) in besonderen Therapiesituationen. **Aufgrund des hohen Hypoglykämierisikos sind wir der Ansicht, dass für Sulfonylharnstoffe auch Kosten für Blutzuckerteststreifen zu berücksichtigen sind.**	

Literaturverzeichnis

1. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION; CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH (CDER) 2008. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM071627.pdf.

2. HONG, E. S., KHANG, A. R., YOON, J. W., KANG, S. M., CHOI, S. H., PARK, K. S., JANG, H. C., SHIN, H., WALFORD, G. A. & LIM, S. 2012. Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. Diabetes Obes Metab, 14, 795-802.

3. NAUCK, M. A., EL-OUAGHLIDI, A. & VARDARLI, I. 2009. Self-monitoring of blood glucose in diabetes mellitus: arguments for an individualized approach. Dtsch Arztebl Int, 106, 587-94.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	22. Juli 2013
Stellungnahme zu	Sitagliptin, Nr. 175, A13-02, Version 1.0, 27.06.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Diabetes mellitus Typ 2 ist eine weltweit rasch zunehmende Erkrankung, welche über die Zunahme der Morbidität und Mortalität der betroffenen Populationen auch ein gesundheitspolitisches Problem darstellt. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen weltweit (1). Somit sind erfolgreiche Präventions- und Behandlungskonzepte unabdingbar, was auch in den Therapieempfehlungen und -leitlinien sichtbar und aktuell durch die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) unterstrichen wird (2). Die Klasse der Dipeptidylpeptidase(DPP)-4-Inhibitoren erweitert seit wenigen Jahren die Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus Typ 2 (3). Der Wirkstoff Sitagliptin wurde jetzt einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V zugeführt und der Zusatznutzen im Vergleich zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) vom IQWiG bewertet (4).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, 2.3.2.1, Seite 20	**A) Indikation: Monotherapie mit Sitagliptin** **A1) Zusatznutzen** Die AkdÄ stimmt in diesem Punkt der Dossierbewertung durch das IQWiG zu; wegen fehlender relevanter Vergleichsstudien mit Glibenclamid liegen für Sitagliptin keine Daten vor, die einen Zusatznutzen belegen. Auch für Gliclazid sind für die Nutzenbewertung relevante Vergleichsstudien nicht bekannt.	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 Glimeprird 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 Vergleichsthera-
IQWiG Dossierbewertung, 2.3.2.2, Seite 20; 2.8, Seite 96–97	**A1) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		pie“ 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 ist bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert. Daher erachtet der G-BA nur die für die Studienteilpopulation mit mäßiger Niereninsuffizienz (etwa 72% der gesamten Studienpopulation) vorgeleg-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ten 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-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 Leitlinien 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 Fall-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zahlplanung, 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 wi-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		derlegt 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Ergebnisse zu den kardialen und zerebralen Ereignissen waren in Studie P063 statistisch nicht signifikant. 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 MACE - 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 MedDRA SOC Herzerkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems, je ohne Todesfälle, zurückgegriffen. Dabei zeigten sich keine signifikanten Effekte. Diese SOC-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 Zulassungsbehörde) 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 Bewusstseinseintrübung, Bewusstlosigkeit oder einem Krampfanfall ein-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		hergingen, 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).

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 % . 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 zulas-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		sungskonform 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 kontraindiziert. Damit entspricht die Studienpopulation nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 deutlich 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 Er-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gebnisse 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, 2.3.3, Seite 21	**A2) ZVT: Sulfonylharnstoff (Glipizid)** Für Glipizid existieren keine Endpunktstudien, der Wirkstoff ist seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen. Die AkdÄ hält daher Glipizid nicht für eine ZVT.	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.Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid sind daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, 2.3.3.1, Seite 21–32	**A2) Studienpool** Neben der einen vom IQWiG für den (vom G-BA gewünschten) Vergleich mit Glipizid identifizierten Studie (P063) sind der AkdÄ keine weiteren relevanten Studien bekannt.	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 Glimeprird vs. Plazebo; P021, P023, P036, P040 und P047 (Sitagliptin vs. Plazebo)) für einen indirekten Vergleich mit dem Brückenkomparator Plazebo vorgelegt.
IQWiG Dossierbewertung, 2.3.3.2, Seite 33–42	**A2) Zusatznutzen** Auch wenn Glipizid als ZVT akzeptiert würde, ergibt sich aus den Ergebnissen der Studie P063 kein Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid. Die statistisch signifikante Senkung der Häufigkeit symptomatischer Hypoglykämien ist vom Ausmaß nicht mehr als geringfügig. Hinzu kommt, dass die allein auf der Schilderung der Symptome der Patienten ohne eine verifizierende Messung des erniedrigten Blutzuckers (BZ) beruhende Diagnose einer symptomatischen Hypoglykämie nicht als ausreichend abgesicherte Diagnose anzusehen ist.	Siehe Ausführungen zu A1, Seite 126 ff.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für schwere Hypoglykämien (schwere Hypoglykämien sind solche, die eine allein auf medizinischer Intervention beruhende Fremdhilfe erforderten oder solche, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten) und andere patientenrelevante Endpunkte zeigten sich keine Unterschiede zwischen Sitagliptin und Glipizid. Zudem sind die Daten zu Hypoglykämien wegen fehlender Informationen zu ihrem zeitlichen Verlauf und wegen des übergeordneten Ziels einer normnahen Einstellung des Blutzucker-Stoffwechsels nicht verwertbar.	
IQWiG Dossierbewertung, 2.3.3.3, Seite 42–44; 2.8, Seite 96–97	**A2) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.	Siehe Ausführungen zu A1, Seite 126 ff.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, 2.4.2, Seite 45	**B) Indikation: Sitagliptin + Metformin** **B1) ZVT: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin** Die AkdÄ stellt fest, dass zu der Kombination Sulfonylharnstoff + Metformin Hinweise für ein Schadenspotenzial vorliegen (5;6).	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.
IQWiG Dossierbewertung, 2.4.2.1 + 2.4.2.2, Seite 45–55	**B1) Studienpool** In seiner Dossierbewertung identifiziert das IQWiG als einzige für den Vergleich mit Metformin + Glibenclamid/Glimepirid grundsätzlich relevante randomisierte klinische Studie (RCT) die Studie P803, die Metformin + Sitagliptin mit Metformin + Glimepirid vergleicht. Dem stimmt die AkdÄ zu – zumindest sind ihr keine weiteren relevanten Vergleichsstudien mit Metformin + Glibenclamid/Glimepirid bekannt. Übergeordnetes Ziel war in dieser Studie eine Senkung des HbA_{1c} auf Werte ≤ 6,5 %. Für den Nutzen einer normnahen Senkung des	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. Der Nutzenbewertung von Sitagliptin in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken, wur-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	BZ findet sich aber keine ausreichende Evidenz, sondern im Gegenteil ein erhebliches Schadenspotenzial (7). Auffallend ist, dass bei der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie P803 das HbA_{1c} zu Beginn der Studie mit 7,5 % in einem Bereich lag, der nach großen Registerdaten (8) wie auch nach den aktuellen Empfehlungen der NVL Typ-2-Diabetes (2) (Senkung des HbA_{1c} unter 7 % nur mit Wirkstoffen, die weder Hypoglykämien auslösen noch zu Pankreatitis führen) weder den Einsatz eines Sulfonylharnstoffes noch den eines DPP4-Hemmers erlaubt hätte. In der Studie P803 hatten bereits bei Baseline 22,1 % bzw. 24,3 % (Sitagliptin bzw. Glimepirid) der Patienten ein HbA_{1c} von < 7,0 %. Es ist bekannt, dass der Einsatz von Sulfonylharnstoffen zu Hypoglykämien führen kann. Die Behandlung bei HbA_{1c}-Werten von < 7,0 % zu beginnen bzw. umzustellen, ist nicht leitliniengerecht. Wie in der UKPDS-33-Studie gezeigt, kommt es bereits bei einer Senkung des HbA_{1c} mit Hilfe von Sulfonylharnstoffen von 7,9 auf 7,0 % zu einer deutlichen Häufung schwerer Hypoglykämien (9). Auch die American Diabetes Association (ADA) und die European Association for the Study of Diabetes (EASD) empfehlen aktuell nicht mehr generell einen HbA_{1c}-Zielwert ≤ 7 %; für Patienten mit z. B. schweren Hypoglykämien, Komorbiditäten, eingetretenen	den 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 ≤ 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:

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Komplikationen und höherem Alter sogar Werte von 7,5–8 % oder darüber (10). Nach derzeitigem Wissensstand ist daher das Design der Studie P803 als überholt und inadäquat anzusehen. Entsprechend bestehen erhebliche Zweifel an der Übertragbarkeit auf den klinischen Alltag und der praktischen Relevanz der Studienergebnisse.	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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 ≤ 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 ≤ 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 unterschiedli-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		chen 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.
IQWiG Dossierbewertung, 2.4.2.3, Seite 55–63	**B1) Zusatznutzen** In der Dossierbewertung wird vom IQWiG ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen konstatiert, sofern als Therapieziel eine normnahe BZ-Einstellung angestrebt wird. Hierzu ist festzustellen: 1. Eine normnahe BZ-Einstellung für *alle* Patienten kann heute nicht mehr als adäquat angesehen werden (s. o.). 2. Der Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen beruht einzig auf einer signifikant geringeren Rate symptomatischer Hypoglykämien mit BZ-Werten ≤ 50 mg/dl (0,6 % unter Sitagliptin + Metformin vs. 6,4 % unter Metformin + Glimepirid). Das Auftreten schwerer Hypoglykämien unterscheidet sich dagegen nicht, Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE) sind unter Sitagliptin häufi-	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 Ereignis-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ger. Auch das IQWiG kann nicht ausschließen, dass die Unterschiede bei den symptomatischen Hypoglykämien nicht auf die Wirkstoffe (Sitagliptin vs. Glimepirid), sondern auf die unterschiedlichen Therapiestrategien (fixe Dosis vs. Titration) zurückzuführen sind. Gegen die letztere Annahme spricht nach Ansicht des IQWiG der vergleichbare Verlauf der HbA_{1c}-Kurven. Dem wird von der AkdÄ nicht zugestimmt: a) unter Glimepirid liegen die HbA_{1c}-Werte durchgehend niedriger; b) unter Glimepirid erreichen nach 30 Wochen signifikant mehr Patienten einen HbA_{1c}-Wert ≤ 7 % bzw. ≤ 6,5 % als unter Sitagliptin (59,6 % vs. 52,4 % bzw. 27,5 % vs. 21,2 %); c) es liegen keine Daten vor, die die Beurteilung des zeitlichen Zusammenhangs zwischen den Hypoglykämien und der BZ-Einstellung zulassen. Wie das IQWiG schätzt die AkdÄ das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den symptomatischen Hypoglykämien als hoch ein. Anders als das IQWiG stuft die AkdÄ die Ergebnissicherheit aber nicht nur herab (auf Anhalt statt Hinweis), sondern bewertet sie als unzureichend.	sen 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, 2.4.2.4, Seite 64–66; 2.8, Seite 96–97	**B1) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** Nach Einschätzung der AkdÄ steht unter Sitagliptin (gemäß Operationalisierungs-Schema des IQWiG) ein beträchtlich geringerer Schaden (symptomatische Hypoglykämien) mit unzureichender Ergebnissicherheit einem gering höheren Schaden (Therapieabbrüche wegen UE) mit ausreichender Ergebnissicherheit gegenüber. Ein Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glimepirid in der Kombination mit Metformin – für das ohnehin keine Nutzenbelege existieren – liegt nach Ansicht der AkdÄ nicht vor.	Siehe Ausführungen Seite 151
IQWiG Dossierbewertung, 2.4.3, Seite 68	**B2) ZVT: Sulfonylharnstoff (Glipizid) + Metformin** Für Glipizid existieren keine Endpunktstudien, der Wirkstoff ist seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen. Die AkdÄ hält daher Glipizid nicht für eine ZVT.	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 Marktver-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		fügbarkeit 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 . Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid sind daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.
IQWiG Dossierbewertung, 2.4.3.2, Seite 68–78	**B2) Studienpool** In seiner Dossierbewertung identifiziert das IQWiG als einzige für den Vergleich mit Metformin + Glipizid grundsätzlich relevante RCT die Studie P024. Dem stimmt die AkdÄ zu – zumindest sind ihr keine weiteren relevanten Vergleichsstudien mit Metformin + Glipizid bekannt. Übergeordnetes Ziel war in dieser Studie eine Senkung der präprandialen und Nüchtern-BZ-Werte ≤ 110 mg/dl. Für den Nutzen einer solchen normnahen Senkung der Blutglukose findet sich aber keine ausreichende Evidenz, sondern im Gegenteil ein	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 ≥ 6,5 % und ≤ 10,0 %) nach vorange-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erhebliches Schadenspotenzial (7). Auffallend ist, dass bei der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie P024 das HbA_{1c} zu Beginn der Studie mit 7,7 % in einem Bereich lag, der nach großen Registerdaten (8) wie auch nach den aktuellen Empfehlungen der NVL Typ-2-Diabetes (Senkung des HbA_{1c} unter 7 % nur mit Wirkstoffen, die weder Hypoglykämien auslösen noch zu Pankreatitis führen) weder den Einsatz eines Sulfonylharnstoffes noch den eines DPP4-Hemmers erlaubt hätte. In der Studie erfolgte die Titrierung der Sulfonylharnstoff-Dosis anhand eines sehr niedrigen Zieles für die präprandiale und Nüchternglukose. Die NVL Typ-2-Diabetes empfiehlt eine Nüchtern-Plasmaglukose (PG) von 100–125 mg/dl (2). Eine Therapieintensivierung ist generell schon ab einer PG > 125 mg/dl nur dann angezeigt, wenn das Therapieziel eine normnahe BZ-Einstellung ist. Das ADA/EASD-Statement von 2012 gibt einen Zielwert für die Nüchternplasmaglukose von < 130 mg/dl an (10). Eine Senkung des HbA_{1c} unter 7 % sollte nur mit Wirkstoffen, die weder Hypoglykämien auslösen noch zu Pankreatitis führen, durchgeführt werden. Die vorliegenden Daten hätten weder den Einsatz eines Sulfonylharnstoffes noch den eines DPP4-Hemmers erlaubt. In der Studie P024 hatten bereits bei Baseline zwei Drittel	gangener 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. Insbe-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Patienten ein HbA_{1c} von < 8,0 % und im Per-Protokoll-Kollektiv 35 % der Patienten einen HbA_{1c} von < 7 %. Eine Behandlung bei HbA_{1c}-Werten von < 7,0 % zu beginnen, wird nicht empfohlen. Bei diesen Patienten ist durch medikamentöse Interventionen kein Nutzen zur Vermeidung diabetischer Folgeerkrankungen (z.B. kardiovaskulären Erkrankungen) zu erwarten. Darüber hinaus ist ein solcher Nutzen für Gliptine bisher ohnehin nicht belegt ist, sondern nur die Risiken durch Hypoglykämien. In zwei Studien hatten Patienten mit schweren Hypoglykämien sehr niedrige HbA_{1c}-Werte ((11): „…45 patients who presented with sulphonylurea-associated hypoglycaemia were as follows: mean age 79 years (95 % CI 75.2; 82.6); glycosylated haemoglobin 5.4 % (95 % CI 5.1; 5.7); impaired renal function in 62 %...“) bzw. war die Zunahme von schweren Hypoglykämien in einem 10-Jahreszeitraum durch einen HbA_1-Abfall von 1 % erklärbar (12). In der UKPDS-33-Studie (9) gab es bereits bei einer Senkung des HbA_{1c} unter Sulfonylharnstoffen von 7,9 auf 7,0 % eine deutliche Häufung schwerer Hypoglykämien (13;14). Die Titration der Glipizid-Dosis bei mit Schnelltest gemessener Nüchtern-BZ in der Studie P024 ist nicht nachzuvollziehen.	sondere 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 Zu-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		sammenhang mit den jeweiligen patientenrelevanten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), insbesondere während der Glipizid-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 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 ≤ 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.
IQWiG Dossierbewertung, 2.4.3.3, Seite 78–86	**B2) Zusatznutzen** Der Bewertung des IQWIG, die unterschiedlichen Therapiestrategien hätten sich in der Studie P024 auf den HbA_{1c}-Verlauf nicht wesentlich ausgewirkt, kann nicht zugestimmt werden. Gegen diese Annahme spricht nach Ansicht der AkdÄ: a) unter Glimepirid liegen die HbA_{1c}-Werte durchgehend niedriger	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 Stu-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	als unter Sitagliptin; b) es liegen keine Daten vor, die eine valide Beurteilung eines zeitlichen Zusammenhangs zwischen den Hypoglykämien und der BZ-Einstellung zulassen; c) zudem besteht der Verdacht, dass die Unterschiede in den Hypoglykämieraten auf die gerade in den Wochen 12–30 unter Glipizid deutlich stärkere HbA_{1c}-Absenkung zurückzuführen sind. Wie das IQWiG schätzt die AkdÄ das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den symptomatischen und den schweren Hypoglykämien als hoch ein. Anders als das IQWiG stuft die AkdÄ die Ergebnissicherheit aber nicht nur herab (auf Anhalt statt Hinweis), sondern bewertet sie als unzureichend. Der vom IQWiG wegen der reduzierten Mortalität konstatierte Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen für Männer, bei denen als Therapieziel eine normnahe BZ-Einstellung angestrebt wird, basiert auf nur wenigen Todesfällen: 1 (0,3 %) unter Sitagliptin vs. 8 (2,2 %) unter Glipizid. Die Art der Todesfälle unter Glipizid lässt bei einem Großteil einen Kausalzusammenhang mit Glipizid nicht erkennen: plötzlicher Herztod (1x), Infarkt (2x), Krebstod (3x), Sepsis (1x) und Suizid (1x) 41 Tage nach Medikationsende (P024). Zudem verhielt sich die kardiale Morbidität bei den Männern nu-	dien 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 ≤ 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:

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	merisch gegenläufig: 15 (2,6 %) unter Sitagliptin vs. 11 (1,9 %) unter Glipizid. Darüber hinaus wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte vom IQWiG als hoch eingeschätzt. Eine valide Bewertung und eine korrekte Einstufung des Ausmaßes eines möglichen Zusatznutzens aufgrund einer Reduktion der Mortalität mit den verfügbaren Daten sind nach Ansicht der AkdÄ nicht möglich. Wegen der Auffälligkeit, dass Todesfälle nur bei Männern auftraten, sollten auch die Hypoglykämien nach Geschlecht getrennt dargestellt werden. Zudem sollten für die acht Todesfälle unter Metformin + Glipizid die Daten des HbA_{1c}-Verlaufs, zum Serumkreatinin und zum Blutdruck sowie zur Begleitmedikation zur Verfügung gestellt werden. Für die Bewertung von Todesfällen und Hypoglykämien ist auch die Angabe des Landes, in dem die Studie durchgeführt wurde, erforderlich. In der Studie waren 20 Länder beteiligt, deren Gesundheitssysteme nicht miteinander vergleichbar sind.	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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 ≤ 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 ≤ 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 unterschiedli-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		chen 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
IQWiG Dossierbewertung, 2.4.3.4, Seite 86–88; 2.8,	**B2) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens** Nach Ansicht der AkdÄ ist weder sicher belegt, dass symptomatische oder schwere Hypoglykämien unter der Kombination Sitagliptin + Metformin seltener auftreten als unter der Kombination Glipizid + Metformin, noch dass Todesfälle bei Männern unter Sitagliptin + Metformin seltener sind. Daten, die einen Zusatznutzen für die Kombination von Sitagliptin + Metformin gegenüber der Kombination von Glipizid + Metformin belegen, liegen nach An-	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 96–97	sicht der AKdÄ demzufolge nicht vor.	
IQWiG Dossierbewertung, 2.5, Seite 91	**C) Indikation: Sitagliptin + Sulfonylharnstoff** **C) ZVT: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin** Dem Vergleich mit einer Kombination von Humaninsulin + Sulfonylharnstoff stimmt die AkdÄ nicht zu. Für diese Kombination liegen keine Daten für einen validen Nutzenbeleg vor. Diese Kombination ist auch nicht leitlinienkonform (2).	Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen gehören nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Humaninsulin 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. Für die Kombination mit Sulfonylharnstoffen ist Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoffe, ggf. Humaninsulin allein, die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, 2.6, Seite 92	**D) Indikation: Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff** **D) ZVT: Humaninsulin + Metformin[34]** Die AkdÄ stimmt der festgelegten ZVT für diese Dreierkombination von Sitagliptin zu.	
IQWiG Dossierbewertung, 2.7, Seite 93	**E) Indikation: Sitagliptin + Insulin (mit oder ohne Metformin)** **E) ZVT: Humaninsulin + Metformin[35]** Die AkdÄ stimmt der festgelegten ZVT für diese Dreierkombination von Sitagliptin zu.	
IQWiG Dossierbewertung,	**E) Studienpool** Das IQWiG identifiziert eine potenziell relevante Studie (15). Weitere potenziell relevante RCTs sind auch der AkdÄ nicht bekannt.	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.

[34] Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist
[35] nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2.7.1, Seite 93–95	Die AkdÄ stimmt der Dossierbewertung durch das IQWiG zu, dass die Studie letztlich nicht zur Beurteilung eines Zusatznutzens von Sitagliptin + Insulin gegenüber Metformin + Insulin geeignet ist, da nur der kleinere Teil der Patienten (weniger als 50 % der mit 140 Patienten ohnehin kleinen Studie mit einer geringen Zahl an Patienten) zulassungskonform behandelt wurden.	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 Be-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gleitbehandlung 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.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Endpunkte</u> Den vom IQWiG bei der Dossierbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkten stimmt die AkdÄ prinzipiell zu. Allerdings ist zu kritisieren, dass im Rahmen des derzeitigen Bewertungsverfahrens durch das IQWiG ein Zusatznutzen allein aufgrund eines geringeren Schadens zuerkannt wird – wie im Fall der Gliptine z. B. durch Nachweis einer geringeren Rate von Hypoglykämien, ohne dass der Nachweis erbracht werden muss, dass diabetische Folgeschäden positiv beeinflusst werden. Für Sitagliptin liegen bis heute keine Daten zu kardiovaskulären Endpunkten vor.	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 nachprüfbare 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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	<u>Schaden</u> Die AkdÄ stimmt grundsätzlich dem Vorgehen des IQWiG zu, dass auch das Schadenspotenzial von Arzneimitteln am zuverlässigsten durch RCTs zu beurteilen ist. Die Einstufung des Schadenspotenzials der Gliptine zeigt aber, dass die eingesetzte Methode für eine frühe Nutzenbewertung, ausschließlich RCTs als valide Datenbasis anzuerkennen, an ihre Grenzen stößt, insbesondere bei der Bewertung der Wirkstoffe des Bestandsmarkts. Bei diesem Vorgehen werden schwerwiegende, seltene mit Latenz auftretende Nebenwirkungen nicht erkannt sowie in die Bewertung des Ausmaßes des Schadens eines Wirkstoffs und damit in die Gesamtaussage zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens nicht mit einbezogen. Obwohl für alle Gliptine und somit auch für Sitagliptin seit Jahren	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Signale für die schweren Nebenwirkungen Pankreatitis und Pankreaskarzinom aus den nationalen und internationalen Datenbanken der Spontanmeldesysteme und aus Fall-Kontrollstudien bekannt sind und diese auch auf Veranlassung der Zulassungsbehörden in die Produktinformationen der Gliptine als Warnhinweise aufgenommen werden mussten, können diese aufgrund des spontanen Auftretens und der geringen additionalen Risikos aufgrund des methodischen Vorgehens nicht erkannt werden. Es liegen nur Daten aus Studien mit zu geringen Fallzahlen und kurzer Studiendauer vor, die das bestehende Risiko nicht in der Lage sind zu erfassen. Aus diesem Grund können Verzerrungen bei der Bewertung des Schadenspotenzials von Gliptinen gegenüber Sulfonylharnstoffen und somit bei der Festlegung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens entstehen. Trotz des erheblichen Schweregrades der Nebenwirkung finden die bekannten schwerwiegenden Risiken keine Berücksichtigung (16–21). Insbesondere unter dem Aspekt des vorsorgenden Patientenschutzes ist es aus Sicht der der AkdÄ dringend erforderlich, die bekannt gewordenen Signale für einen Schaden durch Pankreatitiden und Pankreaskarzinome bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Fazit</u> Die AkdÄ sieht auf Basis der gegenwärtigen Datenlage in keiner der zugelassenen Indikationen einen Zusatznutzen für Sitagliptin gegenüber der jeweiligen ZVT.	

Literaturverzeichnis

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. Lancet 2011; 378: 31-40.

2. Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Kurzfassung. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); in Druck 2013.

3. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 344: e1369.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-288/2013-06-27_A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf. Köln, Auftrag: A13-02, Version: 1.0, IQWiG-Bericht-Nr. 175, Stand: 27. Juni. 2013.

5. 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: 854-865.

6. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA: Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. Diabetes Care 2008; 31: 1672-1678.

7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag: A05-07, Version: 1.0; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 87. Stand: 6. Juni 2011.

8. Currie CJ, Peters JR, Tynan A et al.: Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Lancet 2010; 375: 481-489.

9. 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: 837-853.

10. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2012; 55: 1577-1596.

11. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH: Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. Diabetes Metab Res Rev 2001; 17: 467-473.

12. Holstein A, Patzer OM, Machalke K et al.: Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes Care 2012; 35: 972-975.

13. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M et al.: Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2011; 343: d4169.

14. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C et al.: Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. BMJ 2011; 343: d6898.

15. Hong ES, Khang AR, Yoon JW et al.: Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study. Diabetes Obes Metab 2012; 14: 795-802.

16. Singh S, Chang HY, Richards TM et al.: Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. JAMA Intern Med 2013; 173: 534-539.

17. Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T et al.: Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. Diabetes 2013; 62: 2595-2604.

18. Cohen D: Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? BMJ 2013; 346: f3680.

19. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B et al.: Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. Gastroenterology 2011; 141: 150-156.

20. Gale EA: GLP-1-based therapies and the exocrine pancreas: more light, or just more heat? Diabetes 2012; 61: 986-988.

21. Institute for Safe Medication Practices (ISMP): Perspectives on GLP-1- agents for diabetes: http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2012Q3.pdf. Stand: 18. April. 2013.

5.3 Stellungnahme der AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Datum	22.07.2013
Stellungnahme zu	Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)
Stellungnahme von	AstraZeneca / Bristol-Myers Squibb

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb möchten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Sitagliptin Stellung nehmen. Die Firmen AZ/BMS sind mit einem Portfolio von Diabetesprodukten in Deutschland vertreten, u.a. DPP-4-Inhibitoren, weshalb sie von dem Verfahren zu Sitagliptin direkt betroffen sind. **Die Stellungnahme bezieht sich auf die folgenden Themenfelder, die im weiteren Verlauf des Dokuments bei den spezifischen Aspekten detailliert ausgeführt werden:** **1. Ungleichbehandlung gleichartiger Evidenz** **2. Vergleich von Medikamenten versus TherapiestrategienDie Studien P063, P803 und P024 vergleichen nach Ansicht des IQWiG Therapiestrategien und nicht Wirkstoffe** **2.2. Einschluss der Studien P063, P803 und P024 in Abhängigkeit von den „Auswirkungen der unterschiedlichen Therapiestrategien“** **3. Schwere Niereninsuffizienz: Kontraindikation für Metformin und alle Sulfonylharnstoffe** **4. Getrennte Nutzenbewertung nach Therapieziel „Normnahe Blutzuckereinstellung“** **5. Gesamtmortalität unter Sitagliptin als add-on zu Metformin** **6. Ausschluss der Studie P251, da nicht nur ausschließlich**	Ausführungen zu diesen zusammenfassenden Argumenten siehe im weiteren Verlauf der Stellungnahme zu den detaillierten Aspekten.

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten mit Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin eingeschlossen wurden	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10	**1. Ungleichbehandlung gleichartiger Evidenz** **IQWiG-Argumentation:** Das IQWiG hat in seiner am 1.7.2013 veröffentlichten Dossierbewertung zu Sitagliptin einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Sitagliptin+Metformin im Vergleich zu Glipizid+Metformin gesehen. Ferner sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen wegen einer statistisch signifikant geringeren Anzahl symptomatischer und schwerer Hypoglykämien. Diese Aussagen leitet das IQWiG aus der im Dossier des pU herangezogenen Studie P024 ab (IQWiG, 2013). **Position von AZ/BMS:** Das IQWiG hat die Studie P024 zu Recht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. AZ/BMS haben mit der Studie D1680C00001 eine mit der genannten Studie P024 im Aufbau fast identische Studie vorgelegt, die hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien und hinsichtlich der Gewichtsabnahme der Patien-	Dieses Argument hat keinen Einfluss auf die vorliegende Nutzenbewertung. Der G-BA hat die Studie P024 zur Bewertung des Zusatznutzens von Sitaglitpin herangezogen. Zur Bewertung der Studie D1680C00001 sei auf die Beschlussfassung zu Saxagliptin (Beschluss vom 5. Mai 2013 sowie vom 1. Oktober 2013) verwiesen: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/52/#tab/beschluesse https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/43/#tab/beschluesse .

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.
Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>ten einen mit der Studie P024 fast identischen Zusatznutzen ergeben hat. Es ist daher weder berechtigt noch nachvollziehbar, dass das IQWiG die Studie D1680C00001 zum Vergleich von Saxagliptin+Metformin vs. Glipizid+Metformin von vorneherein nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin im Vergleich zu Glipizid heranzieht.

Der fast identische Aufbau der Studie P024 und der Studie D1680C00001 sowie die fast identischen Ergebnisse der beiden genannten Studien werden in Tabelle 1 verdeutlicht:

<table>
<tr><td>Tabelle 1: Vergleich der Studien D1680C00001 und P024:</td><td>Saxagliptin-Studie D1680C00001</td><td>Sitagliptin-Studie P024</td></tr>
<tr><td>Design:</td><td>RCT, doppelblind</td><td>RCT, doppelblind</td></tr>
<tr><td>Vergleich:</td><td>Saxagliptin+Metformin im Vergleich zu Glipizid+Metformin</td><td>Sitagliptin+Metformin im Vergleich zu Glipizid+Metformin</td></tr>
<tr><td>Vergleichstherapie:</td><td>Glipizid+Metformin</td><td>Glipizid+ Metformin</td></tr>
<tr><td>Zielwert Nüchtern-</td><td>110 mg/dl</td><td>110 mg/dl</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.
Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>blutglukose</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Glipizid-Dosis:</td><td>5-20 mg / Tag</td><td>5-20 mg / Tag</td></tr>
<tr><td>Glipizid Titration durchgeführt</td><td>Ja</td><td>Ja</td></tr>
<tr><td>Glipizid Startdosis</td><td>5 mg</td><td>5 mg</td></tr>
<tr><td>Glipizid Titrations-schritte</td><td>Dosiserhöhung um 5 mg alle 3 Wochen möglich (Maximal-dosis: 20 mg/Tag)</td><td>Dosiserhöhung um 5 mg alle 1-3 Wochen möglich (Maximaldosis:
20 mg/Tag)</td></tr>
<tr><td>Blutzuckerkriterium für eine Dosisan-passung / Zielwert</td><td>Nüchternblutzucker über >110 mg/dl. Die Entscheidung, ob die Dosis erhöht, reduziert oder unverändert beibehalten wird, soll anhand des aktuellen NBZ, gemessen bei der Visite im Zentrum getroffen wer-</td><td>Alle nüchtern und präprandial gemessenen Fingerstick-Blutzuckerwerte in der Woche vor der Studienvisite über >110 mg/dl</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	den sowie anhand von BZ Werten, die vom Patienten zwischen den Visiten gemessen wurden. (Studienprotokoll)	
Verträglichkeits-zielwert vorgesehen	Ja. (maximal tolerierbare Dosis = keine Hypoglykämien bzw. anderweitigen Unverträglichkeiten)	Ja. (kein hypoglykämisches Ereignis seit der letzten Dosissteigerung UND nach Einschätzung des Studienarztes keine Gefährdung des Patienten durch Hypoglykämien durch eine Dosiserhöhung)
Titrationsdauer	18 Wochen	18 Wochen
Dosisreduktion möglich	Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträg-	Während der gesamten Studiendauer konnte die Sulfonylharnstoffdosis bei Unverträg-

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	lichkeit reduziert werden.	lichkeit reduziert werden.
Mittlere Glipizid-Dosis:	14,7 mg / Tag	9,2 mg / Tag PP Population 9,5 mg / Tag APT Kohorte
HbA1C-Einschlussfenster	>6,5% und ≤ 10%	>6,5% und ≤ 10%
Mittlere tägliche Metformin-Dosis zum Ausgang	1910,7 mg	unbekannt
Studiendauer (Behandlung)	104 Wochen	104 Wochen
Baseline-Charakteristika:		
Alter (Einschlusskriterium)	≥18 Jahre	≥18 und ≤78 Jahre
Mittleres Alter	57,5 Jahre Saxagliptin-Arm	56,8 Jahre Sitagliptin-Arm

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

	57,6 Jahre Glipizid-Arm	56,6 Jahre Glipizid-Arm
Diabetesdauer	5,5 Jahre Saxagliptin-Arm 5,4 Jahre Glipizid-Arm	6,5 Jahre Sitagliptin-Arm 6,2 Jahre Glipizid-Arm
HbA1c zu Studienbeginn	7,7% in beiden Gruppen	7,7% in beiden Gruppen
Anteil mit HbA1c unter 7% zu Studienbeginn	23,1% Saxagliptin-Arm 24,4% Glipizid-Arm	Unbekannt für Gesamtpopulation. Bei Patienten, die die 104 Wochen Phase abgeschlossen haben: 35,5% Sitagliptin-Arm

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.
Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td></td><td>34,8% Glipizid-Arm</td></tr>
<tr><td>Mittlerer BMI zu Studienbeginn</td><td>31,51 Saxagliptin-Arm
31,33 Glipizid-Arm</td><td>31,2 Sitagliptin-Arm
31,3 Glipizid-Arm</td></tr>
<tr><td>Ergebnisse:</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Adjustierte Veränderung des HbA1c gegenüber demvom Ausgangswert inzur Woche 52
DPP-4-Inhibitor vs. Glipizid
Mittelwertdifferenz MWD [95% KI]</td><td>-0,57% vs. -0,66%
0,09% [-0,02;0,20]</td><td>-0.51% vs -0.56%
0.04% [-0.04, 0.13]</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

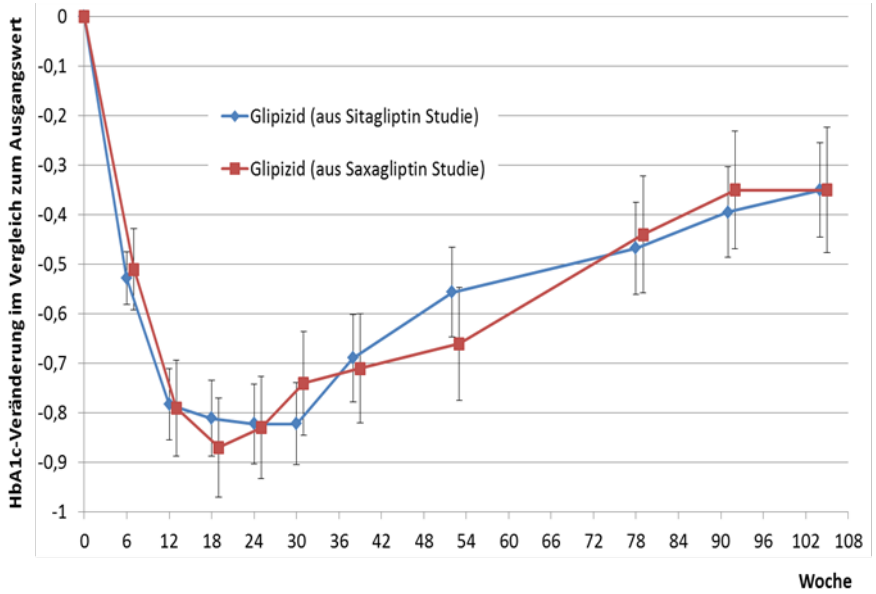
Vergleich bestätigter Hypoglykämien bis Woche 52 (Saxagliptin vs. Glipizid bzw. Sitagliptin vs. Glipizid) OR [95% KI]	0,01 [0,00:0,21]	0,06 [0,02; 0,18]
Veränderung des Körpergewichts gegenüber dem Ausgangswert (MWD) in Woche 104	-2,5 kg [-3,0;-1,9]	-2,3 kg [-3,0; -1,6]

Zur Gegenüberstellung des Zeitverlaufes des HbA1c wurden die verfügbaren, korrespondierenden (d.h. zum selben Zeitpunkt) gemessenen Werte für den Glipizid-Arm der Sitagliptin-Studie und der Saxagliptin-Studie extrahiert (Mittelwert und Standardfehler). Als Datengrundlage wurden dafür die Abbildung in der IQWIG-Bewertung zu Sitagliptin (Abbildung 10) bzw. die Daten aus dem Studienbericht zur Saxagliptin-Studie genutzt (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2011; IQWiG, 2013). Für jeden Zeitpunkt

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wurde die Differenz dieser beiden Mittelwerte (inkl. Standardfehler) berechnet, um die HbA1c-Verläufe in diesen beiden Studienarmen über die Zeit vergleichen zu können. Wie aus der Abbildung 1 hervorgeht, stimmten die Verläufe in den beiden Glipzid-Gruppen sehr gut überein.	

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 1:Verlauf des HbA1c in den Glipizid-Armen der Sitagliptin- und der Saxagliptin-Studie (Mittelwertdifferenz 95% Konfidenzintervalle)	

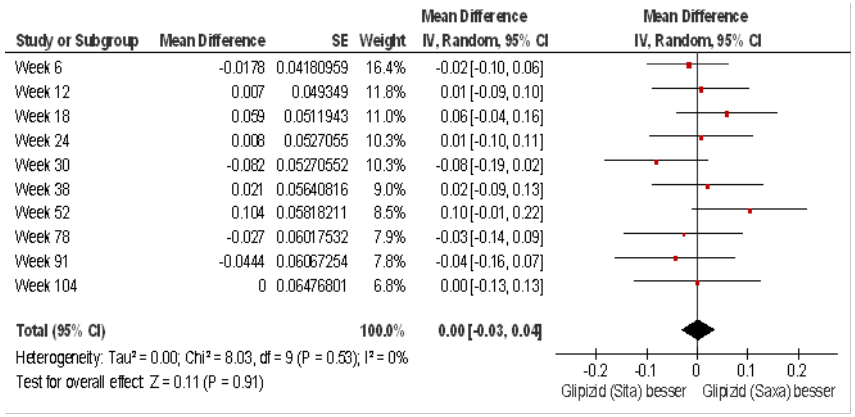
Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 2) finden sich die Mittelwertdifferenzen für die jeweiligen Zeitpunkten inkl. der 95% Konfidenzintervalle. Obwohl die Berechnung der Konfidenzintervalle ohne Korrektur für multiples Testen durchgeführt wurde, fand sich zu keinen der Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den jeweiligen Mittelwerten des HbA1c. Zudem lagen sämtliche Obergrenzen der Konfidenzintervalle unterhalb des als klinisch relevant eingeschätzten Unterschieds von 0,3%.	

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

<table>
<tr><td>Seite,
Zeile</td><td>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung
Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.
Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</td><td>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</td></tr>
<tr><td></td><td>Tabelle 2:. Differenz der HbA1c-Veränderungen (relativ zum Ausgangswert) zwischen der Glipizid-Gruppe aus der Sitagliptin-Studie und der Glipizid-Gruppe aus der Saxagliptin-Studie.
<table>
<tr><th>Zeitpunkt</th><th>Differenz der HbA1c-Veränderungen (relativ zum Ausgangswert), inkl. 95% Konfidenzintervall
Glipizid (Sita-Studie) vs. Glipizid (Saxa-Studie)</th></tr>
<tr><td>Woche 6</td><td>-0,02% [95% KI -0,10; 0,06]</td></tr>
<tr><td>Woche 12</td><td>0,01% [95% KI -0,09; 0,10]</td></tr>
<tr><td>Woche 18</td><td>0,06% [95% KI -0,04; 0,16]</td></tr>
<tr><td>Woche 24</td><td>0,08% [95% KI -0,10; 0,11]</td></tr>
<tr><td>Woche 30</td><td>-0,08% [95% KI -0,19; 0,02]</td></tr>
<tr><td>Woche 38</td><td>0,02% [95% KI -0,09; 0,13]</td></tr>
<tr><td>Woche 52</td><td>0,10% [95% KI -0,01; 0,22]</td></tr>
<tr><td>Woche 78</td><td>-0,03% [95% KI -0,14; 0,09]</td></tr>
<tr><td>Woche 91</td><td>-0,04% [95% KI -0,16; 0,07]</td></tr>
<tr><td>Woche 104</td><td>0,00% [95% KI -0,13; 0,13]</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
</table>

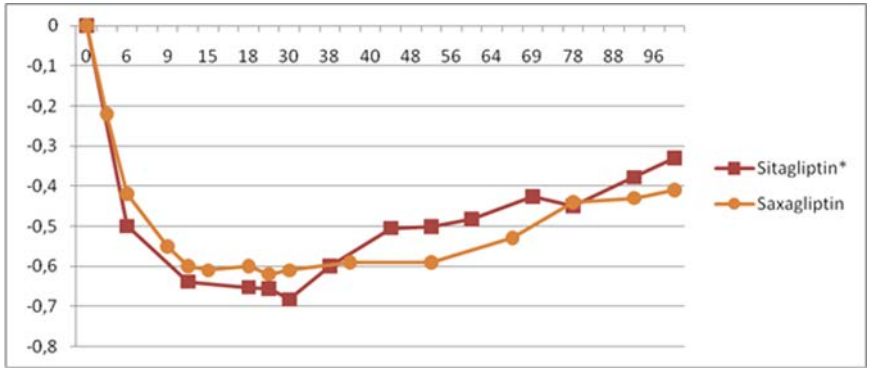
Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergänzend wurden die beobachteten Mittelwertdifferenzen für die verschiedenen Zeitpunkte in Abbildung 2 als Forest-Plot dargestellt und im Sinne einer Meta-Analyse zusammengefasst. Auch wenn die formalen statistischen Voraussetzungen für dieses Vorgehen nicht komplett erfüllt sind, so weist diese zusätzliche Analyse doch eindeutig darauf hin, dass es keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gab . Auch Hinweise auf eine Heterogenität unter diesen Werten gab es nicht (I^2=0%; p=0.53).  Abbildung 2: Forest-Plot und Meta-analytische Zusammenfassung	

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der beobachteten Mittelwertdifferenzen zwischen den beiden Glipizid-Gruppen. Zusammengefasst fand sich zu keinem der betrachteten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den HbA1c-Werten der beiden Glipizid-Gruppen. Ein klinisch relevanter Unterschied (≥0,3%) konnte zu jedem der betrachteten Zeitpunkte ausgeschlossen werden (alle Obergrenzen der Konfidenzintervalle <0,3%). Zur Gegenüberstellung des Zeitverlaufes des HbA1c in den Gliptin-Armen der beiden Studien wurden ebenfalls die verfügbaren, korrespondierenden (d.h. zum selben Zeitpunkt gemessenen Werte) für den Gliptin-Arm der Sitagliptin-Studie und der Saxagliptin-Studie extrahiert (Mittelwert und Standardfehler). Als Datengrundlage wurden dafür die Abbildung in der IQWIG-Bewertung zu Sitagliptin (Abbildung 10) bzw. die Daten aus dem Studienbericht zur Saxagliptin-Studie genutzt (AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb, 2011; IQWiG, 2013). Wie aus der Abbildung 3 hervorgeht, stimmten die Verläufe der beiden Gliptin-Gruppen (Sitagliptin und Saxagliptin) ebenfalls sehr gut überein.	

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	 Abbildung 3: Verlauf des HbA1c in den Gliptin-Armen der Sitagliptin- und Saxagliptin-Studie Als Ergebnis lässt sich festhalten, dass sich der Verlauf des HbA1c-Wertes im Vergleich der beiden Glipizid-Arme wie auch der beiden Gliptin-Arme nicht relevant unterscheidet. Der Ausschluss der Studie D1680C00001 aus der Nutzenbewertung im Gegensatz zur Studie P024 ist umso weniger akzeptabel, als starke Evidenz für einen Klasseneffekt der DPP-4-Inhibitoren vorliegt. So zeigte sich in der Metaanalyse von Karagiannis et al.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(Karagiannis et al., 2012) über 6 randomisierte Studien, in denen eine Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren plus Metformin verglichen wurde mit der Gabe eines Sulfonylharnstoffs plus Metformin, keine Heterogenität beim Endpunkt HbA1c-Senkung (I^2 = 0%, p = 0,68) . In 4 der 6 Studien wurde die Veränderung des Körpergewichts berichtet. Auch für diesen Endunkt zeigte sich ein statistisch signifikant niedrigeres Körpergewicht in der DPP-4-Gruppe als in der Sulfonylharnstoff-Gruppe. Schwere Hypoglykämien erlitten in den DPP-4-Gruppen 0,09% der Patienten, in den Sulfonylharnstoff-Gruppen hingegen 6,9% der Patienten. Die Studie D1680C00001 zeigt somit einen Zusatznutzen für Saxagliptin, der mit den in der genannten Metaanalyse aus dem Jahr 2012 gezeigten Effekten übereinstimmt. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Studie D1680C00001 ist ebenso wie die Studie P024 in die Nutzenbewertung einzubeziehen. Ebenso wie aus der Studie P024 für Sitagliptin ist aus der Studie D1680C00001 für Saxagliptin ein Zusatznutzen hinsichtlich der Hypoglykämien und des Körpergewichts abzuleiten. Die Vergleichsstudien von Gliptin+Metformin versus Sulfonylharnstoff+Metformin sind bei allen Gliptinen (Sitagliptin, Saxagliptin,	

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vildagliptin, Linagliptin) nach gleichen Kriterien zu bewerten.	
S.26 S. 49	**2. Vergleich von Medikamenten versus Therapiestrategien** **2.1. Die Studien P063, P803 und P024 vergleichen nach Ansicht des IQWiG Therapiestrategien und nicht Wirkstoffe** **Position des IQWiG:** *„Aus dem Therapieregime der Studie P063 ist ersichtlich, dass nur in der Glipizid-Gruppe, nicht jedoch in der Sitagliptin-Gruppe eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff auf einen vorgegebenen einheitlichen Zielwert (Nüchternblutglukose <120 mg/dl) möglich war. In der Sitagliptin-Gruppe erfolgte die Titration entsprechend mit dem Glipizid-Placebo. Die Studie P063 stellt daher einen Vergleich von 2 Therapieregimes und nicht zweier Wirkstoffe dar.“* *„Aus dem Therapieregime der Studie P803 ist ersichtlich, dass nur im Glimepirid-Arm, nicht jedoch im Sitagliptin-Arm eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff mit Ausrichtung auf das Er-*	In der Studie P063 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.

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 72	*reichen eines Blutzuckerzielwerts (HbA1c-Wert ≤6,5 %) möglich war. Im Sitagliptin-Arm erfolgte die Titration entsprechend mit dem Glimepirid-Placebo. Die Studie P803 stellt daher einen Vergleich von 2 Therapieregimes und nicht zweier Wirkstoffe dar.“* *„Aus dem Therapieregime der Studie P024 ist ersichtlich, dass nur im Glipizid-Arm, nicht jedoch im Sitagliptin-Arm eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff auf einen vorgegebenen einheitlichen Zielwert (Nüchternblutglukose <110 mg/dl) möglich war. Im Sitagliptin-Arm erfolgte die Titration entsprechend mit Glipizid-Placebo. Die Studie P024 stellt daher einen Vergleich von 2 Therapieregimes und nicht zweier Wirkstoffe dar.“* **Position von AZ/BMS:** Das IQWiG argumentiert, dass in den oben genannten Studien (P063, P803 und P024) nur im Sulfonylharnstoff-Arm eine Titration auf einen vorgegebenen Zielwert durchgeführt wurde, während dies im Sitagliptin-Arm nicht der Fall war. Aus Sicht des IQWiG stellen die Studien daher einen Vergleich zweier Therapieregime und nicht zweier Wirkstoffe dar. Diese Bewertung ist aus Sicht von AZ/BMS unzutreffend. Das in den o.g. Studien in korrekter Weise gewählte Vorgehen ist in Übereinstimmung mit dem Zulassungsstatus sowohl von Sitagliptin	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-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 %.

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(MSD SHARP & DOHME GmbH, 2012), wie auch der jeweiligen Sulfonylharnstoffe (Ratiopharm GmbH, 2012; Pfizer Corporation Austria, 2013). Ein anderes Studiendesign war daher auch im Sinne der IQWiG-Bewertungsmethodik gar nicht möglich, da in diesem Fall die Therapie nicht gemäß Zulassungsstatus erfolgt wäre und die Studien somit von der Nutzen-Bewertung ausgeschlossen worden wären. Er ergibt sich daraus die paradoxe Situation, dass – egal welches Studiendesign gewählt worden wäre – das IQWiG das Studiendesign stets als inadäquat bezeichnet hätte. In anderen Anwendungsgebieten z.B. der Schlaganfallprophylaxe beim Vorhofflimmern wurde in der Nutzenbewertung ein Medikament, das ebenfalls in eine festen Dosierung angewendet wird (Apixaban), gegen eine zweckmäßige Vergleichstherapie bewertet, die Zielwert-orientiert aufdosiert werden muss (Vitamin-K-Antagonisten: Warfarin). In der Bewertung hat das IQWiG nicht bemängelt, dass es sich um zwei unterschiedliche Therapieregime handelt (IQWiG, 2012). Unterschiedliche Arzneimittel erfordern aufgrund ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften unterschiedliche Arten von Therapieschemata. Ein vereinfachtes Applikationsregime (optimalerweise mit einheitlicher Tagesdosis für alle Patienten von Beginn an) kann dabei bereits einen Zusatznutzen für den Patienten darstellen, für den eine nach Laborparametern oder Plas-	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. Die Behandlung mit Sitagliptin erfolgte in der Studie P803 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 ≤ 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

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	maspiegeln durchgeführte Arzneimitteltherapie eine Belastung darstellen, die die Compliance gefährden kann. Denkt man die IQWiG-Argumentation konsequent zuende, so wäre die Entwicklung einer solchen neuartigen Therapie (die mit einem vereinfachten Therapieregime verbunden ist) unmöglich, da die Studien den neuen Arzneistoff mit dem einfacheren Regime immer mit der Standardtherapie (mit dem komplexeren Regime) vergleichen müssten. Auch hier würde man (nach IQWiG-Argumentation) zwei Substanzen und zwei Therapieregime „gleichzeitig“ vergleichen und könnte daher nicht auf den Zusatznutzen der neuen Substanz schließen. Es liegt auf der Hand, das eine derartige Position methodisch unbegründet, realitätsfern und nicht im Sinn der betroffenen Patienten ist. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Aufdosierung der Sulfonylharnstoffe ist eine zulassungskonforme Art der Anwendung und keine spezifische Forderung des Studiendesigns. Die Studien P063, P803 und P024 vergleichen die zulassungskonforme Anwendung von Sitagliptin und Sulfonylharnstoffen und sind in der Nutzenbewertung als adäquat zu berücksichtigen.	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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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. Die Behandlung mit Sitagliptin erfolgte in der Studie P024 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 ≥

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 blutzucker-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zielwertgesteuerten 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-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 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 unter-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		schiedlichen HbA1c-Verläufe zwischen beiden Studien-Armen kann die Studie zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden.
S.30 S.53	**2.2. Einschluss der Studien P063, P803 und P024 in Abhängigkeit von den „Auswirkungen der unterschiedlichen Therapiestrategien“** **Position des IQWiG:** *„Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich die unterschiedlichen Therapiestrategien in der Studie P063 so erheblich ausgewirkt haben, dass eine Interpretation der Studie für den Vergleich der beiden Wirkstoffe nicht möglich ist. Die Studie P063 wird als relevant für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin gegenüber Glipizid betrachtet.“* *„Es gibt keine Hinweise, dass sich die unterschiedlichen Therapiestrategien in der Studie P803 erheblich ausgewirkt haben. Es ist zwar unklar, ob dies allein durch die weniger strikten Vorgaben zur Titration von Glimepirid im Vergleich zu denen bei Studien mit Li-*	Der G-BA hat die Studien P063, P803 und P024 zur Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin allein oder in Kombination mit Metformin berücksichtigt.

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.76	*nagliptin oder Saxagliptin oder auch durch eine stärkere blutzuckersenkende Wirksamkeit von Sitagliptin gegenüber Linagliptin bzw. Saxagliptin begründet ist. Letztlich führt dies jedoch dazu, dass die Ergebnisse der Studie P803 interpretierbar sind und für die Nutzenbewertung von Sitagliptin herangezogen werden können.“* *„Es gibt keine Hinweise, dass sich die unterschiedlichen Therapiestrategien in der Studie P024 erheblich ausgewirkt haben. Es ist zwar unklar, ob dies allein durch die weniger strikten Vorgaben zur Titration von Glipizid im Vergleich zu den genannten Studien mit Linagliptin oder Saxagliptin oder auch durch eine stärkere blutzuckersenkende Wirksamkeit von Sitagliptin gegenüber Linagliptin bzw. Saxagliptin begründet ist. Letztlich führt dies jedoch dazu, dass die Ergebnisse der Studie P024 interpretierbar sind und für die Nutzenbewertung von Sitagliptin herangezogen werden können.“* **Position von AZ/BMS:** Das IQWiG untersucht in seiner Dossier-Bewertung, ob sich die aus Sicht des IQWiG unterschiedlichen Therapiestrategien so *„erheblich ausgewirkt haben, dass eine Interpretation der Studie für den Vergleich der beiden Wirkstoffe nicht möglich ist“*. Für alle Studien kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass keine erheblichen Auswirkungen der unterschiedlichen Strategien vorliegen und die Studien	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden können. Das Vorgehen des IQWiGs zur Beurteilung, ob der Einschluss der jeweiligen Studien möglich ist oder nicht, ist methodisch inadäquat und in höchstem Maße intransparent: 1. **Es <u>widerspricht</u> den zentralen Prinzipien der evidenzbasierten Medizin, dass der Einschluss oder Ausschluss von Studien von den <u>Ergebnissen</u> der Studie abhängig gemacht wird.** Ein derartiges Vorgehen kann aufgrund einer selektiven Berücksichtigung bestimmter Studien zu stark verzerrten Aussagen führen. 2. Bei der Untersuchung, ob aus Sicht des IQWiG *„erhebliche Auswirkungen der unterschiedlichen Strategien vorliegen“,* werden u a. die Verläufe von HbA1c und Nüchternblutglukose der beiden Therapiearme miteinander verglichen. Dieser Vergleich erfolgt in absolut intransparenter Weise nach keinen zuvor (oder zumindest post-hoc) festgelegten oder definierten Regeln – stattdessen spricht das IQWiG unpräzise z.B. von einem *„weitgehend einheitlichen Bild“* für die Studie P024. **Das IQWiG macht die schwerwiegende Entscheidung über den Ein- und Ausschluss von Studien für die Nutzenbewertung von vagen, nicht definierten, nicht nachprüfbaren und somit insgesamt nicht nachvollziehbaren Kriterien abhängig.**	

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	3. Als weiterer Aspekt der *„Auswirkungen der unterschiedlichen Strategien“* wird vom IQWiG die zeitliche Verteilung bestimmter unerwünschter Ereignisse (Todesfälle, kardiale Ereignisse, zerebrale Ereignisse, etc.) untersucht, um sog. *„auffällige Häufungen“* während der Titrationsphase zu identifizieren. Derartige Häufungen werden vom IQWiG als Konsequenz der Titrationsphase der Sulfonylharnstoffe interpretiert und können daher zum Ausschluss der Studien führen. Auch hier bleibt wiederum völlig unklar, was unter *„auffälligen Häufungen“* aus Sicht des IQWiG konkret zu verstehen ist. Zudem erscheint das Vorgehen methodisch wiederum höchst fragwürdig, da der Einschluss oder Ausschluss einer Studie vom Nebenwirkungsprofil des Komparators abhängig gemacht wird. Eine Häufung von unerwünschten Ereignissen zu Beginn einer Arzneimitteltherapie ist auch für viele Arzneimittel bekannt, bei denen keine Titration durchgeführt wird. Ursachen sind zeitliche Veränderungen im Risiko für des Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen (Hazardfunktion). **Vorgeschlagene Änderung:** Die Studien P063, P803 und P024 sind in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, da sie eine zulassungskonforme Anwendung von	

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Sitagliptin und Sulfonylharnstoffen vergleichen. Die Ein- und Ausschlußkriterien sind transparent, konsisitent und validiert zu definieren. Der Einschluss von Studien ist grundsätzlich nicht von deren Ergebnissen abhängig zu machen.	
S. 21	**3. Schwere Niereninsuffizienz: Kontraindikation für Metformin und alle Sulfonylharnstoffe** **Position des IQWiG:** *„Die Studie P073 ist für die Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls nicht geeignet. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz besteht zwar eine Kontraindikation gegenüber Metformin, so dass in dieser Studie Patienten eingeschlossen sind, für die eine Zulassung für die Monotherapie mit Sitagliptin besteht. Für Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist jedoch der Einsatz des Komparators Glipizid nicht zulassungskonform. Wie der pU selbst beschreibt, ist Glipizid seit dem Jahr 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen. Um den aktuellen zugelassenen Erkenntnisstand zum Einsatz von Glipizid heranziehen zu können, wurde daher die in Österreich derzeit aktuelle Fachinformation für Glipizid zugrunde gelegt. Laut dieser Fachinformation ist Glipizid für 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 kontraindiziert. Damit entspricht die Studienpopulation nicht der für die Beantwortung der Fragestellung geeigneten Patientenpopulation.*	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	suffizienz kontraindiziert.“ **Position von AZ/BMS:** AZ/BMS stimmen mit dem IQWiG überein, dass die schwere Niereninsuffizienz eine Kontraindikation für den Einsatz von Metformin und Glipizid darstellt. Es ist allerdings darauf hinzuweisen, dass die schwere Niereninsuffizienz erst nach Durchführung der genannten Studie als Kontraindikation für Glipizid in die Fachinformation aufgenommen wurde. Zudem gilt dieselbe Kontraindikation auch für alle anderen in Deutschland verfügbaren Sulfonylharnstoffe. DPP-4-Inhibitoren sind damit die einzige Wirkstoffklasse oraler Antidiabetika, welche keinerlei regelhaften Verordnungseinschränkungen unterliegen (wie etwa Glitazone und Glinide) und bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz geeignet ist. Damit verfügen DPP-4-Inhibitoren bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und schwerer Niereninsuffizienz über ein Alleinstellungsmerkmal. **Vorgeschlagene Änderung:** Mit DPP-4-Inhibitoren lässt sich eine ansonsten unabwendbare Einstellung auf eine Insulintherapie hinauszögern. Diese Tatsache stellt bereits einen Zusatznutzen der DPP-4-Inhibitoren dar, der in	

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Bewertung der einzelnen Vertreter dieser Stoffklasse angemessen zu berücksichtigen ist**.**	
S. 30 S.66 S.89	**4. Getrennte Nutzenbewertung nach Therapieziel „Normnahe Blutzuckereinstellung“** **IQWiG-Argumentation:** Zur Studie P063*: „Darüber hinaus können die Ergebnisse aus der Studie P063 nur auf Patienten übertragen werden, für die eine normnahe Blutzuckereinstellung geeignet ist.“* Zur Studie P803*: „Zusammenfassend ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination Sitagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin für Patienten, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird. Für Patienten, bei denen ein solches Therapieziel nicht angestrebt wird, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Sitagliptin.“*	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 % . Für einen Teil der Patienten ist daher fraglich, ob sie nach dem heutigen Stand der allgemein anerkannten medizinischen Erkenntnisse überhaupt einer Therapieintensivierung bedurften.

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.151	Zur Studie P024*: „Aufgrund der zielwertgerichteten Therapie auf einen einheitlichen Zielwert im normnahen Bereich beschränken sich die Aussagen in beiden Fällen (Männer und Frauen) auf Patienten, bei denen einen normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird.“* Allgemein*: „Dieser Zusatznutzen ist jeweils auf Patienten beschränkt, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt ist. Für Patienten, bei denen ein solches Therapieziel nicht angestrebt wird, gibt es keinen Beleg für einen Zusatznutzen (für weitere Details siehe Abschnitt 2.8). Der Anteil der Patienten mit einer angestrebten normnahen Blutzuckersenkung in der Kombination Sitagliptin plus Metformin kann auf Basis der Daten im Dossier nicht bestimmt werden.“* **Position von AZ/BMS:** Das IQWiG vertritt die Position, dass die Nutzenbewertung getrennt für Patienten mit dem Therapieziel „normahe Blutzuckersenkung“ und „anderes Therapieziel“ vorgenommen werden müsse. Begründet wird dies mit dem Argument, dass aktuelle Leitlinien eine normnahe Blutzuckersenkung nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung empfehlen und dass Zielwerte un-	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. 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, son-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten vereinbart werden müssen. AZ/BMS stimmen mit dem IQWiG überein, dass individuelle Faktoren bei der Therapieentscheidung zur antihyperglykämischen Therapie zu berücksichtigen sind. Dies gilt aber prinzipiell für alle denkbaren medizinischen Therapieentscheidungen. Unbegründet ist es hingegen, aus diesem (allgemein geltenden) Grundsatz abzuleiten, dass eine getrennte Nutzenbewertung je nach Therapieziel durchzuführen wäre. Ein fairer Vergleich zweier Interventionen kann nur erfolgen, wenn diese jeweils unter optimierten Zielvorgaben und Rahmenbedingungen erfolgen. Im vorliegenden Fall wurden die Behandlungen mit Sulfonylharnstoffen in Übereinstimmung mit aktuellen Therapieempfehlungen (z.B. (AkdÄ, 2009)) und den Vorgaben in den Fachinformationen durchgeführt. Nach der Position des IQWiG hätte der Zusatznutzen von Sitagliptin+Metformin offenbar zusätzlich gegenüber einer an suboptimalen Zielwerten orientierten Therapie mit Sulfonylharnstoff+Metformin geprüft werden müssen. Ein derartiges Studiendesign erscheint nicht sinnvoll, da es unfaire Vergleichsbedingungen einführt. AZ/BMS weisen darauf hin, dass – folgt man der Argumentation des IQWiG – der Zusatznutzen eines (neuen) Arzneimittels stets gegenüber einer optimal und gegenüber einer suboptimal durchgeführten Vergleichstherapie zu prüfen wäre, da Therapieent-	dern mit dem Ziel, die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, einen HbA1c-Wert ≤ 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 Zulassungs-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	scheidungen stets (d.h. in allen Indikationsgebieten) die individuelle Situation des Patienten berücksichtigen sollten. Es ist offensichtlich, dass ein derartiges Vorgehen nicht zielführend wäre. Das Vorgehen des IQWiG impliziert, dass die gemäß Sitagliptin-Zulassungsstatus definierte Behandlungspopulation aufzuteilen ist in Patienten mit dem Therapieziel „normahe Blutzuckersenkung“ und in Patienten mit „anderem Therapieziel“. Es bleibt dabei völlig unklar, nach welchen Kriterien diese Sub-Populationen zu definieren und abzugrenzen sind und wie die Größe der Zielpopulationen zu bestimmen wäre. **Vorgeschlagene Änderung:** Die Bewertung des Zusatznutzens sollte für die gesamte Zielpopulation durchgeführt werden. Eine Auftrennung der Indikationspopulation in Subpopulationen mit unterschiedlichen Therapiezielen ist demgegenüber nicht zielführend, da die Prüfung des Zusatznutzens gegenüber einer suboptimal durchgeführten Standardtherapie nicht zu einem Erkenntnisgewinn führt.	voraussetzung 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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Patienten eine Therapieintensivierung angezeigt war. In Studie P803 hatten 22 – 24 % der Patienten bereits zu Studienbeginn einen HbA1c ≤ 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 ≤ 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.
S. 89	**5. Gesamtmortalität unter Sitagliptin als add-on zu Metformin** **IQWiG-Position:**	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

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 10	*„Auf der Grundlage der verfügbaren bzw. verwertbaren Ergebnisse verbleiben in der Gesamtschau auf Endpunktebene nur positive Effekte. Diese bestehen in einem Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen bei der Gesamtmortalität (nur für Männer) sowie […].“* **Position von AZ/BMS:** In der Studie P024 lag die Gesamtmortalität im Sitagliptin+Metformin-Arm (1 Todesfall) mit einer kumulativen Gesamtmortalität von 0,2% in der Größenordnung, die sie auch in anderen Studien mit Gliptinen gefunden wurde. In der Studie D1680C00001 betrug im Saxagliptin+Metformin-Arm die kumulative Gesamtmortalität (2 Todesfälle) 0,47%. In der Metaanalyse von Karagiannis et al. lag die kumulative Gesamtmortalität in 19 einbezogenen Studien mit verschiedenen DPP-4-Inhibitoren im Gliptin-Arm zwischen 0,22% und 0,78% (Karagiannis et al., 2012). In der Studie P024 lag die Gesamtmortalität im Glipizid+Metformin-Arm bei 8 Todesfällen mit einer kumulativen Gesamtmortalität von 1,4% hingegen weit höher als in der Studie D1680C00001. Dort betrug sie im Glipizid+Metformin-Arm 0,47%	(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. Todes-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(2 Todesfälle). Sie lag ebenfalls weit höher als in den Sulfonylharnstoff-Armen der 7 entsprechenden in die Metaanalyse von Karagiannis einbezogenen Studien. Dort betrug die kumulative Gesamtmortalität in diesen Studienarmen 0,52% (Karagiannis et al., 2012). Das IQWiG wertet den genannten Befund einer überproportional hohen Mortalität im Sulfonylharnstoff-Arm der Studie P024 als Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen durch Sitagliptin. AZ/BMS stimmen mit dem IQWiG überein, dass durchaus Anhaltspunkte dafür vorliegen, dass DPP-4-Inhibitoren mehr klinisch relevante Vorteile gegenüber Sulfonylharnstoffen besitzen als randomisierte Studien bislang nachweisen konnten. Ob auch ein Vorteil in Bezug auf das Gesamtüberleben dazugehört, ist nach aktueller Datenlage aber unklar. Die im Jahr 2012 publizierte Meta-Analyse von Studien mit DPP-4-Inhibitoren (Karagiannis et al., 2012) berechnete einen Risikoschätzer von RR=0,79, der statistisch nicht signifikant von 1 verschieden war (95% KI 0,38; 1,62). Hinweise auf Heterogenität zwischen den verschiedenen DPP-4-Inhibitor-Studien gab es bezüglich des Endpunktes Gesamtmortalität nicht (I^2=0%). Das Ausmaß des auf Basis der Ergebnisse von Studie P024 geschätzten Effektes (ca. 80% Reduktion des Gesamtmortalitäts-Risikos) liegt weit über den Effekten aller bekannten medikamentösen Interventio-	fälle 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,

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nen in endokrinologischen oder kardiovaskulären Indikationen und ist daher biologisch kaum zu interpretieren. **Vorgeschlagene Änderung:** Aus Sicht von AZ/BMS erscheint es derzeit verfrüht, auf Basis der aktuellen Studienlage zu DPP-4-Inhibitoren für diese Substanzklasse Anhaltspunkte für eine Reduktion der Mortalität gegenüber Sulfonylharnstoffen festzustellen, insbesondere unter Berücksichtigung der methodischen Limitationen derartiger post-hoc-Analysen (Studien unzureichend gepowert; Mortalität kein prädefinierter Endpunkt; unklarer Einfluss von Lost-To-Follow-Up, usw.).	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 Sitagliptingruppe 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. 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.

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 18	**6. Ausschluss der Studie P251, da nicht nur ausschließlich Patienten mit Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin eingeschlossen wurden** **Position des IQWiG:** *„Der pU schließt die Studie P251 in seine Nutzenbewertung ein. Dies ist eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie mit einer 30-wöchigen Behandlungsdauer zum Vergleich von Sitagliptin mit Glimepirid. Sie wurde mit erwachsenen Patienten zwischen 65 und 85 Jahren mit Diabetes mellitus Typ2 durchgeführt, die entweder keine antihyperglykämische Therapie erhalten oder nach Absetzen dieser Therapie in der Run-In-Phase einen (unter Diät und Bewegung) einen unzureichend eingestellten Blutzuckerwert aufweisen (HbA1c-Wert zwischen 7,0% und 9,0%).“* *„Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin – nicht erfüllten. Eine Unverträglichkeit gegenüber Metformin war keine*	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 deutlich 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

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Voraussetzung für die Studienteilnahme.“ **Position von AZ/BMS:** Für die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Monotherapie mit einem DPP-4-Inhibitor im Vergleich zu einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) ist die Notwendigkeit des Einschlusses ausschließlich von Patienten mit Metforminunverträglichkeit für die klinische Fragestellung einer solchen Studie irrelevant. Etwa 10% aller Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 kommen für eine Therapie mit Metformin aufgrund einer dosisunabhängigen gastrointestinalen Metformin-Unverträglichkeit nicht infrage. Es existieren keine Hinweise dafür, dass das Vorliegen einer Metforminunverträglichkeit einen Einfluss auf die Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit von DPP-4-Inhibitoren bzw. Sulfonylharnstoffen hat. Der formale Ausschluss der Studie P251 ist daher inhaltlich oder medizinisch nicht begründbar und ignoriert einen wesentlichen und wichtigen Teil der vorhandenen Evidenz. Die von der EMA ausgesprochene Einschränkung der Monotherapie-Indikation auf Patienten, für die Metformin	Endpunkten als nicht interpretierbar.

Stellungnehmer: AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aufgrund von Unverträglichkeiten (oder Kontraindikationen) nicht geeignet ist, entspricht der vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) verabschiedeten Diabetes Guideline, die eine First-Line-Monotherapie mit Metformin vorsieht, wenn keine Gründe wie Kontraindikation oder Unverträglichkeit dagegensprechen (European Medicines Agency, 2012). Im Gegensatz zum IQWiG sah die EMA kein Problem in der Übertrag-barkeit der Ergebnisse der vorgelegten Studien auf Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Kontraindikation. Gemäß der AM-NutzenV sollen die Zulassungsstudien bei der frühen Nutzenbewertung vorrangig herangezogen werden. **Vorgeschlagene Änderung:** Analog der EMA-Bewertung ist von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der vorgelegten Studien auf Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit auszugehen. Darüber hinaus sind die Zulassungsstudien für die Bewertung als best-verfügbare Evidenz heranzuziehen. Aus Sicht von AZ/BMS ist die vorgelegte Evidenz im Sinne der AM-NutzenV bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	

Literaturverzeichnis

[1] **AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen).***

[2] **AstraZeneca and Bristol-Myers Squibb. 2011. A 52-week international, multi-center, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 52-week extension period to evaluate the safety and efficacy of saxagliptin in combination with metformin compared with sulfonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone (Report for the short term+long term period).**

[3] **European Medicines Agency. 2012. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus**

[4] **IQWiG 2012. Apixaban - Nutzenbewertung gemäß § 35 SGB V. IQWiG Bericht A11-30 vom 12.03.2012.**

[5] **IQWiG 2013. Sitagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWIG Bericht A13-02 vom 27.06.2013.**

[6] **Karagiannis, T., Paschos, P., Paletas, K., et al. 2012. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *Bmj,* 344, e1369.**

[7] **MSD SHARP & DOHME GmbH 2012. Fachinformation Januvia.**

[8] **Pfizer Corporation Austria 2013. Fachinformation Minidiab.**

[9] **Ratiopharm GmbH 2012. Fachinformation Glimepirid.**

5.4 Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Datum	19. Juli 2013
Stellungnahme zu	Sitagliptin / Januvia®, Xelevia®
Stellungnahme von	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG Binger Straße 173 55216 Ingelheim am Rhein

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01. Juli 2013 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Sitagliptin (Januvia®, Xelivia®) in den Anwendungsgebieten eingeschränkte Monotherapie, als Kombination mit Metformin, als Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, als Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff (d.h. als Dreifachtherapie) sowie als Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) [1]. Das IQWiG kommt darin zusammenfassend zu dem Ergebnis, dass es in der Kombination von Sitagliptin + Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff für Patienten mit Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Glimepirid einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen sieht und für die gleiche Indikation gegenüber der Vergleichstherapie Glipizid für Männer einen erheblichen Zusatznutzen und für Frauen einen nicht quantifizierbaren, höchstens jedoch beträchtlichen Zusatznutzen. Für alle anderen Indikationen mit Sulfonylharnstoff oder Humaninsulin als zweckmäßigen Vergleichstherapien sei der Zusatznutzen nicht belegt. Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG nimmt nachfolgend	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG. Boehringer Ingelheim ist Zulassungsinhaber des DPP-4-Inhibitors Linagliptin (Trajenta®) und von Linagliptin/Metformin (Jentadueto®), die weltweit in über 45 Ländern auf dem Markt sind [2,3]. Die EMA hat den Zulassungsantrag für den SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin von Boehringer Ingelheim zur Bearbeitung angenommen [4].	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7 ff	**Meta-Analyse** Das IQWiG betrachtet in seiner Dossierbewertung die beiden direkten Vergleichsstudien gegen Sulfonylharnstoffe in der Zweifachtherapie (Studie P803 und P024) nur getrennt und nicht gemeinsam. Der pU führt entsprechend den IQWiG-Standards für die beiden Studien (P803: vs. Glimepirid und P024: vs. Glipizid) neben der Einzelbetrachtung auf Studienebene auch eine Metaanalyse durch. Das IQWiG geht auf die Ergebnisse der Metaanalyse allerdings nicht ein und begründet dies mit einer „separaten Fragestellung … gemäß Auftrag des G-BA“. Demnach seien „die im Dossier präsentierten Meta-Analysen für die Nutzenbewertung nicht relevant“. Die angewandte Methodik zur Durchführung der Meta-Analyse und die abgeleitete Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden nicht kommentiert. Diese Herangehensweise des IQWiG ist nicht wissenschaftlich begründet und steht im Widerspruch zum G-BA-Beschluss zu Saxagliptin/Metformin, welcher eine Metaanalyse durch folgende Aussage nahelegt: „Der Wirkstoff Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch	Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte meta-analytische Auswertung der beiden Studien P803 und P024 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 ≤ 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.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vergleichbar.“ [5]. Durch die separate Betrachtungsweise des IQWiG wird die Aussage zur Beleglage von vornherein auf „Hinweis“ oder „Anhaltspunkt“ beschränkt. Beispielsweise ergibt sich für das IQWiG bezüglich bestätigter symptomatischer Hypoglykämien jeweils nur „ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden“, wohingegen mittels gemeinsamer Betrachtung der Studien P803 und P024 der pU einen „Beleg“ für einen beträchtlichen bzw. erheblichen Zusatznutzen ableitet (siehe auch Ausführung zu Hypoglykämierisiko).	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 ≤ 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 patientenrele-

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		vanten 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

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 ≤ 7,0 %. Für diese Patienten ist unter Berücksichtigung des aktuellen Stands der medizinischen Erkenntnisse eine Therapieintensivierung in der Regel nicht erfor-

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		derlich. Für Studie P024 liegen keine Angaben zum Anteil der Patienten vor, die bereits zu Studienbeginn einen HbA1c ≤ 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.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7 ff	**Hypoglykämierisiko** In beiden Studien (P803: vs. Glimepirid und P024: vs. Glipizid) und in den entsprechenden Subgruppenanalysen zeigt sich eine klinisch relevante, konsistente und statistisch signifikante Risikoreduktion für symptomatische und schwere Hypoglykämien. Obwohl unter Sitagliptin jeweils nur einzelne Patienten überhaupt schwere Hypoglykämien oder solche mit Blutzuckerwerten < 50 mg/dl hatten, stuft das IQWiG die Ergebnissicherheit für beide Studien herab. Begründet wird dies damit, dass Angaben zum zeitlichen Verlauf fehlen, ein Teil der Patienten (max. 20%) eventuell nicht zulassungskonform mit Glimepirid titriert wurde (P803) bzw. unklar ist, wie viele Patienten eine maximal tolerierbare Metformindosis erhielten (P024). Die Berücksichtigung dieser möglichen Einflussfaktoren ist bei relativ geringen Unterschieden vertretbar, bei den beobachteten starken Effekten (z.B. Peto Odds-Ratio für symptomatische Hypoglykämien jeweils < 20%) allerdings nicht relevant. Laut IQWiG-Methodenpapier „können z.B. große Effekte eine Erhöhung der Sicherheit begründen“ – dies hätte hier zum Tragen kommen können [6]. Die Bewertung des IQWiG steht daneben im Widerspruch zur me-	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 therapierelevanten Nutzens zu werten. Schwere Hypoglykamien waren in den Studien a priori derart

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	taanalytischen Betrachtung des pU, welche einen „Beleg“ für einen beträchtlichen (symptomatische Hypoglykämien) bzw. erheblichen (schwere Hypoglykämien) Zusatznutzen begründet wie auch zu dem breiten wissenschaftlichen Konsens, dass bei DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen das Risiko für Hypoglykämien jeglicher Ausprägung medizinisch relevant niedriger ist.	operationalisiert, dass diese eine Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, 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-marked severity“ und „marked severity“) unterschieden. Dabei bezieht sich die medizinische Assistenz auf Maßnahmen, wie das Rufen des Notdienstes, Besuch der

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Notaufnahme oder des Krankenhauses bzw. eines Arztes oder einer Krankenschwester. Die Kategorie „marked severity“ steht für eine deutliche Bewusstseinstrübung, 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

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 Hypoyglykämien 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 Hypogly-

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		kämien 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.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 Glimepirid 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 drin-

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		gend 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 therapierelevanten Nutzens und damit 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 festgestellt.
S. 18	**Monotherapie** Die Prüfung der Anwendung von Sitagliptin in der Monotherapie wurde durch das IQWiG nicht durchgeführt, primär weil für die Studienpatienten nicht sicher belegt sei, dass die Patienten Metformin nicht vertragen haben oder eine Kontraindikationen bestand. Basierend auf Studien in Patienten, die erstmalig medikamentös	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

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	behandelt wurden, gewährte die EMA die Zulassung für Patienten für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist und begründet dies als Alternative gegenüber Sulfonylharnstoffen hinsichtlich Hypoglykämierisko und Gewichtszunahmen [7]. In dem kürzlich veröffentlichten EPAR zu Dapagliflozin rechtfertigt die EMA die Einschränkung der Indikation auf Metformin unverträgliche Patienten mit der Einschätzung, dass es nicht zu erwarten ist, dass sich die Effekte des zu bewertenden Arzneimittels in Patienten mit Metforminunverträglichkeit von den in den Studien behandelten drug naiven Patienten unterscheidet. Hiermit bestätigt die zulassende Behörde die Übertragbarkeit der Ergebnisse in drug naiven Patienten auf die am Ende zugelassene Population mit Metforminunverträglichkeit [8].	Unsicherheit, inwieweit sich die Ergebnisse auf Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit oder Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz übertragen lassen.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 13	**Outcome-Studien** Das IQWiG bemängelt, dass für Sitagliptin, obwohl seit 2007 eingeführt, noch keine Daten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten vorliegen und diese erst 2015 erwartet werden. An dieser Stelle muss jedoch angemerkt werden, dass auch für die vom G-BA benannten Komperatoren Glibenclamid, eingeführt 1969, Glimepirid, eingeführt 1996, und Glipzid, eingeführt 1994 keine ausreichenden Outcome-Studien nach EbM-Standards vorliegen. Es ist grundsätzlich zu begrüßen, dass mit Sitagliptin und Saxagliptin kardiovaskuläre Sicherheitsstudien gegen Placebo durchgeführt werden. Wir möchten jedoch ergänzen, dass mit Linagliptin als einzigem DPP-4-Inhibitor eine kardiovaskuläre Outcome-Studie gegenüber dem vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegten Sulfonylharnstoff Glimepirid durchgeführt wird [9].	Für Sulfonylharnstoff ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt[36] 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, GLP-Rezeptor-Agonisten) liegen bislang keine Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter, insbesondere kardiovaskulärer Endpunkte vor. Diese sind aufgrund des chronischen Verlaufes der Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 und der daraus resultierenden Langzeitbehandlung der Patienten dringend erforderlich.

[36] 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

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 51, 53	**Zielwert, normnahe Blutzuckereinstellung** In der Studie P803 war das übergeordnete Ziel, die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass Patienten einen Zielwert des HbA1c von ≤ 6,5% erreichen. In der Studie 1218.20 (Linagliptin) erfolgte die Auftitrierung des Sulfonylharnstoffs solange die Patienten noch einen Nüchternglukosewert ≥ 110 mg/dl aufwiesen. Das IQWiG interpretiert dies bei der Studie zu Sitagliptin als weniger strikte Vorgabe als bei Linagliptin. Hierzu sei angemerkt, dass HbA1c-Werte von 6,5% mit Nüchternblutzuckerwerten von ca. 110 mg/dl erreicht werden, weshalb beide Werte als äquivalent zu betrachten sind [10]. Gemäß Prüfplan zur Studie 1218.20 lag die Verantwortung für eine Auftitration unter Abwägung der Risiken beim Prüfarzt. Beim Auftreten von Komplikationen wie Hypoglykämien sah der Prüfplan auch eine Dosisreduktion nach Ermessen des Prüfarztes vor. Die vom IQWiG gemachte Aussage ist daher nicht korrekt [11].	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 ≥ 6,5 % und ≤ 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 ≤ 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.

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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 Glimepi-

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		rid-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.
S. 51	**Keine Häufung von Ereignissen während Titrationsphase** Für die Endpunkte schwerwiegende kardiale Ereignisse, schwerwiegende zerebrale Ereignisse sowie Todesfälle zeigten sich laut IQWiG keine auffälligen Häufigkeiten während der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs (siehe Abbildung 7-9). Basierend auf den Daten in Abbildung 7-9, ist diese Schlussfolgerung nicht nachzuvollziehen, denn alle Ereignisse unter dem Sul-	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 Glimepirid plus Metformin erlaubt. Kardio- und

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	fonylharnstoff sind in der Titrationsphase bzw. nach der letzten Titrationsmöglichkeit aufgetreten. Der Zeitpunkt sollte aber keinen Einfluss auf die insgesamt positive Bewertung von DPP-4-Inhibitoren haben, denn ebenso wie bei den Hypoglykämien ist es nicht patientenrelevant wann, sondern dass sie aufgetreten sind.	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 MACE -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 MedDRA SOC Herzerkrankungen und der Erkrankungen des Nervensystems, je ohne Todesfälle, zurückgegriffen. Diese SOC-Auswertungen stellen keine prädefinierten Endpunkte der Studien dar. Es liegen daher für die Endpunktkategorie Morbidität, insbe-

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung *Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.* *Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.*	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		sondere 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.
S. 74	**Wirkstärke unterschiedlicher DPP-4-Inhibitoren** Das IQWiG postuliert eine stärkere Wirksamkeit auf den HbA1c von Sitagliptin im Vergleich zu Linagliptin. Boehringer Ingelheim widerspricht dieser Aussage. Der indirekte Vergleich basierend auf augenscheinlicher Analyse von Kurvenverläufen unterschiedlicher Studienpopulationen und unterschiedlicher Komparatoren ist nicht zulässig und für die Bewertung von Sitagliptin gegenüber Glipizid nicht von Relevanz [12, 13, 14]. Adjustierte indirekte Vergleiche von Linagliptin vs. Sitagliptin wurden in dem Frühbewertungsdossier Linagliptin vs. Sitagliptin berechnet sowie kürzlich in einer Metaanalyse publiziert [15, 16].	Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013a [Zugriff: 18.07.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-288/2013-06-27_A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

2. European Medicines Agency (EMA). SPC Trajenta 5 mg Filmtabletten, Linagliptin. 2013a [Zugriff: 18.07.2013]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h707.htm.

3. European Medicines Agency (EMA). SPC Jentadueto® Linagliptin/Metformin HCL. 2013b [Zugriff: 18.07.2013]. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h780.htm.

4. European Medicines Agency (EMA). Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. 2013c [Zugriff: 18.07.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/04/WC500142012.pdf.

5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss zur Nutzenbwertung von Saxagliptin/Metformin nach § 35a SGB V. 2013a [Zugriff: 18.07.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden 4.0. 2011a [Zugriff: 18.07.2013]. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf.

7. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report for Januvia®. 2009 [Zugriff: 18.07.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000722/WC500039130.pdf.

8. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Forxiga®. 2012 [Zugriff: 18.07.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002322/WC500136024.pdf.

9. Clinicaltrials.gov. CAROLINA: Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes. NCT01243424, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals. 2013 [Zugriff: 18.07.2013]. URL: http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243424?term=carolina+linagliptin&rank=1.

10. Wörle H.J., Pimenta W.P., Meyer C., et al. Diagnostic and Therapeutic Implications of Relationships Between Fasting, 2-Hour Postchallenge Plasma Glucose and Hemoglobin A1c Values. Arch Intern Med. 2004 (164), 1627–1632.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung Linagliptin Trajenta® - Zusammenfassende Dokumentation. 2013b [Zugriff: 18.07.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2405/2013-02-21_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf.

12. Seck T., Nauck M., Sheng D., et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. International Journal of Clinical Practice (IJCP). 2010 (64,5), 562–576.

13. Gallwitz B., Rosenstock J., Rauch T., et al. 2-Year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2012 (380), 475–483.

14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Saxagliptin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013b [Zugriff: 18.07.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-175/2013-02-13_A12-16_Saxagliptin-Metformin_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf.

15. Boehringer Ingelheim. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Linagliptin (Trajenta®) - Modul 4 A. 2011 [Zugriff: 19.07.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-25/2011-09-28_Modul4A_Linagliptin.pdf.

16. Gross, J.L., Rogers, J., Polhamus, D., et al. A novel model-based meta-analysis to indirectly estimate the comparative efficacy of two medications: an example using DPP-4 inhibitors, sitagliptin and linagliptin, in treatment of type 2 diabetes mellitus. BMJ Open. 2013, 3 (3).

5.5 Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft

Datum	<< 22. Juli 2013 >>
Stellungnahme zu	<< Sitagliptin >>
Stellungnahme von	<< Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)>>

DDG-Stellungnahme zu den IQWiG Berichten zur Nutzenbewertung der DPP-4 Inhibitoren Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin sowie die Fixdosiskombinationen mit Metformin

Das IQWiG kommt in seinen Nutzenbewertungen der DPP-4 Inhibitoren Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin sowie deren Fixdosiskombinationen mit Metformin zu den folgenden Bewertungen:

Für Saxagliptin und Vildagliptin wurde in keiner einzigen Indikation ein Zusatznutzen belegt (1,2).

Für Sitagliptin ergab sich in der freien Kombination als Add-on zu Metformin gegenüber der Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) für das Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen, gegenüber der Vergleichstherapie Metformin plus Glipizid, für das gleiche Therapieziel bei Männern einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, bei Frauen einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, dessen Ausmaß nicht quantifizierbar, höchstens jedoch beträchtlich ist. Für alle anderen Indikationen wurde kein Zusatznutzen belegt (3).

Für Sitagliptin und Vildagliptin in der jeweiligen Fixdosiskombination mit Metformin wurde in keiner einzigen Indikation ein Zusatznutzen belegt (4,5).

Für die Saxagliptin-Metformin-Fixdosiskombination wurde für die neue Indikation der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff aus rein formalen Gründen kein Zusatznutzen gesehen (6). In einer früheren Bewertung dieser Fixdosiskombination hatte das IQWiG im Vergleich zu einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff oder einer Anwendung der Fixdosiskombination zusammen mit Insulin keinen Beleg für einen Zusatznutzen attestiert (7). Der G-BA hatte sich dieser Entscheidung jedoch nicht angeschlossen und zumindest einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen der Fixdosiskombination gegenüber einer Kombination von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff (Gliblenclamid, Glimepirid) gesehen (8).

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) teilt die Einschätzungen des IQWiG in den meisten Punkten nicht und sieht einen Zusatznutzen für die DPP-4 Inhibitoren und deren Fixdosiskombinationen mit Metformin in einem breiteren zugelassenen Indikationsspektrum.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Sicht der DDG gibt es keinen Zweifel am Zusatznutzen der DPP-4-Inhibitoren als Add-on Therapie zu Metformin zur Erreichung des individuellen Therapieziels unter Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme, gegenüber Sulfonylharnstoff-Derivaten. Dies gilt nicht nur für das Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung, sondern auch für alle anderen Therapieziele, da die Hypoglykämieinzidenz unter Sulfonylharnstoffen unabhängig vom HbA1c Ausgangswert und der Sulfonylharnstoffdosis ist (9). Sämtliche Studien, die über ein oder zwei Jahre die Wirksamkeit und Sicherheit der Add-on Therapie von einem DPP-4 Hemmer zu einer bestehenden Metformintherapie mit der eines Sulfonylharnstoffs als Add-on verglichen haben, zeigten bei Nichtunterlegenheit für die DPP-4 Inhibitoren einen klaren Vorteil bezüglich der Hypoglykämieinzidenz und der Gewichtsentwicklung (10-16). Die Daten dieser Studien zeigen trotz unterschiedlicher Patientenpopulationen und verabreichten Sulfonylharnstoffen als Vergleichstherapie mit unterschiedlichen Titrationen eine sehr große Ähnlichkeit und Homogenität der Ergebnisse mit den oben genannten Vorteilen für die DPP-4 Hemmer. Somit ist für die freien Kombinationen von Metformin und DPP-4 Inhibitoren aus Sicht der DDG ein klarer Vorteil evident belegt. Hierzu verweist die DDG auch auf ihre vorangegangenen Stellungnahmen zur Nutzenbewertung von Linagliptin und zur Fixdosiskombination Saxagliptin-Metformin (17-18).	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

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 ≥ 6,5 % und ≤ 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 ≤ 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

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 ≥ 6,5 % und ≤ 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 Stu-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	die 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-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen weitgehend einheitlich und

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 ≤ 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

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 kardiovasku-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	lärer 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 Sitagliptingruppe weitere Todesfälle nach Studienabbruch auftraten.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Glimepirid 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 MACE -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 abge-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schätzt 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 MedDRA SOC Herzerkrankungen und der Erkrankungen des Nervensystems, je ohne Todesfälle, zurückgegriffen. Diese SOC-Auswertungen stellen keine prädefinierten Endpunkte der Studien dar. 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.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 therapierelevanten Nutzens zu werten.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schwere Hypoglykamien waren in den Studien a priori derart operationalisiert, dass diese eine Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, 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-marked severity“ 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 Bewusstseinstrübung, 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.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Hypoyglykämien 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

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Patien-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ten 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 Glimepirid 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 therapierelevanten Nutzens und damit

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 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 ≤ 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 Hete-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	rogenität 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

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(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 ≤ 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 ≤ 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 Gesamtüberle-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ben 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.
Für die Fixdosiskombinationen Metformin plus DPP-4 Inhibitor wird vom IQWiG vor allem aus formalen Gründen kein Zusatznutzen gesehen. Dies hängt vor allem mit der Auswahl und Titration der Sulfonylharnstoffe in den entsprechenden Studien zusammen. Die von den Herstellern	Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die vorliegende Nutzenbewertung. Hier sei auf die Beschlussfassung zur festen Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin verwiesen. https://www.g-

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
in deren Dossiers angestrengten Brückenvergleiche werden vom IQWiG ebenfalls aus formalen Gründen nicht akzeptiert. Das IQWiG lässt in seiner Betrachtung aber völlig außer Acht, dass die freien Kombinationen von Metformin und einem DPP-4 Inhibitor sich bezüglich ihrer Pharmakodynamik und Pharmakokinetik nicht von den Fixdosiskombinationen unterscheiden und die vom IQWiG bemängelten Metformin-Dosisunterschiede in der Praxis bei den bezüglich ihres Körpergewichts heterogenen behandelten Patienten keine klinische Rolle spielen. Im Gegensatz dazu ist jedoch die Möglichkeit einer Therapie mit einer Fixdosiskombination für den Patienten ein patientenrelevanter Vorteil vor allem für die Sicherheit, Therapieadhärenz und Lebensqualität.	ba.de/informationen/nutzenbewertung/56/#tab/beschluesse
Für die Monotherapie mit DPP-4 Inhibitoren fordert das IQWiG die Durchführung von Studien mit Patienten, die Kontraindikationen gegen Metformin oder eine Metforminunverträglichkeit haben. Die DDG weist darauf hin, dass aus wissenschaftlichen Gesichtspunkten solche Studien nicht durchführbar sind, da das Kriterium der Metforminunverträglichkeit nicht klar definiert und abgegrenzt werden kann und damit die geforderten Studienpopulationen nicht zu rekrutieren sind. Hinzu kommt, dass es keine Hinweise dafür gibt, dass Patienten mit Metforminunverträglichkeit grundsätzlich andere pathophysiologische Mechanismen ihres Typ-2-Diabetes aufweisen, die zu einer veränderten Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkung von DPP-4 Inhibitoren oder Vergleichstherapien führen würden. In Anbetracht der Hypoglykämiegefahr, die durch die voraussehbar geforderte Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glibenclamid und Glimepirid) gegeben ist, würden solche zusätzlichen Studien auch nur schwer ethisch zu rechtfertigen und zu geneh-	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.

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
migen sein.	
Darüber hinaus gibt es Vorteile der DPP-4 Inhibitoren bei schwerer Niereninsuffizienz gegenüber Sulfonylharnstoffderivaten, bei denen letztere sogar kontraindiziert sind. Die DPP-4 Inhibitoren haben aus diesem Grund eine Erweiterung ihrer Zulassungen bei Nierenfunktionseinschränkung erhalten (19-23). Im Übrigen verweist die DDG auf ihre vorangegangenen Stellungnahmen zu Vergleichen zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffderivaten, besonders auch auf den möglichen Zusatznutzen bezüglich des allgemeinen- und kardiovaskulären Sicherheitsprofils der DPP-4 Inhibitoren (17,18,24-27).	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.
Bezüglich der Kombinationsmöglichkeit der DPP-4 Inhibitoren mit einer Insulintherapie verweist die DDG auf die bereits erfolgte Stellungnahme zur Fixdosiskombination Saxagliptin-Metformin (17) und auf den klinischen Sachverhalt, dass für schwerer schulbare und weniger therapiekompetente Patienten mit einer Kombinationstherapie mit Metformin und Basalinsulin bei nicht ausreichend guter Einstellung unter dieser Therapie die Therapieeskalation Metformin plus DPP-4 Inhibitor plus Basalinsulin sicherer und leichter durchführbar ist, als eine Therapie mit Metformin und einer Insulintherapie mit Basal- und Bolusinsulingaben oder einer anderen Intensivierung der Insulintherapie. Auch die Hy-	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

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
poglykämiegefahr und die Insulindosen sind in der alltäglichen Praxis bei der Kombination Metformin plus DPP-4 Inhibitor plus Basalinsulin geringer (28-31).	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

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(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.
Die Kritik des IQWiG in seinen Bewertungen, es sei ein Versäumnis, dass die kardiovaskulären Endpunktstudien zu den DPP-4 Inhibitoren noch nicht vorlägen, hält die DDG für abwegig. Die jeweiligen Endpunktstudien wurden sämtlich zeitnah zum Abschluss der Phase III Studien und zu den Zulassungen begonnen. Die Endpunktstudien unterscheiden sich auch in den Charakteristika der Patientenpopulationen und in den Studiendesigns, so dass sich naturgemäß auch unterschiedliche Laufdauern der Studien ergeben. Aufgrund dieser unterschiedlich angelegten Studien werden besonders detaillierte und breite Ergebnisse zu den verschiedenen Patientenpopulationen erwartet, die eine Vielzahl der offenen Fragen zu kardiovaskulären Endpunkten beantworten werden (32-36). Durch einen Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit der DPP-4 Inhibitoren ergibt sich dann ein eindeutiger Vorteil gegenüber den Sulfonylharnstoffen, deren Sicherheit nach der gegenwärtigen Datenlage völlig unzureichend und umstritten ist (27).	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. <u>Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses:</u> 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

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	setzt das im Regelfall voraus, dass über das Bestehen und das Ausmaß eines Zusatznutzens zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare 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

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
Zusammenfassend lässt das IQWiG in seiner Bewertung aufgrund seiner lediglich formalen Herangehensweise völlig außer Acht, dass Sulfonylharnstoffe Hypoglykämien auslösen können. Auch die Möglichkeit der Gabe einer Standarddosis eines DPP-4 Inhibitors im Gegensatz zur notwendigen individuellen Dosisfindung mit anfänglicher Titration bei Sulfonylharnstoffbehandlung trägt zur Arzneimittelsicherheit bei und wird von der DDG als Zusatznutzen gesehen (17,18). Auch die Tatsache, dass DPP-4 Inhibitoren bei eingeschränkter Nierenfunktion eine Zulassungserweiterung und Vorteile gegenüber Glibenclamid und Glimepirid haben, wird nicht gewürdigt. Eine retrospektive Beobachtungsstudie in Deutschland hat ergeben, dass in den letzten 10 Jahren sich die Inzidenz an notfallmäßigen Krankenhausaufnahmen wegen schwerer Hypoglykämien bei Typ 2 Diabetes erhöht hat, hierfür ist unter anderem der Einsatz von Sulfonylharnstoffen mit verantwortlich (37).	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 sowie Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet. Zu den als Vergleichstherapie infrage kommenden Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen. Auch für Lixisenatid liegen Langzeitdaten zum generellen Sicherheitsprofil noch nicht vor. Aus der retrospektiven Beobachtungsstudie (Zitat 37 der DDG) ergeben sich keine eindeutigen Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Hypoglykämierisiko von Sulfonylharnstoffen. Zum einen ist bei retrospektiven Beobachtungsstudien grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen; zum anderen ist hier zu beachten, dass in der retrospektiven Beobachtungsstudie der mittlere HbA1c-Wert der Patienten mit 6,2 % bzw. 6,6 % deutlich unterhalb des laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridors von 7 % bis 8 %

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	für ältere Patienten, wie sie hier beobachtet wurden (mittleres Alter 76, bzw. 77 Jahre), liegt. Dies führt zu einer weiteren Verzerrung der Ergebnisse. Weitere alternative Therapiemöglichkeiten zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wurden, mit Ausnahme einer (I)CT, in der zitierten retrospektiven Studien nicht beobachtet.
An dieser Stelle möchte die DDG darauf hinweisen, dass es bezüglich der vom GBA festgelegten Vergleichstherapien und Fragestellungen keine Studien gibt, die klinisch und wissenschaftlich an einem großen Kollektiv belegen, dass diese Vergleichstherapien langfristig sicher und effektiv sind; die wissenschaftliche Evidenz dieser angenommenen Sicherheit (Definition der Vergleichstherapie als Standard) und Effektivität ist deutlich geringer, als die aufgerufenen Substanzen. Die einzige klinische (nicht wissenschaftliche) Tatsache ist, dass die Substanzen der Vergleichstherapien bereits lange auf dem Markt sind. Zusätzlich hält die DDG es wichtig festzuhalten, dass "Vergleichstherapien" implizieren, dass man mit diesen therapeutischen Strategien genauso erfolgreich die Zielwerte für die Patienten erreicht wie ohne die neuen Substanzen. Dies ist natürlich nicht der Fall; die neuen Substanzen ergänzen das bisherige therapeutische Instrumentarium und helfen somit mehr Patienten gut und sicher zu therapieren. Unter dieser medizinisch sinnvollen Vorstellung sind auch die meisten wissenschaftlichen klinischen Studien durchgeführt worden, bevor die Zulassungen, die auch diese Ergänzung der therapeutischen Möglichkeiten durchaus berücksichtigen, im Rahmen von Fachinformationen festgelegt wurden.	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, Sulfonylharn-stoffe und Humaninsulin zur zweckmäßigen Therapie im Anwen-dungsgebiet. Es kommen die Wirkstoffe Glibenclamid oder Gli-mepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmä-ßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verord-nungen nur eine untergeordnete Rolle. Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen (u.a. Gliptine, SGLT2-Inhibitoren, GLP-1-Rezeptoragonisten) fehlen bislang Studien zu patientenrelevanten Endpunkten wie kardiovaskuläre Mortalität und diabetesbezogene Folgekomplikationen.
Die DDG kritisiert ferner die fehlende Konsistenz des IQWiG bei der Beurteilung der Studiendesigns unterschiedlicher Studien, die vom	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen (vgl. § 2

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG oft falsche Beurteilung der klinischen Relevanz von potenziellen Unterschieden in Outcomes oder bei Ausgangsbefunden sowie die fehlende Würdigung der Patientenrelevanz von Vereinfachung der Therapie (z.B. Standarddosis einer Therapie, weniger Notwendigkeit von Stoffwechselselbstkontrollen und Therapieanpassung) oder Sicherheitsaspekten einer Therapie. Es ist zu hoffen, dass der G-BA zu einer anderen Einschätzung bezüglich des Nutzens von DPP-4 Inhibitoren in den verschiedenen Indikationen kommt und dass Patienten weiterhin, wie in vielen anderen Ländern auch, die Möglichkeit haben, von dieser international leitliniengerechten Therapie zu profitieren.	Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV).
Abschließend weist die DDG noch einmal darauf hin, dass eine Frist von 4 Wochen für die Anfertigung einer Stellungnahme für eine ehrenamtlich tätige wissenschaftliche Fachgesellschaft unzumutbar ist und der bedeutenden Sachlage auch für die Patientensicherheit unzureichend ist. Zudem würde nach Einschätzung der DDG vieles medizinisch vernünftiger gebahnt und potentielle Missverständnisse im Vorwege geklärt werden können, wenn die wissenschaftlichen Fachgesellschaften in den Prozess des IQWiG frühzeitig, transparent und für die bedeutende Sachlage angemessen und konstruktiv eingebunden werden würden. Diesbezüglich weist die DDG abermals auf die gemeinsame kritische und fachübergreifende Stellungnahme zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK), der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) sowie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Aktualisierung der IQWiG Methoden bezüglich einiger Abschnitte der Allgemeinen Methoden Version 4.0 sowie neuer Abschnitte zur Erstellung der Allgemeinen Methoden Ver-	

Stellungnehmer: Deutsche Diabetes Gesellschaft

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
sion 4.1 hin (38).	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. https://www.iqwig.de/download/A13-01_Saxagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
2. https://www.iqwig.de/download/A13-16_Vildagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
3. https://www.iqwig.de/download/A13-02_Sitagliptin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
4. https://www.iqwig.de/download/A13-03_Sitagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
5. https://www.iqwig.de/download/A13-17_Vildagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf
6. https://www.iqwig.de/download/A13-12_Saxagliptin-Metformin%20%28neues%20Anwendungsgebiet%29_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf
7. https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf
8. http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf
9. Gallwitz B, Rosenstock J, Patel S, Von Eynatten M, Henke U, Mehlburger L, Dugi KA, Woerle HJ. Regardless of the Degree of Glycemic Control, Linagliptin (LINA) has Lower Hypoglycemia Risk than All Doses of Glimepiride (GLIM) at All Time Points Over a 2-Year Trial. Diabetes 2013, 62 Suppl 1; 68-LB. http://ada.apprisor.org/epsAbstract.cfm?compid=1&id=2
10. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP; Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007;9(2):194-205
11. Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP, Kaufman KD, Amatruda JM; Sitagliptin Study 024 Group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract. 2010;64(5):562-76
12. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahrén B, Byiers S, Shao Q, Dejager S. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. Diabetes Obes Metab. 2009;11(2):157-66
13. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, Foley JE, Zinman B. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. Diabetes Obes Metab. 2010;12(9):780-9
14. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I; D1680C00001 Investigators. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2010;64(12):1619-31
15. Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist Å, Gause-Nilsson I. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled

on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised con trolled trial. Int J Clin Pract. 2013;67(4):307-16

16. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, Dugi KA, Woerle HJ. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2012;380(9840):475-83

17. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/stellungnahmen/stellungsnahme- de tailansicht/article/ddg-stellungnahme-zum-iqwig-bericht-zur-nutzenbewertung-der-fixdosiskombination-von-saxagliptin-mit.html?cHash=0c1dc5fdceaa659095f52aeaa0c7cc96

18. http://www.deutsche-diabetes- gesell schaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_DDG_IQWiG_2012_12_06.pdf

19. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause-Nilsson I, Schützer KM. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in pa tients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomised controlled 52-week efficacy and safety study. Int J Clin Pract. 2011;65(12):1230-9

20. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. Diabe tes Obes Metab. 2011;13(10):947-54

21. AstraZeneca & Bristol Myers Squibb. Fachinformation Saxagliptin (Onglyza®)

22. MSD. Fachinformation Sitagliptin (Januvia®)

23. Novartis Pharma. Fachinformation Vildagliptin (Galvus®)

24. Engel SS, Round E, Golm GT, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. Diabetes Ther. 2013;4(1):119-45

25. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E. Safety of dipeptidyl peptidase-4 in hibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. Curr Med Res Opin. 2011;27 Suppl 3:57-64

26. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Manucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trias. Diabetes Obes Me tab 2013;15(2):112-20

27. Forst T, Hanefeld M, Jacob S, Moeser G, Schwenk G, Pfützner A, Haupt A. Associa tion of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: A sys tematic review and meta-analysis of observational studies. Diab Vasc Dis Res. 2013;10(4):302-14

28. Fonseca V, Baron M, Shao Q, Dejager S.Sustained efficacy and reduced hypoglyce mia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Horm Metab Res. 2008;40(6):427-30

29. Merker L, Thiel J, Mühlen H, Bierwirth R. Sitagliptin als Zusatz zu Insulin – 2- Jah resdaten aus Diabetes-Schwerpunktpraxen. Diabetologie 2013;8 Suppl. 1, Poster Jahrestagung der Deutschen Diabetesgesellschaft

30. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B, Lukashevich V. Improved gly caemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2013;15(3):252-7

31. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. Curr Med Res Opin. 2012;28(4):513-23

32. Mosenzon O, Raz I, Scirica BM, Hirshberg B, Stahre CI, Steg PG, Davidson J, Ohman P, Price DL, Frederich B, Udell JA, Braunwald E, Bhatt DL. Baseline charac teristics of the patient population in the Saxagliptin Assessment of Vascular Out comes Recorded in patients with diabetes mellitus (SAVOR)-TIMI 53 trial. Diabetes Metab Res Rev. 2013 Jul;29(5):417-26. doi: 10.1002/dmrr.2413. Epub 2013 May 21.

33. SAVOR-TIMI 53. Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications. Clincal trials.gov Identifier NCT01107886. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01107886

34. TECOS. Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study (0431–082AM1) Clincal trials.gov Identifier NCT00790205. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00790205

35. CAROLINA. Linagliptin and Metformin Versus Linagliptin in Newly Diagnosed, Un treated Type 2 Diabetes. Clincal trials.gov Identifier NCT01243424. http://clinicaltrials.gov/show/NCT01243424

36. EXAMINE. Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Subjects with Type 2 Dia betes and Acute Coronary Syndrome. Clincal trials.gov Identifier NCT00968708. http://clinicaltrials.gov/show/NCT00968708

37. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes Care. 2012;35(5):972-5

38. http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/220513_Gemeinsame_Stellungnahm e_zum_Methodenpapier_des_IQWIG.pdf

5.6 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

DEGAM – Bundesgeschäftsstelle · Goethe-Universität · Haus 10C
Theodor-Stern-Kai 7 · D-60590 Frankfurt a. M.

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

Dr. med. Til Uebel
Facharzt für Allgemeinmedizin,
Notfallmedizin und Diabetologie

Sprecher der Arbeitsgruppe Diabetes
Burgtorstr. 2
74930 Ittlingen

Telefon: ++49-(07266-914141
Telefax: ++49-(0)7266-914142
eMail: til.uebel@t-online.de

Sektion Versorgungsaufgaben
Internet: www.degam.de

Ittlingen, den 17. Juli 2013

Betreff: IQWIG Bericht 175, Sitagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
IQWiG-Pressemitteilung:
Erste Bewertung des Bestandsmarkts:
Vorteil für Sitagliptin vom 1.7.2013

Sehr geehrt Frau Dr. Ernst

die Arbeitsgruppe Diabetes der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) nimmt zur Nutzenbewertung von Sitagliptin durch das IQWiG wie folgt Stellung:

Zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Sinnhaftigkeit der Festlegung der Kombination aus Metformin mit Sulfonylharnstoffen als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA ist zu hinterfragen – es gibt Hinweise auf das Schadpotenzial solcher Kombinationen (1) (2).

Der in den vorliegenden Studien vorgenommene Vergleich mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid ist nach Auffassung der DEGAM inakzeptabel – für Glipizid existieren keinerlei Endpunktstudien, und die Substanz ist in Deutschland nicht auf dem Markt.

Für eine als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Insulin gibt es ebenfalls keinen Nutzenbeleg.

Zusammenfassend kritisiert die DEGAM die Wahl der zweckmäigen Vergleichstherapie als nicht zweckdienlich.

Zur Methodik der Studienauswahl

Das IQWIG beschränkt sich in der Bewertung klinischer Studien auf randomisierte, kontrollierte Studien. Der Einbezug solcher Studien ist sinnvoll, um den Vorteil einer therapeutischen im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen. Die Beschränkung auf RCTs ist aber nicht sinnvoll, wenn es um das Erkennen zwar seltener, aber schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen durch eine zu untersuchende Therapie geht. Der angemessene Studientyp hierfür sind sowohl experimentelle als auch Register-Studien. Zu den DPP4-Hemmern liegen

solche Studien hinsichtlich des erheblich erhöhten Risikos für Pankreatitis und Pankreas-Tumore vor (3)(4)(5).

Zu Baseline-Daten, HbA1c-Zielwerten und Einschlusskriterien in den von den Pharmazeutischen Unternehmen zur Nutzenbewertung vorgelegten Studien

Das IQWiG formuliert für Fragestellungen B1 und B2 folgende Aussagen auf Grund der beiden Studien P803 (6) und P024 (7)und (8).

In diesen Studien wurde eine Kombination von Metformin mit Sitagliptin mit der Kombination von Metformin mit Glipizid verglichen.

Aus Sicht der DEGAM können – anders als vom IQWIG bewertet - diese Studien keinen Zusatznutzen nachweisen. Das IQWIG grenzt zwar den insbesondere bei Männern erkannten Nutzen auf Personen ein, bei denen eine normnahe Senkung der Blutglukose angestrebt wird. Für eine solche normnahe Senkung der Blutglukose selbst findet aber des entsprechende Report des IQWIG selbst (9) keine ausreichende Evidenz – und im Gegenteil ein erhebliches Schadpotenzial. Es fällt auf, dass bei den der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studien P803 und P024 das HbA1c zu Beginn der Studie mit 7,5 bzw. 7,7% in einem Bereich lag, der nach großen Registerdaten (10) wie auch nach den aktuellen Empfehlungen der NVL Diabetes (11) [Empfehlung, das HbA1c nur mit Substanzen unter 7% zu senken, die weder Hypoglykämien auslösen noch zu Pankreatitis führen] weder den Einsatz eines Sulfonylharnstoffes noch den eines DPP4-Hemmers erlaubt hätte. In P803 hatten bereits bei Baseline 22% der Patienten ein HbA1c von <7,0%, in P024 lagen 2/3 der Probanden bei Studieneinschluss mit ihrem HbA1c <8,0%. Es ist bekannt, dass der Einsatz von Sulfonylharnstoffen zu Hypoglykämien führen kann. Diese Behandlung bei HbA1c-Werten von <7,0% überhaupt zu beginnen, ist eigentlich unethisch – möglicherweise wurde ein solch enger Rahmen überhaupt gewählt, um einen Schaden in der Kontrollgruppe darstellen zu können. In der UKPDS 33 (12) gab es bereits bei einer Senkung des HbA1c mit Hilfe von SH-Stoffen von 7,9 auf 7,0% eine deutliche Häufung schwerer Hypoglykämien.

Im Jahr 2013 geltende und somit für die Begutachtung der Studien P803 und P024 durch das IQWIG eigentlich zu beachtende Empfehlungen für HbA1c-Zielwerte wurden missachtet:

- Die Studie P803 formulierte das Therapieziel: Hoher Anteil der Patienten, die ein HbA1c unter 6,5% erreichen.
- In der Studie P024 wurde ein (in der NVL Diabetes empfohlenes!) HbA1c von 6,5-7,5% ebenso als inadäquates Therapieziel wie das bis 10% bezeichnet. Also wurde hier ebenfalls ein HbA1c unter 6,5% angestrebt.

Dem entsprechend ist der vom IQWIG für Männer mit Typ-2-Diabetes mit dem Ziel einer normnahen Senkung der Blutglukose konstatierte, vermeintliche Vorteil von Sitagliptin zu hinterfragen. Eine Übertragbarkeit auf ein Kollektiv von Patienten mit einer tatsächlich

nachzuvollziehenden Indikation zur antihyperglykämischen Therapie ist nicht nachgewiesen und zum momentanen Zeitpunkt spekulativ.
Eine Verblindung fand nicht statt – es wurde in beiden Studien nur Glipizid in der Dosis titriert, Sitagliptin jedoch nicht. Die Titration der Glipizid-Dosis bei mit Schnelltest gemessener Nüchternblutglukose in PO24 ist überhaupt nicht nachzuvollziehen. Ebenfalls nicht nachzuvollziehen ist die Schlussfolgerung des IQWIG, die unterschiedlichen Therapiestrategien in PO24 hätten sich nicht wesentlich ausgewirkt.
Begründung:

1. Es gibt keinerlei Evidenz dafür, dass die Senkung einer Nüchternblutglukose von >110 mg/dl nützt. Im Gegenteil ist der Schaden gut belegt – siehe UKPDS 33 (12).
2. Point-of-care-Tests der Blutglukose sind nicht valide genug, um danach eine eingreifende, potenziell schädliche Therapie auszurichten. Es ist nicht nachzuvollziehen, mit welchen Begründungen eine Ethikkommission diesen Studien-Designs zugestimmt hat.

Die Arbeitsgruppe Diabetes der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) kritisiert an der Nutzenbewertung von Sitagliptin durch das IQWiG:

1. Es wurde nicht eine tatsächlich zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.
2. Es wurde nicht berücksichtigt, dass mit der Vergleichssubstanz Glipizid ein Medikament ohne nachgewiesenen Nutzen aus Endpunkt-Studien untersucht wurde.
3. Einschlusskriterien, HbA1c-Ziele und die Strategie der Dosistitration in den eingeschlossenen Studien entsprechen nicht den in Deutschland gültigen Empfehlungen für die Therapie eine Diabetes mellitus Typ 2.
4. Die Beschränkung auf randomisierte, kontrollierte Studien unterschätzt systematisch das Risiko schwerer unerwünschter Wirkungen von Sitagliptin am Pankreas.

Zusammenfassend hält die Arbeitsgruppe Diabetes der DEGAM die positive Nutzenbewertung von Sitagliptin bei Männern durch das IQWIG nicht für gerechtfertigt.

mit freundlichen kollegialen Grüßen

Til Uebel (am PC vom Unterzeichner versandt)

Literatur:

(1) 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: 854–65
(2) Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? A meta-analysis of observational studies Diabetes Care 31:1672–1678, 2008
(3) Singh S, Chang H-J, Richards TM et al. Glucagonlike Peptide 1–Based Therapies and Risk of Hospitalization for Acute Pancreatitis in Type 2 Diabetes Mellitus A Population-Based Matched Case-Control Study. JAMA Intern Med 2013. doi:10.1001/jamainternmed.2013.2720
(4) Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked Expansion of Exocrine and Endocrine Pancreas with Incretin Therapy in Humans with

Increased Exocrine Pancreas Dysplasia and the Potential for Glucagon-Producing Neuroendocrine Tumors Diabetes Publish Ahead of Print, published online March 22, 2013
(5) Cohen D. Has pancreatic damage from glucagon suppressing diabetes drugs been underplayed? BMJ 2013;346:f3680 doi: 10.1136/bmj.f3680
(6) Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, Krobot KJ, O'Neill EA, Duran L et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 2011; 13(2): 160-168.
(7) Seck T, Nauck M, Sheng D, Sunga S, Davies MJ, Stein PP et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract 2010; 64(5): 562-576.
(8) Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams-Herman D et al. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA1c value. Curr Med Res Opin 2012; 28(8): 1281-1287.
(9) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report A05-07 06.06.2011 Normnahe Blutzuckersenkung bei Diabetes mellitus Typ 2
(10) Currie CJ, Peters JR, Tynan A et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes:a retrospective cohort study Lancet 2010; 375: 481–89
(11) http://www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/
(12) 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; 1998; 352: 837–53

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	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 ist [37]. Die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid sind daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.
Zur Methodik der Studienauswahl	Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Ver-gleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards und der evidenzbasierten Medizin entspricht und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. Kapitel 5 § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO). Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstu-fe durchzuführen oder zu fordern sind mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen. Darüber hinaus hat er darzulegen, inwieweit die von ihm als best verfügbar eingereichte Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet ist. Die Anerkennung des Zusatznutzens auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird (vgl. § 5 Abs. 3 AM-NutzenV i.V.m. Kapitel 5 § 5 Abs. 3 Satz 3 bis 5 VerfO). Die Aussagekraft der Nachweise ist unter Berücksichtigung der Studien-qualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenz-stufe darzulegen und es ist zu bewerten, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt; Absatz 4 Satz 1 Halbs. 2 gilt entsprechend. Die vorgelegten Studien werden hinsichtlich ihrer Planungs, Durchführungs- und Auswertungsqualität und ihrer Aussagekraft zur Relevanz des Zusatznutzens bewertet (Kapitel 5 § 5 Abs.

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

	6 Satz 1 bis 2 VerfO).
Zu den vom pharmazeutischen Unternehmer für die Nutzenbewertung einbezogenen Studien P803 und P024	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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 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. <u>Fazit:</u> 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.

5.7 Stellungnahme der DGEpi und GMDS der AG Pharmakoepidemiologie

Datum	<< 21.Juli.2013 >>
Stellungnahme zu	<< Sitagliptin >>
Stellungnahme von	<< AG Pharmakoepidemiologie in der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) und der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit den DPP-4-Inhibitoren Saxagliptin, Sitagliptin und Vildagliptin wurden erstmals pharmazeutische Hersteller von Arzneimitteln des sog. Bestandsmarktes zur Vorlage von Nutzenbewertungs-Dossiers gemäß § 35a SGB V aufgefordert. Es wurden Dossiers für insgesamt 6 Arzneimittel-Formulierungen eingereicht und vom IQWiG bewertet (die genannten DPP-4-Inhibitoren als Monopräparate, sowie jeweils in fixer Kombination mit Metformin). Obwohl es sich um bereits längere Zeit auf dem Markt befindliche Arzneimittel handelt, wurden in den vorliegenden Nutzendossiers ausschließlich randomisierte, kontrollierte Studien berücksichtigt (Einschlusskriterium für Studieneinschluss). **Da das IQWiG diese Vorgehensweise in seinen Dossier-Bewertungen nicht kommentiert oder kritisiert hat, sondern offenbar ebenfalls als akzeptabel einstuft, nehmen wir hierzu wie folgt Stellung:** • Die Beschränkung auf RCTs entspricht dem üblichen Vorgehen bei der Bewertung von Arzneimitteln gemäß AMNOG, wird aber der besonderen Situation einer Nutzenbewertung von bereits längerer Zeit auf dem Markt verfügbaren Arzneimitteln („Bestandsmarkt“) nicht gerecht. Insbesondere für die Identifizierung und Quantifizierung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) stellen Beobachtungsstudien nach der Marktzulassung eine wichtige Informationsquelle dar.	Zur Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens sind vorrangig randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards und der evidenzbasierten Medizin entspricht und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind sowie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (vgl. Kapitel 5 § 5 Abs. 5 Satz 2 VerfO).

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• RCTs vor Marktzulassung haben in Bezug auf UAW (z.B. aufgrund ihrer oft restriktiven Ein- und Ausschlusskriterien, sowie ihrer eingeschränkten Beobachtungsdauer und statistischen Power) nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Dies gilt insbesondere für seltene schwere UAW, welche die Nutzen-Risiko-Bewertung u.U. stark beeinflussen können. • Die Berücksichtigung von Evidenz außerhalb von RCTs ist in den IQWiG Methoden 4.0 explizit vorgesehen, hier beschäftigt sich ein Abschnitt (Kapitel 7.1.3) speziell mit der Rangordnung verschiedener Studienarten (inkl. Beobachtungsstudien wie Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien). Unklar bleibt hingegen, wann das IQWiG die Suche nach derartiger Evidenz im Rahmen von Nutzenbewertungen empfiehlt (oder selber durchführt) und wann die Beschränkung auf RCTs als ausreichend angesehen wird. **Aus unserer Sicht sollten <u>zumindest</u> für Arzneimittel des sog. Bestandsmarktes auch bewertungsrelevante Beobachtungsstudien, die entsprechenden Qualitätskriterien genügen, identifiziert und berücksichtigt werden. Dieses gilt insbesondere für Studien zu Fragestellungen der Arzneimittelsicherheit. Die Beurteilung von Unterschieden im UAW-Profil von zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie (größerer / geringerer Schaden) kann einen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung haben.** • Für Arzneimittelsicherheits-Aspekte können auch Fallserien	Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen oder zu fordern sind mit besonderer Begründung des pharmazeutischen Unternehmers Nachweise der best verfügbaren Evidenzstufe einzureichen. Darüber hinaus hat er darzulegen, inwieweit die von ihm als best verfügbar eingereichte Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet ist. Die Anerkennung des Zusatznutzens auf Grundlage von Unterlagen einer niedrigeren Evidenzstufe bedarf jedoch umso mehr einer Begründung, je weiter von der Evidenzstufe I abgewichen wird (vgl. § 5 Abs. 3 AM-NutzenV i.V.m. Kapitel 5 § 5 Abs. 3 Satz 3 bis 5 VerfO). Die Aussagekraft der Nachweise ist unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe darzulegen und es ist zu bewerten, mit welcher Wahrscheinlichkeit und in welchem Ausmaß ein Zusatznutzen vorliegt; Absatz 4 Satz 1 Halbs. 2 gilt entsprechend. Die vorgelegten Studien werden hinsichtlich ihrer Planungs, Durchführungs- und Auswertungsqualität und ihrer Aussagekraft zur Relevanz des Zusatznutzens bewertet (Kapitel 5 § 5 Abs. 6 Satz 1 bis 2 VerfO).

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
oder Einzelfallberichte (trotz aller damit verbundenen Limitationen) eine wichtige Evidenzquelle darstellen. Es ist bislang unklar, wie eine derartige (nicht mit statistischer Signifikanz abbildbare Evidenz) in die aktuelle Nutzenbewertungs-Methodik integriert werden kann. **Die Dossier-Bewertungen des IQWiGs beeinflussen nicht nur die konkreten Bewertungsentscheidungen des G-BA, sondern haben auch eine wichtige Signalwirkung für das Vorgehen der pharmazeutischen Unternehmen in zukünftigen Nutzenbewertungen. Aus unserer Sicht erscheint es daher dringend erforderlich, von Seiten des IQWiGs und des GBAs auf die Notwendigkeit der Berücksichtigung von Beobachtungsstudien hinzuweisen, wenn Arzneimittel des sog. Bestandsmarktes zur Vorlage von Nutzenbewertungs-Dossiers aufgerufen werden. Dies gilt insbesondere für Beobachtungsstudien zu Fragestellungen der Arzneimittelsicherheit. In Bezug auf die aktuellen Dossier-Bewertungen des IQWiGs zu DPP-4-Inhibitoren weisen wir darauf hin, dass aufgrund der auf RCTs beschränkten Einschlusskriterien unter Umständen bewertungsrelevante Evidenz aus bereits vorliegenden pharmakoepidemiologischen Beobachtungsstudien unberücksichtigt geblieben ist (eine Auflistung potentiell relevanter Beobachtungsstudien, identifiziert mittels unsystematischer Suche in MEDLINE, findet sich in der Stellungnahme ganz unten).**	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für die AG Pharmakoepidemiologie in der DGEpi und GMDS Dr. Tania Schink (Sprecherin) PD Dr. Frank Andersohn (Stellvertretender Sprecher) Prof. Dr. Edeltraut Garbe (Vormalige Sprecherin) **Anmerkung**: Die vorliegende Stellungnahme wurde entworfen von Frank Andersohn, Edeltraut Garbe und Tania Schink. Danach wurde sie an alle Mitglieder & Interessierte der AG Pharmakoepidemiologie in der DGEpi und GMDS versandt, mit der Bitte um Kommentierung. Kommentare wurden soweit wie möglich in der finalen Version der Stellungnahme berücksichtigt. Dennoch stellt die Stellungnahme nicht notwendiger Weise die persönliche Meinung aller Mitglieder der AG Pharmakoepidemiologie in der DGEpi und GMDS dar. <u>Originalarbeiten</u> Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based ac-	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tive drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. Curr Med Res Opin. 2009 Apr;25(4):1019-27. Horton ES, Silberman C, Davis KL, Berria R. 43. Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. Diabetes Care. 2010 Aug;33(8):1759-65. Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. Diabetes Care. 2010 Nov;33(11):2349-54. Ludvik B, Daniela L. Efficacy and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetic patients inadequately controlled with metformin. A prospective observational study in austrian primary care. Wien Klin Wochenschr. 2011 Apr;123(7-8):235-40. Hassanein M, Hanif W, Malik W, Kamal A, Geransar P, Lister N, Andrews C, Barnett A. Comparison of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin and the sulphonylurea gliclazide in combination with metformin, in Muslim patients with type 2 diabetes mellitus fasting during Ramadan: results of the VECTOR study. Curr Med Res Opin. 2011 Jul;27(7):1367-74. Pendergrass M, Fenton C, Haffner SM, Chen W. Exenatide and sitagliptin are not associated with increased risk of acute renal failure: a retrospective claims analysis. Diabetes Obes Metab.	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
2012 Jul;14(7):596-600. Blüher M, Kurz I, Dannenmaier S, Dworak M. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice-results of the PROVIL-study. World J Diabetes. 2012 Sep 15;3(9):161-9. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. JAMA Intern Med. 2013 Apr 8;173(7):534-9. Arase Y, Kawamura Y, Seko Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Ohmoto-Sekine Y, Hsieh SD, Amakawa K, Ogawa K, Matsumoto N, Iwao A, Tsuji H, Hara S, Mori Y, Okubo M, Sone H, Kobayashi T. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol Res. 2013 Mar 12. Eurich DT, Simpson S, Senthilselvan A, Asche CV, Sandhu-Minhas JK, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: retrospective population based cohort study. BMJ. 2013 Apr 25;346:f2267. Gueler I, Mueller S, Helmschrott M, Oeing CU, Erbel C, Frankenstein L, Gleißner C, Ruhparwar A, Ehlermann P, Dengler TJ, Katus HA, Doesch AO. Effects of vildagliptin (Galvus®) therapy in patients with type 2 diabetes mellitus after heart transplantation.	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Drug Des Devel Ther. 2013 Apr 8;7:297-303. <u>Methoden-Paper (u.U. relevant für zukünftige (erneute) Nutzen-bewertungen)</u> Fireman B, Toh S, Butler MG, Go AS, Joffe HV, Graham DJ, Nelson JC, Daniel GW, Selby JV. A protocol for active surveillance of acute myocardial infarction in association with the use of a new antidiabetic pharmaceutical agent. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 Jan;21 Suppl 1:282-90. Lo Re V 3rd, Haynes K, Ming EE, Wood Ives J, Horne LN, Fortier K, Carbonari DM, Hennessy S, Cardillo S, Reese PP, Reddy KR, Margolis D, Apter A, Kimmel SE, Roy J, Freeman CP, Razzaghi H, Holick CN, Esposito DB, Van Staa TP, Bhullar H, Strom BL. Safety of saxagliptin: rationale for and design of a series of post-marketing observational studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012 Nov;21(11):1202-15.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.8 Stellungnahme der Forschergruppe Diabetes e.V.

Datum	18.07.2013
Stellungnahme zu	Sitagliptin / Januvia®, Xelevia®
Stellungnahme von	Prof. Dr. Oliver Schnell Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg oliver.schnell@lrz.uni-muenchen.de Prof. Dr. Hellmut Mehnert Ehrenvorsitzender Dachverband Endokrinologie/Diabetologie und Ehrenvorsitzender Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Ingolstädter Landstr. 1 85764 München-Neuherberg Prof. Dr. Rüdiger Landgraf Vorstandsvorsitzender der Deutschen Diabetes-Stiftung Staffelseestr. 6 81477 München Priv.-Doz. Dr. Martin Füchtenbusch Internist – Endokrinologie und Diabetologie Diabeteszentrum am Marienplatz, München und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München Priv.-Doz. Dr. Michael Hummel Diabetologische Schwerpunktpraxis Rosenheim und Forschergruppe Diabetes e.V. am Helmholtz-Zentrum München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG attestiert dem DPP-4-Hemmer Sitagliptin in seiner Nutzenbewertung „IQWiG-Berichte – Nr. 175“ einen Zusatznutzen für die kombinierte Anwendung mit Metformin. Nach Überzeugung der Autoren ist auch bei der Sitagliptin-Monotherapie von einem Zusatznutzen auszugehen. Als besondere Vorteile von Sitagliptin sind das niedrige Hypoglykämierisiko und günstige Effekte auf das Körpergewicht zu nennen [1,2]. Der Zusatznutzen von Sitagliptin wird durch eine Reihe von Studien belegt. Signifikante Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei sehr niedrigem Hypoglykämie-Risiko und positive Effekte auf das Körpergewicht wurden sowohl für die Monotherapie als auch für den Einsatz als Kombinationspartner von Metformin, dem Sulfonylharnstoff Glimepirid und Insulin gefunden [1-3]. Unsere Einwände im Einzelnen:	
1. Mit Blick auf die Fragestellung A1 stuft das IQWiG Studien als irrelevant ein, weil die Patienten die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin (Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin) nicht erfüllten. • Dem ist klar zu widersprechen. Nach allen bisherigen Erfahrungen spielt es für die Wirksamkeit einer Substanz nicht die	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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
geringste Rolle, ob eine Unverträglichkeit gegen eine andere Substanz vorliegt. Darüber hinaus ist festzuhalten, dass es keine Studiendaten zum Einsatz von Sulfonylharnstoffen bei Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit gibt. Die von den Zulassungsbehörden in vollem Umfang anerkannten Studiendaten wären also sehr wohl für die Beurteilung eines Zusatznutzens geeignet.	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.
2. Die meta-analytische Auswertung der Studien P024 (Sitagliptin/Metformin vs. Glipizid/Metformin) [4] und P803 (Sitagliptin/Meformin vs. Glimepirid/Metformin) [5] im Dossier der Nutzenbewertung ergibt, dass unter einer Therapie mit Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff hochsignifikant weniger symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤70 mg/dl bzw. ≤50 mg/dl einschließlich schwerer Hypoglykämien auftreten. Das IQWiG hat die beiden Studien P024 und P803 hingegen getrennt ausgewertet und kommt dabei zu einem abweichenden Ergebnis. • Aus unserer Sicht ist kein schlüssiger Grund zu erkennen, die beiden Studien getrennt zu betrachten. Die Gleichwertigkeit von Glimepirid und Glipizid ist erwiesen [6-8].	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 ≤ 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.
Besondere Bedeutung für die Frage nach dem Zusatznutzen von	Sitagliptin (Monotherapie):

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sitagliptin besitzt aus unserer Sicht der Aspekt der Therapiesicherheit. Zahlreiche Belege attestieren den Sulfonylharnstoffen ein relevantes Hypoglykämie-Risiko [9-11]. Bei adipösen Diabetikern unter Glibenclamid-Therapie betrug die jährliche Hypoglykämie-Rate im 10-Jahres-Follow-up der UKPD (United Kingdom Prospective Diabetes)-Studie immerhin 17,5 %, obwohl die Patienten nach heutigen Maßstäben eher im mäßig hyperglykämischen Bereich eingestellt waren [12]. Für Deutschland wurde kürzlich sogar eine steigende Inzidenz für schwere Hypoglykämien im Zusammenhang mit der Gabe lang-wirksamer Sulfonylharnstoffe berichtet [13]. Schwere Hypoglykämien sind mit einem deutlichen Anstieg des Risikos für größere makrovaskuläre und mikrovaskuläre Ereignisse, kardiovaskulär bedingten Tod, Tod jeglicher Ursache sowie Demenz verbunden [14,15]. Demgegenüber geht von Sitagliptin kein substanzeigenes Hypoglykämie-Risiko aus [1-3]. Vor diesem Hintergrund ist ein deutlicher Zusatznutzen des DPP-4-Hemmers erkennbar: niedriges Hypoglykämie-Risiko und günstige Gewichtsentwicklung.	In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier (wie auch die Guideline der europäischen Zulassungsbehörde[38]) 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 Bewusstseinseintrübung, Bewusstlosigkeit oder einem 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,

[38] 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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. Sitagliptin in Kombination mit Metformin: 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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(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 therapierelevanten Nutzens zu werten. Schwere Hypoglykamien waren in den Studien a priori derart operationalisiert, dass diese eine Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. Diese Operationalisierung entsprach den Kriterien der EMA-Guideline[13]. 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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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-marked severity“ 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 Bewusstseinstrübung, 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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Hypoyglykämien 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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 Glimepirid 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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 therapierelevanten Nutzens und damit 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 festgestellt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. Diabetes Obes Metab 2011;13:7-18

2. Martin JH, Deacon CF, Gorrell MD, Prins JB. Incretin-based therapies- review of the physiology, pharmacology and emerging clinical experience. Intern Med J 2011

3. Engel SS, Round E, Golm GT, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. Diabetes Ther 2013;4:119-145

4. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 2007;9:194-205

5. Arechavaleta R, Seck T, Chen Y, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab 2011;13:160-168

6. Rosenstock J, Corrao PJ, Goldberg RB, Kilo C. Diabetes control in the elderly: a randomized, comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Clin Ther 1993;15:1031-1040

7. Brodows RG. Benefits and risks with glyburide and glipizide in elderly NIDDM patients. Diabetes Care 1992;15:75-80

8. Birkeland KI, Furuseth K, Melander A, Mowinckel P, Vaaler S. Long-term randomized placebo-controlled double-blind therapeutic comparison of glipizide and glyburide. Glycemic control and insulin secretion during 15 months. Diabetes Care 1994;17:45-49

9. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med 2007;147:386-399

10. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology, and management. Clin Diabetes 2006;24:115-121

11. Gabriely I, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes: common, often unrecognized. Cleve Clin J Med 2004;71:335-342

12. 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;359:1577-1589

13. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, et al. Substantial increase in incidence of severe hypoglycemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. Diabetes Care 2012;35:972-975

14. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. N Engl J Med 2010;363:1410-1418

15. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. JAMA 2009;301:1565-1572

5.9 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	19.07.2013
Stellungnahme zu	Sitagliptin/Xelevia®, Januvia®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Am 01.04.2013 hat für Sitagliptin mit den Handelsnamen Xelevia®, Januvia® ein Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V begonnen.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.07.2013 die entsprechende „Sitagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V“ im Internet veröffentlicht.

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung gibt der G-BA gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Die Novartis Pharma GmbH ist ein betroffenes Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V, da sie eine zugelassene Substanz (Vildagliptin) vertreibt, die im Wettbewerb zum bewerteten Arzneimittel steht und sich ebenfalls in einem Verfahren der frühen Nutzenbewertung befindet.

Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne des § 92 Abs. 3a SGB V nimmt die Novartis Pharma GmbH zu zwei Punkten Stellung wie folgt:

1) Kritik des IQWiG an den Titrationsschritten für Glimepirid,
2) Akzeptanz des Endpunkts „Veränderung des Körpergewichtes“.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kritik des IQWiG an den Titrationsschritten für Glimepirid Auf S. 53 des Bewertungsberichtes bemängelt das IQWiG, dass die Titration auch in 2mg-Schritten erfolgen konnte. Entsprechend der Fachinformation ist Glimepirid (Amaryl®) (1) angezeigt „zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen." Dies eröffnet prinzipiell einen vielfältigen Einsatz in der Diabetes-Therapie - als Einzelsubstanz oder in Kombination mit anderen Antidiabetika (z.B. Metformin und Insulin). Der Abschnitt 4.2 der Fachinformation (1) beschreibt die Dosierung und Art der Anwendung. Unter „Dosierung" wird unter anderem zunächst auf den Einsatz in der Monotherapie eingegangen, bevor dann in zwei separaten Absätzen explizit die Kombination von Glimepirid mit Metformin und die Kombination mit Insulin beschrieben werden. Zur Kombination mit Metformin lautet die Fachinformation wie folgt: „Bei Patienten, bei denen mit der maximalen Tagesdosis von Metformin allein keine ausreichende Stoffwechseleinstellung erzielt wird, kann eine Kombinationstherapie mit Glimepirid eingeleitet werden. Während die Metformin-Dosierung beibehalten wird, beginnt die Behandlung mit Glimepirid mit einer niedrigen Dosis, die dann in Abhängigkeit von der angestrebten Stoffwechseleinstellung schrittweise bis zur maximalen Tagesdosis erhöht wird. Die Kombinationstherapie muss unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung begonnen werden." *(Unterstreichung durch*	**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 ≥ 6,5 % und ≤ 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 ≤ 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

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
uns) Die Glimepirid-Fachinformation beschreibt im Passus zur Kombination mit Metformin keine expliziten Titrationsschritte im Hinblick auf die Dosierung. Dies ist über die Formulierung „schrittweise (…) erhöht“ abgebildet. Eine Titration in 2mg-Schritten ist damit als zulassungskonform zu betrachten.	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 bei-

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	den Behandlungsarmen kann die Studie zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden.
Akzeptanz des Endpunkts „Veränderung des Körpergewichtes“ Das IQWiG betrachtete die Veränderung des Körpergewichtes unter verschiedenen Diabetes-Therapien als nicht patientenrelevant. Aus Sicht der Novartis Pharma GmbH ist dies nicht zutreffend. Nachweislich ist ein hohes Körpergewicht mit einem höheren Gesamtmortalitätsrisiko, sowie einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, verbunden(2-8). Eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle kann in Abhängigkeit von der gewählten antidiabetischen Therapie mit einer Gewichtszunahme einhergehen (9;10). Therapiebedingte Gewichtszunahmen konnten auf Basis der aktuell verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz bei folgenden Wirkstoffklassen beobachtet werden: Insuline, Sulfonylharnstoffe, Sulfonylharnstoff-Analoga, Glitazone (11). Die Deutsche Diabetes Gesellschaft weist in ihren Leitlinien darauf hin, dass im Rahmen einer antidiabetischen Therapie eine ausgeprägte Gewichtszunahme vermieden werden sollte (11). Das IQWiG verweist in seiner Argumentation auf eine Studie (12), die darauf hindeutet, dass normalgewichtige Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein höheres Gesamtmortalitätsrisiko aufweisen. Im Hinblick auf die kardiovaskuläre Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden. Weiterhin wurden die Studienergebnisse nicht auf die antidiabetische Begleitmedikation und die chronischen Begleiterkrankungen adjustiert. Da einige Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe, Glitazone) zunehmend mit einem höheren Risikoprofil assoziiert werden, wäre die explizite Adjus-	Patientenrelevante Endpunkte sind Mortalität, Morbidität und Lebensqualität sowie die Verringerung von Nebenwirkungen. (vgl. § 2 Abs. 3 i.V.m. §5 Abs. 5 Satz 1 der AM-NutzenV). Der pharmazeutische Unternehmer hat nicht valide belegt, inwieweit sich jegliche Gewichtszunahme auf Mortalität, Morbidität und Lebensqualität auswirkt. Insbesondere sollten zur Vermeidung einer Gewichtszunahme eine Umstellung der Ernährung sowie vermehrte körperliche Aktivität im Vordergrund stehen.

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
tierung nach der Begleitmedikation von wesentlicher Bedeutung für die Validität der generierten Daten (13). Ansonsten kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine vermehrte Behandlung mit Sulfonylharnstoffen bei den normalgewichtigen Patienten u.a. eine Ursache für die beobachtete erhöhte Gesamtmortalität darstellt. Weiterhin wurden in der zitierten Arbeit weder chronische Begleiterkrankungen, noch Informationen zur Nierenfunktion der Patienten, erfasst. Der Zusammenhang chronischer Begleiterkrankungen (z.B. COPD, Krebs) und Störungen der Nierenfunktion auf Mortalität und Morbidität wurde einschlägig bewiesen (14;15) und hätte im Rahmen einer Adjustierung mit aufgenommen werden müssen. Zudem bezieht sich diese Bewertung lediglich auf das Körpergewicht bzw. den BMI zum Diagnosezeitpunkt und nicht auf die weitere Entwicklung des Körpergewichts unter der Therapie. Für die zumeist ohnehin schon übergewichtigen Typ-2-Diabetiker erhöht sich das Risiko durch eine medikamentenbedingte Gewichtszunahme weiter und kann signifikante Effekte auf die Lebensqualität und das allgemeine Wohlbefinden haben (16). Die Vermeidung einer Gewichtszunahme ist daher als relevant für die behandelten Patienten zu betrachten.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

(1) Sanofi Aventis. Fachinformation Amaryl - April 2013. 2013.

(2) Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. N Engl J Med 2008 Nov 13;359(20):2105-20.

(3) Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009 Mar 28;373(9669):1083-96.

(4) Berrington de GA, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med 2010 Dec 2;363(23):2211-9.

(5) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. Lancet 2005 Nov 5;366(9497):1640-9.

(6) Lee IM, Manson JE, Hennekens CH, Paffenbarger RS, Jr. Body weight and mortality. A 27-year follow-up of middle-aged men. JAMA 1993 Dec 15;270(23):2823-8.

(7) Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Cappuccio FP, Scalfi L. Excess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. Stroke 2010 May;41(5):e418-e426.

(8) Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjornsdottir S, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. Diabetologia 2009 Jan;52(1):65-73.

(9) Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. Metabolism: Clinical and Experimental 2006;55(5 Suppl 1):S20-S27.

(10) Del Prato S, LaSalle J, Matthaei S, Bailey CJ. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. Int J Clin Pract 2010 Feb;64(3):295-304.

(11) Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Haring HU, Joost HG, et al. Medical antihyperglycaemic treatment of type 2 diabetes mellitus: update of the evidence-based guideline of the German Diabetes Association. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2009 Oct;117(9):522-57.

(12) Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG, et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. JAMA 2012 Aug 8;308(6):581-90.

(13) Jornayvaz FR. Weight and mortality in adults with diabetes. JAMA 2012 Nov 28;308(20):2080-1.

(14) Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. Lancet 2012 Sep 1;380(9844):807-14.

(15) Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. J Am Geriatr Soc 2006 Jun;54(6):991-1001.

(16) Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. J Clin Psychiatry 1999;60 Suppl 21:5-9.

5.10 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Michael Nauck

Datum	22. Juli 2013
Stellungnahme zu	Sitagliptin (Januvia/Velmetia)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Michael Nauck Am Hang 4 D-37431 Bad Lauterberg im Harz

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Michael Nauck, Bad Lauterberg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Dossierbewertung A13-02, Seite 18, Sektion 2.3.2 Absatz 3, Zeilen 2-4, werden die im Dossier zum Thema Monotherapie vorgelegten Studien deshalb nicht berücksichtigt, weil davon auszugehen sei, dass " die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin - Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin - nicht erfüllten". Während dieses Faktum nicht zu bestreiten ist, ist die viel wesentlichere Frage, inwieweit der dargestellte Nutzen einer Sitagliptin-Therapie im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen, nämlich das geringere Risiko für Hypoglykämien und eine Gewichtszunahme, von solchen experimentellen Bedingungen überhaupt abhängen, oder ob es sich um robuste Unterschiede handelt, die nicht wesentlich von solchen Randbedingungnen abhängen. Es ist bekannt, das ca. 10-20 % aller Patienten mit Typ 2-Diabetes, die nach Leitlinien mit Metformin-Monotherapie behandelt werden sollten, diese Therapie nicht tolerieren (1) und deshalb mit anderen Glukose-senkenden Medikamenten behandelt werden müssen. Die Ursachen einer Metformin-Intoleranz sind nicht überzeugend erforscht, beziehen sich aber mit großer Sicherheit auf Eigenschaften des Magen-Darm-Traktes (Aufnahme von Metformin in den Darm, lokale Auswirkungen, Sensibilität für Metformin-bedingte Änderungen der Funktion des Magen-Darm-Traktes). Inter-individuelle Unterschiede in der Auswirkung einer	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.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Michael Nauck, Bad Lauterberg

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Metformin-Therapie auf die Funktionen des Magen-Darm-Traktes oder auf die subjektiven Wahrnehmung solcher Funktionen hat nichts mit den physiologischen/pharmakologische beeinflussbaren Funktionen zu tun, die die Unterschiede nach Behandlung mit Sitagliptin (DPP-4-Hemmer) oder Sulfonylharnstoffen (z.B. Glibenclamid, Glimepirid) ausmachen (Stimulation der Insulinsekretion in Abhängligkeit oder ohne enge Beziehung zum aktuellen Blutzuckerspiegel, d.h. mit und ohne Risiko für Hypoglykämie-Episoden). Bei diesem Befund handelt es sich um einen wissenschaftlich robusten Unterschied zwischen DPP-4-Hemmern (Sitagliptin und andereren) und Sulfonylharnstoffen, der mit großer Sicherheit auch das Ergebnis einer Studie bei tatsächlich Metformin-intoleranten Patienten oder bei Patienten mit etablierten Kontraindikationen für Metformin wäre, würde man die Therapie mit Sitagliptin und mit Sulfonylharnstoffen in einem solchen Kollektiv vergleichen. Die Nicht-Verwertung von Studienergebnissen mit Patienten, die nicht der anerkannten Indikation für eine Therapie mit Sitagliptin entsprachen, für den Beleg eines robusten Zusatznutzens der Sitagliptin-Therapie ist daher irreführend und verschleiert einen tatsächlichen Zusatznutzen, der aufgrund einer heute den sachkundigen Ärzten und Wissenschaftlern bekannten und erkennbaren Datenlage belegt werden kann.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, Mitsi G, Hanna J, Tamariz L, et al. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. Postgraduate medicine. 2010;122(2):112-20. Epub 2010/03/06.

5.11 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2013
Stellungnahme zu	Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®)
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Dr. Andrej Rasch

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einführung Aktuell: Am 1. Juli 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) von MSD SHARP & DOHME in (i) der Monotherapie, (ii) zweifacher Kombination mit Metformin bzw. Sulfonylharnstoff bzw. Insulin (mit oder ohne Metformin) und (iii) dreifacher Kombination zusammen mit Metformin und Sulfonylharnstoff zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zu (i) Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) für die Monotherapie, (ii) Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) für die Kombination mit Metformin, (iii) Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. nur Therapie mit Humaninsulin für die Kombination mit Sulfonylharnstoff, (iv) Humaninsulin plus Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam) für die Trippelkombination mit Metformin plus Sulfonylharnstoff sowie (v) Humaninsulin plus Metformin (nur mit Humaninsulin, wenn Metformin unverträglich oder nicht ausreichend wirksam) für die Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) veröffentlicht. Hierbei kommt das IQWiG in seiner Gesamtschau zum Ergebnis, dass für die Kombination Sitagliptin plus Metformin mit Glibenclamid bzw.	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Glimepirid plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie beim Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen existiert. Für dieselbe Kombination mit Glipizid plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie wiederum beim Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellung unterteilt das IQWiG nach Geschlecht und stellt für Männer einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen und für Frauen einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit nicht quantifizierbarem, höchstens bis beträchtlich reichenden Ausmaß. In den anderen Kombinationen sieht das IQWiG im eingereichten Dossier keine relevanten direkt vergleichenden Studien bzw. ungeeignete indirekte Vergleiche ungeeignet und somit keinen Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. (1) Für die Monotherapie wurden eine direkt vergleichende Studie und elf weitere RCTs im Rahmen eines indirekten Vergleichs gegenüber Glibenclamid bzw. Glimepirid eingereicht, die nach IQWiG allerdings aufgrund nicht zulassungskonformer Anwendung bzw. Dosierung der Arzneimittel, starken Unterschieden in den HbA1c-Werte zwischen den Behandlungsarmen oder zu kurzer Studiendauer ungeeignet waren. Für den Vergleich mit Glipizid wurden drei direkt vergleichende Studien eingeschlossen (P063, P010 und P073), von welchen zwei aufgrund nicht zulassungskonformer Anwendung vom IQWiG als irrelevant befunden wurden. Die Studie P063 konnte verwertet werden, zeigte nach IQWiG allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede bzw.	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) mit einem 95 %-Konfidenzintervall über 0,9 keinen die Geringfügigkeit überschreitenden Effekt. (2) Für den Vergleich von Sitagliptin plus Metformin hat das IQWiG je nach Komparator (Glibenclamid und Glimepirid versus Glipizid) eine getrennte Bewertung unternommen. Für den Vergleich mit Glimepirid lag eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie mit einer 30-wöchigen Laufzeit vor (P803). Für die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Sitagliptin plus Metformin, woraus ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden (Ausmaß beträchtlich) von Sitagliptin plus Metformin folgt. Für den Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Sitagliptin plus Metformin, woraus sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden (Ausmaß gering) der Kombination Sitagliptin plus Metformin ergibt. In seiner Gesamtschau kommt das IQWiG nur für Patienten, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird, auf einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für den Vergleich mit Glipizid lag eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie mit einer 104-wöchigen Laufzeit vor (P024). Es zeigten sich zusammenfassend positive Effekte für die Endpunkte Gesamtmortalität nur bei Männern (Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen) und symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) sowie schwere Hypoglykämien (Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes) für Patienten, bei denen einen normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wird. Daraus leitet das IQWiG für Männer einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, für Frauen einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit nicht quantifizierbarem, höchstens beträchtlichem Zusatznutzen. (3) Für die Kombination mit Sulfonylharnstoff identifiziert der Hersteller keine Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. (4) Für die Kombination mit Metformin plus Sulfonylharnstoff identifiziert der Hersteller ebenfalls keine Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. (5) Für die Kombination Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) schließt der Hersteller eine Studie ein (Hong 2012), die laut IQWiG für die Nutzenbewertung aufgrund der nicht zulassungskonformen Behandlung (Begleitmedikation mit nicht in dieser Kombination zugelassenen anderen oralen Antidiabetika) eines relevanten Patientenanteils ungeeignet ist. Eine Auswertung für die zulassungskonform behandelten Patienten lag nach IQWiG nicht vor. Den Prinzipien der evidenz-basierten Medizin folgend, muss die bestverfügbare Evidenz berücksichtigt werden. Wenn bei direkt vergleichenden Studien die Zulassungskonformität angezweifelt wird, können die Hersteller keinen Ausweg aus diesem für die Bewertung von Antidiabetika in Deutschland geltend gemachten Dilemma finden. Auch wenn sich in diesem Fall für eine Kombination mit Metformin ein Anhaltspunkt für einen – je nach Komparator und Geschlecht sogar bis zu einem erheblichen – Zusatznutzen zeigt, kann in den anderen Kombinationen von Sitagliptin die vorhandene Evidenz nicht geltend gemacht werden. Dennoch	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
werden Gliptine und somit auch Sitagliptin in all ihren Kombinationen im Rahmen der alltäglichen Arzneimittelversorgung von Patienten mit Diabetes mellitus erfolgreich eingesetzt. Dieser Realität sollte auch bei der Nutzenbewertung im Rahmen der Bestandsmarktaufrufe Rechnung getragen werden.	
Hintergrund Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Andreas Fritsche, Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten externer Personen dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse der Nutzenbewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich das IQWiG selbst auferlegt hat, einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, die Nutzenbewertung auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzu-bauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund auch zu fordern.	Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung (oder Nicht-Einbindung) (bei entsprechender Nicht- Einbindung siehe Ipilimumab) von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung in Kombination mit 2.3	

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Fragestellung A: Monotherapie mit Sitagliptin sowie 2.3.2 Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) (Fragestellung A1) und 2.3.3 Sitagliptin vs. Glipizid (Fragestellung A2) und in Kombination mit 2.4 Fragestellung B: Kombination Sitagliptin plus Metformin sowie 2.4.2 Sitgaliptin plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) plus Metformin (Fragestellung B1) und 2.4.3 Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin (Fragestellung B2) sowie 2.5 Fragestellung C: Kombination Sitagliptin plus Sulfonylharnstoff und 2.6 Fragestellung D: Kombination Sitagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff sowie 2.7 Fragestellung E: Kombination Sitagliptin plus Insulin und 2.8 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens sowie 2.9 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers Zusammenfassend wurden für die Monotherapie eine direkt vergleichende Studie und elf weitere RCTs im Rahmen eines indirekten Vergleichs gegenüber Glibenclamid bzw. Glimepirid eingereicht (Fragestellung A1), die nach IQWiG allerdings aufgrund nicht zulassungskonformer Anwendung bzw. Dosierung der Arzneimittel, starken Unterschieden in den HbA1c-Werte zwischen den Behandlungsarmen oder zu kurzer Studiendauer ungeeignet waren. Für den Vergleich mit Glipizid (Fragestellung A2) wurden drei direkt vergleichende Studien eingeschlossen (P063, P010 und P073), von welchen zwei aufgrund nicht zulassungskonformer Anwendung vom IQWiG als irrelevant befunden wurden. Die	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 Glimeprird 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**

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie P063 konnte verwertet werden, zeigte nach IQWiG allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede bzw. bei den bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) mit einem 95 %-Konfidenzintervall über 0,9 keinen die Geringfügigkeit überschreitenden Effekt. Beider Studie Studie P251 merkt das IQWiG an, dass davon auszugehen sei, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin – nicht erfüllten. Eine Unverträglichkeit gegenüber Metformin war keine Voraussetzung für die Studienteilnahme. An der Studie nahmen allerdings 35 Patienten (7,3 % von 480 randomisierten Patienten) mit einer mäßigen Störung der Nierenfunktion teil (einer Kontraindikation für Metformin). Es zeigen sich jedoch bereits zu Studienbeginn deutliche Unterschiede in der Blutzuckereinstellung zwischen dem Sitagliptin- und Glimepirid-Arm dieser Teilpopulation (Sitagliptin-Arm: 7,93 % (Mittelwert); Glimepirid-Arm: 7,56 % (Mittelwert)). Dieser Unterschied vergrößert sich am Studienende (Sitagliptin-Arm: 8,00 % (Mittelwert); Glimepirid-Arm: 7,22 % (Mittelwert)), so dass eine Interpretation der relevanten Endpunkte nicht mehr möglich ist. Aus diesem Grund werden die Daten der Subgruppe der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung nicht für die Bewertung laut IQWiG herangezogen. Nach Auffassung des vfa bleibt beispielsweise offen, ob die angenommene fehlende Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit gegenüber Metformin bei dem Gros der Patientenpopulation der betrachteten Studie	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 ist 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.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einen direkten Einfluss auf die hergeleiteten Effektschätzer nimmt, bleibt offen, denn es besteht auch keine Evidenz dazu, ob solche Patienten hinsichtlich ihrer glykämischen Kontrolle sich anders verhalten bzw. eine andere pathophysiologische Grundannahme im Vergleich zu Patienten mit einer Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit gegenüber Metformin hier anzusetzen sei. Bei dem ergänzenden adjustierten indirekten Vergleich von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen wird als Brückenkomparator Placebo eingesetzt. Für diesen adjustierten indirekten Vergleich legt der Hersteller 11 Studien vor. Auf der Sitagliptin-Seite schließt der Hersteller fünf Studien ein, die Sitagliptin gegenüber Placebo vergleichen. Auf der Sulfonylharnstoffseite schließt er sechs Studien ein. In diesen wird Glibenclamid oder Glimepirid ebenfalls gegenüber Placebo verglichen. Alle elf vom Hersteller eingeschlossenen Studien sind jedoch zur Beantwortung der untersuchten Fragestellung laut IQWiG ungeeignet, da davon auszugehen sei, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten der elf Studien die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin – nicht erfüllten. Auch hier teilt der vfa nicht die Auffassung des IQWiG. Und auch hier ist der vfa der Auffassung, dass die	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 Leitlinien[39] 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*

[39] 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.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
fehlende Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit gegenüber Metformin keinen direkten Einfluss auf die aus dem adjustierten indirekten Vergleich hergeleiteten Effektschätzer nehmen muss, denn es besteht auch keine Evidenz dazu, ob solche Patienten hinsichtlich ihrer glykämischen Kontrolle sich anders verhalten bzw. eine andere pathophysiologische Grundannahme hier anzusetzen sei als bei Patienten mit einer Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit gegenüber Metformin. Die Studien für Fragestellung A2: Sitagliptin vs. Glipizid P010 (einschließlich der beiden Extensionsphasen P010-10 und P010-20), P063 und P073 weisen nach Auffassung des IQWiG Mängel auf, die eine Berücksichtigung nicht möglich machen. So entsprechen die untersuchten Patienten in der Studie P010 laut IQWiG nicht der Zulassungspopulation von Sitagliptin in der Monotherapie. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie ist davon auszugehen, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin – nicht erfüllten. Eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber Metformin war keine Voraussetzung für die Studienteilnahme. Hierzu verweist der vfa auf seine obige Stellungnahme zu den anderen Studien mit ähnlich gearteter Studienpopulation, wonach keine Evidenz dafür besteht, dass sich ein direkter Einfluss auf die hergeleiteten Effektschätzer hierdurch ergibt, denn es besteht auch keine Evidenz dazu, ob solche Patienten hinsichtlich ihrer glykämischen Kontrolle sich anders verhalten bzw. eine andere patho-	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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
physiologische Grundannahme hier anzusetzen sei als bei Patienten mit einer Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit gegenüber Metformin. Die Studie P073 ist für die Bewertung des Zusatznutzens laut IQWiG ebenfalls nicht geeignet, da der Einsatz des Komparators Glipizid nicht zulassungskonform sei. Das IQWiG verweist diesbezüglich auf die österreichische Zulassung von Glipizid. Hierzu merkt der vfa an, dass die kontextrelevante Zulassung die alte deutsche Zulassung bis zum Jahr 2007 eigentlich ist und dass insofern international Kontraindikationen für die Studienpopulation bestanden hätten, die entsprechende Studie nicht durchführbar gewesen wäre. Ein Verweis auf die österreichische Fachinformation ist hier nach Auffassung des vfa nicht zielführend. Zur Studie P063 merkt das IQWiG an, dass aus dem Therapieregime ersichtlich ist, dass nur in der Glipizid-Gruppe, nicht jedoch in der Sitagliptin-Gruppe eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff auf einen vorgegebenen einheitlichen Zielwert (Nüchternblutglukose < 120 mg/dl) möglich war. In der Sitagliptin-Gruppe erfolgte die Titration entsprechend mit dem Glipizid-Placebo. Die Studie P063 stellt daher einen Vergleich von 2 Therapieregimes und nicht zweier Wirkstoffe dar. Zudem ist anzumerken, dass das vorgegebene Blutzuckerziel (Nüchtern-	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. Die Studie war nicht prospektiv darauf ausgerichtet, patientenrelevante Endpunkte zu diabetischen Folgekomplikationen zu erfassen, weshalb die Datenlage zur Morbidität nur sehr begrenzte Aussagen zum Ver-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
blutzucker < 120 mg/dl) niedrig war. Ein einheitlicher Zielwert von 120 mg/dl ist für die eingeschlossenen Patienten mit bestehender Nierenerkrankung ein Zielwert, der auf eine normnahe Blutzuckereinstellung abzielt. Der vfa ist der Auffassung, dass die vorgelegte Evidenz verwertbar ist und dass die Studie somit einbezogen und kritisch endpunktbezogen diskutiert werden kann, insofern für bestimmte Endpunkte durch das entsprechende Regime eine Effektmodifikation zu erwarten wäre. Auch stellt der Blutzuckerzielwert per se, wenn er nur für den Kontrollarm gelten sollte, kein Argument die Studie aufgrund eines quasi unfairen Vergleichs abzulehnen. Vielmehr sollte hier eruiert werden, wie viele Patienten der entsprechenden Teilpopulation und nicht der Gesamtstudienpopulation überhaupt diesen Blutzuckerzielwert in beiden Armen erreicht haben, insofern dieser im Rahmen der Studie ausreichend dokumentiert wurde. Auch hier gelten die selbigen Überlegungen zur Verwertung vorhandener Evidenz und zum nach Auffassung des vfa nicht zielführenden Vorgehen des IQWiG, trotz fehlender Amtsermittlungspflicht, da auch für diese Fragestellung der Hersteller evtl. weitergehende Daten liefern könnte. Zusammenfassend identifiziert der Hersteller keine Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Kombination	gleich von Sitagliptin und Glipizid erlaubt. Im Dossier führt der pharmazeutische Unternehmer post-hoc Auswertungen zur Morbidität entsprechend der MACE[40]-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 MedDRA[41] 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 (Verände-

[40] Major Adverse Cardiovascular Events, U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration
[41] Medical Dictionary for Regulatory Activities; System Organ Class

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit Sulfonylharnstoff und für die Kombination mit Metformin plus Sulfonylharnstoff. Für die Kombination Sitagliptin plus Insulin (mit oder ohne Metformin) schließt der Hersteller zusammenfassen eine Studie ein (Hong 2012), die laut IQWiG für die Nutzenbewertung aufgrund der nicht zulassungskonformen Behandlung (Begleitmedikation mit nicht in dieser Kombination zugelassenen anderen oralen Antidiabetika) eines relevanten Patientenanteils ungeeignet ist. Eine Auswertung für die zulassungskonform behandelten Patienten lag nach IQWiG nicht vor. Der vfa verweist auch auf seine Stellungnahme zur Studie Hong 2012 zur Kombination von Sitagliptin mit Metformin vom 22.07.2013. Nach Auffassung des IQWiG aufgrund des geringen Patientenanteils mit Metforminbehandlung sowie der nicht zulassungskonformen Anwendung weiterer oraler Antidiabetika als nicht relevant angesehen wird. Das IQWiG merkt an, dass die Studie Hong 2012 für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet sei, da die eingeschlossenen Patienten nicht der Zielpopulation entsprechen. Lediglich 45,9 % der behandelten Patienten im Sitagliptin/Metformin plus Insulin Arm und 41,3 % der behandelten Patienten im Humaninsulin plus Metformin Arm der behan-	rung 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 Zulassungsbehörde[42]) 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

[42] 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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
delten Patienten sollen Metformin erhalten haben. Die weiteren in der Studie verwendeten oralen Antidiabetika waren α-Glucosidasehemmer, Sulfonylharnstoffe, Glinide und Glitazone. In Kombination mit diesen Kombinationspartnern sei Sitagliptin plus Metformin im Rahmen einer Insulintherapie jedoch nicht zugelassen. Es sei zudem nicht ersichtlich, ob die Patienten, die Metformin erhielten, dieses als alleiniges OAD bekamen oder ggf. in Kombination mit einem der genannten antidiabetischen Wirkstoffe. Der Hersteller ziehe für seine Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin plus Metformin plus Insulin die Ergebnisse der Gesamtpopulation heran. Er begründet dies damit, dass über Subgruppeneffekte in der Publikation nicht berichtet wird. Darüber hinaus merkt der Hersteller an, dass die Patientenanteile mit und ohne Metformin (44 % vs. 56 % der Gesamtpopulation) vergleichbar seien. Beide Begründungen führen nach Auffassung des IQWiG jedoch nicht dazu, dass die vorgelegten Daten geeignet sind. Der Hersteller lege keine Nachweise vor, inwieweit die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie Hong 2012 auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Teilpopulation übertragbar seien. Unabhängig davon ließe sich aus den vorliegenden Informationen nicht ableiten, dass die Patienten in der Vergleichsgruppe alle Möglichkeiten einer Therapieoptimierung hatten. Gemäß den Angaben sollte allein die Dosis angepasst werden und die Patienten dieselbe Formulierung des Insulins und nach Möglichkeit dasselbe Therapieregime während der ganzen Studie verwenden. Entsprechend könnten aus dieser Studie auch nur Aussagen speziell gegenüber einer Insulindosissteigerung	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 Bewusstseinseintrübung, Bewusstlosigkeit oder einem 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 Hy-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und nicht gegenüber anderen Möglichkeiten der Insulinoptimierung getroffen werden. Der vfa schließt sich den Ausführungen des IQWiG nicht an. Hierzu merkt der vfa an, dass Hersteller beim Einreichen ihrer Dossiers nicht alle nach Auffassung des IQWiG relevanten Unklarheiten antizipieren können und somit das Vorgehen des IQWiG zu hinterfragen ist, da es nicht wie üblich im Sinne der Evidenz-basierten Medizin darauf ausgerichtet ist, bestverfügbare Evidenz zu identifizieren bzw. in seine Bewertung einzubringen. Zu den unterschiedlichen oralen Antidiabetika ist nach Auffassung des vfa ausschlaggebend, ob sie in ihrer Häufigkeit balanciert in den zwei Studienarmen verabreicht wurden, unabhängig vom Zulassungsstatus der Sitagliptin-Kombination. Insofern dies der Fall sein sollte, würden die jeweiligen Effekte unter der Annahme eines additiven Effektes mit Metformin jeweils nivelliert, so dass hier weniger formalistische Gründe, sondern eher Argumente potenzieller Verzerrung vorgetragen werden sollten, die das Ergebnis beeinflussen könnten. Wenn dem nicht so ist, und der vfa geht davon aus, dann muss die Verwendung von weiteren OADs nicht zwangsläufig als Manko dieser Studie ausgelegt werden.	poglykämien 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.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> 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 %[43]. 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 Interpre-

[43] 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.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tierbarkeit 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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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 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 eingeschlosse-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nen 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 deutlich 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. <u>Fazit:</u> 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

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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. <u>Dreifachkombination Sitagliptin mit Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:</u> 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. <u>Begründung:</u> 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.

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Kombination Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:</u> 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. <u>Begründung:</u> 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 Begleitbe-

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	handlung 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.
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen Das IQWiG gibt an, dass der Hersteller eine Reihe von zusätzlich notwendigen Leistungen berücksichtigt, die zum Teil die Vorgaben der Fach- und Gebrauchsinformation überschreiten. Es nennt beispielsweise die zusätzlichen Kosten für Blutzuckermessgerät, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten für Glimepirid, Glibenclamid und Insulin. Dem kann das IQWiG nicht folgen, da die Fach- und	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. Regelhafte

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gebrauchsinformation diese nicht regelhaft vorsieht. Als weiteres Beispiel nennt das IQWiG die berücksichtigung die Kosten für die Untersuchung der Leberwerte bei Glibenclamid, obwohl die Fach- und Gebrauchsinformation diese nicht regelhaft vorsieht. Der vfa kann den Aussagen des IQWiG nicht folgen. Nach Auffassung des vfa sollte hier zur Versorgungsrealität Bezug genommen werden. Aus der Versorgungsforschung sowie aus der gängigen Praxis ist hinlänglich bekannt, dass Insulinpflichtige ihren Blutzucker oft kontrollieren, so dass das Vorgehen des Herstellers durchaus nachvollziehbar wirkt.	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. Der G-BA hat mit Beschluss vom 23. Januar 2014 in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie die Angaben zu der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sitagliptin unter dem Abschnitt „4. Therapiekosten“ um die Aufnahme von Einmalnadeln zur Applikation von Humaninsulin geändert, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme (siehe Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Stellungnehmer:

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	– Sitagliptin vom 23. Januar 2014).

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoffe Sitagliptin, Sitagliptin/Metformin, Vildagliptin, Vildagliptin/Metformin, Saxagliptin und Saxagliptin/Metformin

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. August 2013
von 13.47 Uhr bis 17.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma MSD SHARP & DOHME GmbH:

Herr Dr. Dr. Löbner
Herr Dr. Dr. Krobot
Herr Dr. Lang
Herr Dr. Michailov

Angemeldete Teilnehmer der Firma AstraZeneca GmbH:

Frau Dr. Pahor
Herr Dr. Runge
Frau Wilkens

Angemeldete Teilnehmer der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:

Herr Pfeil
Frau Dr. Palm

Angemeldete Teilnehmer der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:

Herr Dr. Pfannkuche
Frau Dr. Schreeb
Herr Dr. Mehlburger

Angemeldete Teilnehmer der Firma Lilly Deutschland GmbH:

Frau Prof. Dr. Kretschmer
Herr Prof. Dr. Brendel

Angemeldete Teilnehmer der Firma Novartis Pharma GmbH:

Frau Dr. Eichele
Herr Dr. Wasmuth
Herr Dr. Dworak
Herr Dr. Kress

Angemeldete Teilnehmer der Firma UCB Pharma GmbH:

Herr Dr. Randerath
Frau Peters

Angemeldete Teilnehmer der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Dr. Wille
Herr Prof. Niebling

Angemeldete Teilnehmer der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG):

Herr Prof. Dr. Matthaei
Herr Prof. Dr. Müller-Wieland

Angemeldeter Teilnehmer der AG Pharmakoepidemiologie:

Herr Dr. Andersohn

Angemeldeter Teilnehmer der Forschergruppe Diabetes e. V. Helmholtz Zentrum:

Herr Prof. Dr. Schnell

Angemeldeter Teilnehmer des Diabeteszentrum Bad Lauterberg:

Herr Prof. Dr. Nauck

Angemeldeter Teilnehmer als Arzt für Allgemeinmedizin:

Herr Defér

Angemeldete Teilnehmer des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13.47 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich zu der heutigen Anhörung. Das ist TOP 4.1.3 der heutigen Sitzung des Unterausschusses. Das Thema ist die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, verschiedene Gliptine als Monotherapie und in Kombination mit Metformin zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2.

Ich bitte um Nachsicht, wenn wir die Sitzordnung so gewählt haben. Wer in der zweiten Reihe sitzt, möge sich nicht zurückgesetzt fühlen. Wir haben gewisse Probleme mit den Raumkapazitäten. Insofern kann ich Ihnen nur sagen: Fühlen Sie sich alle als in der ersten Reihe sitzend. Sie sind hier besser aufgehoben als bei ARD und ZDF.

Nochmals: Ich heiße Sie herzlich willkommen. Für die, die mich nicht kennen: Mein Name ist Dr. Johannes Vöcking. Ich bin von Haus aus Rechtsanwalt. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im G-BA. Ich vertrete Herrn Hecken, der sich im Urlaub befindet. Sie müssen mit mir vorliebnehmen und in Kauf nehmen, dass ich die Sitzung für ihn leite, was ich nach bestem Wissen und Gewissen tun werde.

Ich möchte zu Beginn der Anhörung, bevor wir in die Einzelheiten einsteigen, zwei, drei grundlegende Bemerkungen machen. Seien Sie versichert, wir haben es rechtlich geprüft: Es ist zulässig, dass wir Sie, obwohl verschiedene Wirkstoffe zur Anhörung stehen, zu einem gemeinsamen Termin laden konnten und durften; denn die Themen- und Interessengebiete sind identisch. Wir wollen auf der anderen Seite sicherstellen, dass jeder pharmazeutische Unternehmer seinen Wirkstoff eindeutig und ausreichend vertreten kann. Deswegen haben wir vom Sitzungsablauf her vorgesehen, dass wir die verschiedenen Wirkstoffe nacheinander aufrufen, beginnend mit Sitagliptin, anschließend Vildagliptin und zuletzt Saxagliptin mit den entsprechenden Unterteilungen. Wir werden ein großes gemeinsames Protokoll erstellen. Wir werden die drei Wirkstoffe hintereinander aufrufen und jedem pharmazeutischen Unternehmen die Gelegenheit geben, grundlegend dazu Stellung zu nehmen. Wir würden deshalb nach den einzelnen Themengebieten einen Break vorsehen, nach dem ersten großen Thema, Sitagliptin, sogar eine Pause machen, je nachdem, wie viel Zeit wir brauchen. Meine dritte Bitte wäre nur, damit wir das für das Protokoll richtig machen, dass Sie, wenn Sie das Wort ergreifen, deutlich sagen, wer Sie sind und welche Institution Sie vertreten.

Die zweite Bemerkung ist auch für dieses Protokoll wichtig. Wir haben zu Anfang diskutiert, wer heute anwesend sein darf. Klar ist: die pharmazeutischen Unternehmer, die auch Wettbewerber sind. Wir halten die Anhörungsregeln ein. Es ist nur so, dass teilweise lediglich partiell zu einzelnen Themenkreisen Stellung genommen wurde. Deswegen hat der Ausschuss ganz formell zu Beginn der Sitzung entschieden, dass alle diejenigen, die Stellung genommen haben, hier heute in der kompletten Sitzung anwesend sein dürfen, damit nicht irgendwelche Irritationen entstehen. Selbst wenn ein Sachverständiger nur zu einem Teilgebiet Stellung genommen hat, ist er trotzdem berechtigt, in der gesamten Sitzung auch zu anderen Themen Stellung zu nehmen.

Unbenommen ist – drittens –, dass pharmazeutische Unternehmen, die zum zweiten oder dritten Themenkreis geladen sind, sich selbstverständlich auch vorher äußern dürfen. Des-

wegen haben wir vorgesehen, ein großes Protokoll zu machen, das sowieso veröffentlicht wird, damit jede Bemerkung, jeder Hinweis, jede Anregung berücksichtigt wird und nichts untergeht.

Ich würde ansonsten jetzt gerne den Versuch machen, die Teilnehmer zu nennen. Ich gehe meiner Liste nach vor, ohne Ansehen von Person und Name. Sehen Sie in der Reihenfolge der Nennung von Unternehmen keinen Rang.

Es sind erschienen: Herr Dr. Dr. Löbner, Herr Dr. Dr. Krobot, Herr Dr. Lang und Herr Dr. Michailov von MSD Sharp & Dohme, Frau Dr. Pahor, Herr Dr. Runge und Frau Wilkens von AstraZeneca, Herr Pfeil und Frau Dr. Palm von Bristol-Myers Squibb, Herr Dr. Pfannkuche, Frau Dr. Schreeb und Herr Dr. Mehlburger von Boehringer Ingelheim, Frau Beck und Herr Professor Dr. Brendel von Lilly Deutschland, Frau Dr. Eichele, Herr Dr. Wasmuth, Herr Dr. Dworak und Herr Dr. Kress von Novartis, Herr Dr. Randerath und Frau Peters von UCB Pharma, Herr Dr. Wille und Herr Professor Niebling von der AkdÄ, Herr Professor Dr. Matthaei und Herr Professor Dr. Müller-Wieland von der Deutschen Diabetes Gesellschaft, Herr Dr. Andersohn von der Arbeitsgemeinschaft Pharmakoepidemiologie, Herr Professor Dr. Schnell von der Forschergruppe Diabetes, Herr Defér als Arzt für Allgemeinmedizin sowie Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch vom vfa.

Jetzt müsste ich alle genannt haben. Ist jemand unter Ihnen, den ich nicht genannt habe? – Das ist nicht der Fall.

Dann könnten wir in die Sitzung einsteigen, die sicherlich längere Zeit dauern wird. Ich rufe den ersten Wirkstoff auf:

Sitagliptin

Ich rege an, in einer Stufenfolge alle Themen aufzugreifen, die sich in diesem Zusammenhang ergeben. Ihnen ist die jeweilige IQWiG-Bewertung bekannt, die ich in Anbetracht der Themenvielfalt nicht wiederhole. Ich gehe davon aus, dass wir im Verlauf der ganzen Diskussion – das sind Punkte, die bei verschiedenen Wirkstoffen öfter auftauchen – immer wieder mit Themen wie der Bedeutung der schweren kardiovaskulären Ereignisse, Hypoglykämien, Zusatznutzen auch für Fixkombinationen, Niereninsuffizienz, Gewichtszunahme konfrontiert werden – ich nenne nicht alle Themen –, die Sie in Ihren schriftlichen Stellungnahmen schon ausgeführt haben. Meine Bitte wäre nur, dass Sie die schriftlichen Stellungnahmen nicht wiederholen, zumindest nicht von A bis Z und nicht wörtlich daraus vorlesen, sondern dass Sie sich, wenn es eben geht, im Grunde auf die wesentlichen Punkte konzentrieren.

Wir starten mit MSD Sharp & Dohme. Wer möchte beginnen?

Herr Dr. Lang (MSD): Ich möchte die Gelegenheit nutzen, mich und meine Kollegen vorzustellen. Mein Name ist Thomas Lang, ich bin der Leiter des Bereichs Market Access bei MSD.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Christian Löbner, Medizinischer Direktor MSD Deutschland. Guten Tag!

Herr Dr. Michailov (MSD): Guten Tag! Mein Name ist Galin Michailov. Ich bin Manager Outcomes Research bei MSD Deutschland.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Karl Krobot, Leiter Outcomes Research bei MSD.

Herr Dr. Lang (MSD): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf die Gelegenheit zu Beginn nutzen, einige Bemerkungen und Anmerkungen zu machen, die uns heute Nachmittag für die Anhörung wichtig sind. Wir sind heute hier, weil wir alle hier im Raum ebenso wie die Versichertengemeinschaft und die Gesellschaft wissen möchten, welchen Zusatznutzen die Behandlung mit Sitagliptin und Sitagliptin/Metformin für Patienten beinhaltet.

Wir stellen uns dieser Bewertung, weil wir vom Zusatznutzen von Sitagliptin überzeugt sind. Wir freuen uns, dass das IQWiG den in unserem Dossier dargelegten Zusatznutzen von Sitagliptin im Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin bestätigt hat. Es bescheinigt unserem Produkt einen Zusatznutzen, der auf deutlichen Vorteilen gegenüber der Vergleichstherapie beruht, auch hinsichtlich der gefürchteten medikamentösen Unterzuckerungen, die eine Diabetes-Behandlung mit sich bringen kann.

Was heißt das für einen Patienten mit Diabetes? Er kann ein selbstbestimmtes Leben führen, ohne Sorge haben zu müssen, dass seinem Gehirn der Treibstoff ausgeht. Dabei geht es nicht nur um subjektives Wohlbefinden, dabei geht es auch um Gefahren für sich selbst und für andere. Stellen Sie sich einmal einen Dachdecker vor, der das Gleichgewicht verliert, oder einen Busfahrer, der einen Unfall verursachen könnte. Wenn man sich das vor Augen hält, freuen wir uns, dass wir mit Sitagliptin einen wichtigen Therapiefortschritt in einer großen Volkskrankheit geleistet haben.

Für die Anhörung heute Nachmittag sind uns drei Punkte besonders wichtig: Erstens der Zusatznutzen für die Fixkombination. Gerne haben wir die Anregungen des IQWiG aufgegriffen, zusätzliche Analysen einzureichen, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien zur freien Kombination von Sitagliptin und Metformin auf die fixe Kombination darzulegen. Wir haben die Daten in der gewünschten Form ausgewertet. Sie finden dies in unserer schriftlichen Stellungnahme.

Zweitens die Zusammenführung der Ergebnisse der beiden Studien im Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin. Für das Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin haben wir zwei Studien vorgelegt. Diese wurden getrennt bewertet. Es handelt sich dabei um Studien, die der gleichen Fragestellung nachgehen. Es ist uns daher wichtig, dass die Ergebnisse zusammengeführt werden, um eine größtmögliche Ergebnissicherheit, die auch Grundlage Ihrer Bewertung ist, zu erzielen. Wir haben dies in unserem Dossier getan und in unserer schriftlichen Stellungnahme erläutert. In der Zusammenschau ergibt sich in dieser Indikation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen für alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet.

Drittens. Weil die positiven Effekte von Sitagliptin auch ohne Metformin gezeigt werden können, ergibt sich dieser erhebliche Zusatznutzen auch für die Monotherapie.

Sehr geehrter Herr Vorsitzender, meine sehr geehrten Damen und Herren, die von mir erläuterten drei Punkte sind uns heute besonders wichtig. Wir werden im Verlauf der Anhörung weiter darauf eingehen. Ich möchte sie deshalb abschließend zusammenfassen.

Erstens. Gerne sind wir der Anregung des IQWiG gefolgt und haben zusätzliche Analysen vorgelegt, die auch für die Fixkombination von Sitagliptin und Metformin einen erheblichen Zusatznutzen belegen.

Zweitens. Wir haben unsere Studien gemäß den Vorgaben zusammengefasst und können so einen erheblichen Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit Metformin belegen.

Drittens. Da die positiven Effekte von Sitagliptin auch ohne Metformin gezeigt werden können, ergibt sich daraus gleichermaßen ein erheblicher Zusatznutzen für die Monotherapie.

Ich danke Ihnen sehr für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank für den Einstieg. – Gibt es zu den von Ihnen genannten Themen Fragen, Bemerkungen, Anregungen? – Herr Kaiser, aus Ihrer Sicht? – Kein Thema. – Bitte, Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte gern die Position der AkdÄ zur Einschätzung des IQWiG für das Monopräparat Sitagliptin kurz darstellen, und zwar zunächst die Kombination mit Metformin im Vergleich zum Glimepirid. Das IQWiG kommt in der Dossierbewertung zu dem Schluss, dass die Titration der Glimepiriddosierung letzten Endes keinen wesentlichen Einfluss auf die HbA1c-Werte im Verlauf der Studie hat. Das ist ein Punkt, den wir etwas anders einschätzen. Wir sehen durchaus, dass die HbA1c-Werte unter Glimepirid anders sind als unter der Kombination mit Sitagliptin, also im gesamten Verlauf der Studie niedriger liegen. Es gibt noch andere Kriterien, die darauf hinweisen, dass die Blutzuckereinstellung unter der Kombination Sitagliptin mit Metformin und Glimepirid mit Metformin nicht gleich war. Wir haben keine Daten darüber, wann die Hypoglykämien auftraten. Es geht insbesondere um die Hypoglykämien, die symptomatisch, aber nicht schwer waren, aufgrund derer ein geringer Zusatznutzen konstatiert wurde. Wir halten die Daten dafür für nicht ausreichend. Wir halten das für eine Interpretation.

Ähnliche Befunde gab es auch bei der Bewertung von Linagliptin und Saxagliptin, wo es im Grunde nur graduell deutlicher war. Das wurde vom IQWiG in der Dossierbewertung so beurteilt, dass es durch die Titration mit den Sulfonylharnstoffen keine vergleichbaren Therapieführungen waren und sich die Strategie, die man bei der Glimepiridtitrierung hat, und der Substanzvergleich vermischen. Dieser Schlussfolgerung der IQWiG-Dossierbewertung würden wir nicht folgen.

Das Gleiche gilt in ähnlicher Weise auch für Vergleiche zu Glipizid. Bei dem Vergleich zu Glipizid wurde in einer Studie als wesentlicher Punkt eine Senkung der Mortalität gefunden, die vom IQWiG so bestätigt worden ist. Wir weisen darauf hin, dass es sich um relativ kleine Fallzahlen handelt. In einer Studie ging es um acht versus einen Todesfall. Wir weisen darauf hin, dass die Autoren der Studie selber im Grunde genommen keinen Zusammenhang mit der jeweiligen Medikation hergestellt haben. Es handelt sich um Todesfälle, die überwiegend in der zweiten Hälfte der Studie aufgetreten sind, als nur noch die Hälfte der Patienten an der Studie teilgenommen haben. Es waren Todesfälle, die dreimal auf kardiovaskuläre

Ereignisse, dreimal auf Tumorerkrankungen, einmal auf eine Sepsiserkrankung und einmal auf Suizid zurückzuführen waren. Somit kann man einen Kausalzusammenhang mit der Medikation Sitagliptin versus Glipizid in den Augen der AkdÄ nur schwer herstellen. Das entspricht im Grunde auch der Einschätzung der Autoren dieser Arbeit. – Das zunächst zu diesem Punkt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Wille. – Herr Lang, will sich jemand von Ihnen dazu äußern?

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Es war ein ganzer Strauß von Fragen. Ich versuche, den Strauß der Reihe nach zu adressieren. Das eine war die Frage nach den HbA1c-Verläufen in der Studie P803 gegen Glimepirid. Wir sind auch der Meinung, dass diese HbA1c-Verläufe sehr ähnlich waren. Wir haben aber dennoch noch zwei Analysen vorgelegt, eine adjustierte Analyse und eine unadjustierte Analyse. Wofür wurde adjustiert? Über den HbA1c-Wert jedes einzelnen Patienten im gesamten Zeitverlauf der Studie. Man kann konkludieren, dass sowohl die adjustierte als auch die unadjustierte Analyse sehr vergleichbare Ergebnisse zeitigen. Das bestätigt nochmals, wie klein die HbA1c-Unterschiede im Zeitverlauf dieser Studie waren.

Der zweite Punkt. Zum Zeitverlauf der Ereignisse möchte ich darauf hinweisen, dass in unseren Studien die schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse und auch die Todesfälle sehr gleichmäßig – man kann geradezu sagen: homogen – über den Zeitrahmen der jeweiligen Studien verteilt waren, diese Fragestellung also gar nicht auftritt.

Zur Gesamtsterblichkeit – das war, glaube ich, Ihr dritter Punkt – möchte ich gerne ausführen: Ja, wir sehen in einer Studie, Protokoll 024, gegen Glipizid weniger Todesfälle unter Sitagliptin. Wenn man die zweite Studie, Protokoll 803, gegen Glimepirid im gleichen Indikationsgebiet – in Kombination mit Metformin – hinzuzählt, hat man insgesamt bei dieser Patientengruppe einen versus neun Todesfälle. Das entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 Prozent.

Jetzt ist die Fragestellung: Was heißt das? Die Monotherapiedaten in puncto Gesamtsterblichkeit,
also Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff, zeigen wieder eine geringere Gesamtsterblichkeit, null versus sieben Fälle, und zwar für Patienten mit keiner bis hin zu moderater Niereninsuffizienz. Wenn man das statistisch testet, ist die Irrtumswahrscheinlichkeit wiederum 1 Prozent, und zwar zugunsten von Sitagliptin.

Wir haben also die Situation, dass wir in zwei völlig unabhängigen Studienpools, einmal für die Kombinationstherapie mit Metformin und zum anderen für die Monotherapie – nochmals: in komplett getrennten Studienpools – jeweils eine geringere Gesamtsterblichkeit unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff sehen, jeweils mit der Irrtumswahrscheinlichkeit 1 Prozent. Das ist sehr kohärent. Deswegen sind wir vom erheblichen Zusatznutzen unseres Produkts überzeugt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Krobot, ich bitte um Nachsicht, ich würde gerne nachfragen. Sie haben die Studien P803 und P024 erwähnt. Ich würde gern bei Herrn

Dr. Wille nachfragen. Ich habe Ihrer Stellungnahme entnommen, dass Sie bei den Hypoglykämien von einem teilweise hohen Verzerrungspotenzial sprechen. Ist das richtig?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Es geht mir um die Verzerrung durch das Studienprotokoll, die Titration des Glimepirid bzw. auch des Glipizid. Das betrifft beide Studien, also sowohl die 803 als auch die 024. Da ist eine Titration vorgenommen worden, die relativ streng und strikt und, wenn ich das so formulieren darf, auch relativ forsch war. Dadurch sind andere Verläufe der HbA1c-Werte zustande gekommen. Sie sind gerade als nicht relevant oder nur minimal unterschiedlich dargestellt worden. Immerhin waren die HbA1c-Werte in den ersten Wochen durchaus um 0,15 bis 0,2 Prozentpunkte different. Es gibt noch andere Hinweise, dass das eine Rolle gespielt haben kann. Die Responderraten, was HbA1c-Werte unter 7 Prozent angeht, waren unter dem Glimepirid bzw. Glipizid höher, und das im Zusammenhang damit, dass wir keine Daten über den zeitlichen Verlauf der Hypoglykämien haben. Es geht mir um die Hypoglykämien. Ich weiß, dass es durchaus Daten für die Ereignisse zu kardiovaskulären Endpunkten gibt. Aber zu den Hypoglykämien – darauf bezog sich der Anhaltspunkt für den Nutzen – liegen keine Daten vor. Wir können dies im Grunde nicht interpretieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Krobot, ich gehe davon aus, Sie wollen sich dazu äußern.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Ja, vielen Dank für das Wort. – Herr Wille, ich möchte gern ausführen, wie diese beiden Studien, die Glimepirid-Studie, Protokoll 803, und die Glipizid-Studie, Protokoll 024, in Bezug auf die Findung der Sulfonylharnstoffdosis geplant waren. In der Studie Protokoll 803 war die Dosisfindung im Ermessen des Prüfarztes. Es gab auch kein Nüchternblutglukoseziel. Die Studie Protokoll 024 gegen Glimepirid war eine Doppelblindstudie. Man muss sich vorstellen, der Prüfarzt weiß nicht: Bekommt der Patient vor ihm einen Sulfonylharnstoff oder Sitagliptin? Das heißt, er muss sich herantasten. Für dieses Herantasten gab es einen Algorithmus. Der war so: Wenn der Patient seit der letzten Visite eine Hypoglykämie hatte, dann durfte der Prüfarzt die Glipiziddosis nicht steigern. Wenn der Prüfarzt bei diesem konkreten Patienten der Meinung war, dass der Patient eine Hypoglykämie entwickeln könnte, durfte er die Glipiziddosis auch nicht steigern. Es kommt noch dazu, wenn der Patient in der Selbstmessung in der Woche vor der Visite auch nur einmal einen Nüchternblutglukosewert unter 110 mg/dl hatte, durfte der Prüfarzt auch nicht steigern.

Das heißt zusammengefasst: Beide Studien hatten ein Dosisfindungsregime, das wir als patientenindividuelle Dosisfindung, als patientenindividuell normnah bezeichnen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Wille dazu.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Bei der Studie 803 war immerhin ein HbA1c-Wert von unter 6,5 das übergeordnete Ziel. Bei der Studie P024 war es so, dass die Titration immer dann erfolgen sollte, wenn die Nüchternblutzuckerwerte über 110 mg/dl lagen. Es ist jetzt wirklich die Frage, ob das Therapieführungen sind, die nach derzeitigem Kenntnisstand noch adäquat sind. Diese Therapieführung würde man darunter subsumieren, dass das Therapieziel normnahe Blutzuckereinstellungen darstellt. Sowohl in den europäischen als auch in den amerikanischen Leitlinien und auch in der Nationalen Versorgungs-Leitlinie in Deutschland ist ein sol-

ches Therapieziel definitiv nicht mehr als adäquat beschrieben worden. Man muss sich ganz klarmachen, dass diese Studien unter den damaligen Prämissen durchgeführt worden sind, dass Blutzuckerwerte unter 110 mg/dl nüchtern bzw. HbA1c-Werte unter 6,5 angestrebt werden sollen. Das kann man heute einfach nicht mehr als adäquat ansehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dazu meldet sich Herr Matthaei von der DDG.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Als wissenschaftliche Fachgesellschaft und Mitautor der NVL Typ-2-Diabetes möchte ich gern dazu Stellung beziehen. Herr Wille, es gibt durchaus solche normnahen Therapieziele, bei Patienten, die mit einer kurzen Diabeteslaufzeit ohne schon nachweisbare makrovaskuläre Endpunkte möglichst normnah eingestellt werden sollten. Auf dem Boden der großen Endpunktstudien ist es auch sinnvoll. Wenn Sie sich UKPDS anschauen, sehen Sie, es ist entscheidend, in den ersten Jahren normnahe Werte zu erreichen. Dann sind Sie in der Lage, die Gesamtmortalität zu senken und auch Herzinfarkt zu vermeiden. Von daher noch einmal: Die NVL studieren. Sie wird bald wieder online sein.

Ein weiterer Punkt, um die Zeit in der Sackgasse abzukürzen, in der wir uns gerade befinden. Das Risiko zur Entwicklung von Hypoglykämien ist nicht abhängig vom Baseline-HbA1c. Auch der Patient mit einem HbA1c von 8,0 kann darunter sterben, so eine Substanz einzunehmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das letzte Thema, das Sie angesprochen haben, ist ein Thema, das den Ausschuss schon mehrmals beschäftigt hat. Insofern bitte ich um Verständnis, dass ich solchen Fragen nachgehe, weil wir es an anderer Stelle schon thematisiert haben.

Herr Krobot, ich gehe davon aus, Sie wollen sich noch einmal dazu äußern. – Sie müssen es nicht tun. Diskutieren und entscheiden wird ganz am Ende der Unterausschuss. – Okay, gut. Herr Dr. Rodewyk hat sich gemeldet.

Herr Dr. Rodewyk: Die Substanzen sind schon etwas länger im Markt. Ich denke, diese Studien sind wahrscheinlich begonnen worden, bevor ACCORD und ADVANCE uns gezeigt haben, dass es vielleicht nicht ganz so toll ist, den Blutzucker so fürchterlich abzusenken.

Ich habe eine Frage. Gibt es in der Studie P024 einen zeitlichen Zusammenhang zwischen den Todesfällen und irgendwelchen Hypoglykämien, oder gab es bei den Patienten, die gestorben sind, Hypoglykämien, oder waren das solche, die überhaupt keine Hypoglykämien hatten, obwohl sie im Glipizidarm waren?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Herr Krobot.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): In der Studie Protokoll 024 – das ist auch in der Dossierbewertung des IQWiG sehr klar dargestellt – waren die Todesfälle über den gesamten Zeitraum der Studie verteilt. Wir haben das auch im Dossier in Form von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und in der Stellungnahme nochmals illustriert. Da sieht man die Treppchen im gesamten Zeitverlauf, eben nicht in den ersten 18 Wochen der Dosisfindung, sondern über die gesamten zwei Jahre verteilt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Eine Nachfrage von Herrn Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Die Frage ist: Gab es einen Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und Todesfällen, nicht zeitlich, sondern individuell? Gab es bei den Patienten, die gestorben sind, vorher Hypoglykämien, oder gab es sie gar nicht? Gibt es dazu Daten?

Herr Dr. Lang (MSD): Das müssten wir nachschauen. Das kann ich Ihnen auf die Schnelle nicht beantworten. Sicherlich werden Patienten im Verlauf eine Hypoglykämie entwickelt haben. Ich glaube, Ihre Frage geht eher dahin, ob ein direkter Zusammenhang mit dem Ereignis war. Das kann ich Ihnen auf die Schnelle so nicht beantworten. Ich möchte Ihnen auch nichts Falsches sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Wille, wollen Sie sich dazu äußern?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ja, ich würde das kurz kommentieren wollen.

In der Originalpublikation, dieser Arbeit Fonseca, ist es so, dass die Autoren keinen Zusammenhang zwischen den Todesfällen und den Prüfmedikationen erwähnen. Deshalb kann man davon ausgehen, dass sie offenbar nicht durch Hypoglykämien verstorben sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): So habe ich das in den schriftlichen Unterlagen gelesen. Zum Beispiel kann ein Suizid kaum darauf zurückzuführen sein. Als Nichtmediziner wage ich diese Vermutung. Ich bin aber zurückhaltend. – Herr Professor Niebling, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Niebling (AkdÄ): Ich hätte eine Frage zu den acht Todesfällen, um nähere Informationen zu bekommen. Die Studie ist in 20 Ländern durchgeführt worden. Gibt es Aufschlüsselungen, in welchen Ländern die Todesfälle aufgetreten sind?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frage an MSD, Herr Lang, Herr Krobot, wer möchte antworten? Herr Michailov schaut in die Daten.

Herr Dr. Lang (MSD): Wir haben Auswertungen zu den Ursachen, zur Länderverteilung können wir ad hoc jetzt nichts sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wäre es möglich, das in Kürze nachzuliefern? – Sie können auch sagen: Das geht nicht.

Herr Dr. Lang (MSD): Wir werden nachschauen, ob wir Ihnen das von den Daten her zur Verfügung stellen können. Wenn wir das haben, dann geht das sicherlich, ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wenn, dann wäre meine Bitte, das relativ zügig zu machen.

Herr Dr. Lang (MSD): Ja, okay.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel hat sich gemeldet.

Frau Bickel: Mir ist nicht ganz klar gewesen, in welchem zeitlichen Verlauf die Hypoglykämien aufgetreten sind. Ich glaube, das hat Herr Professor Wille auch angesprochen. Aber das hatten Sie nicht beantwortet. Sie sind nur auf die Mortalität und die kardiovaskuläre Mortalität eingegangen. Darüber hinaus würde mich interessieren, wie hoch die durchschnittliche Dosierung des Sulfonylharnstoffs in den beiden Studien Metformin plus Glimepirid und Metformin plus Glipizid jeweils war.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Vielen Dank für Ihre Frage. Den zweiten Punkt kann Herr Dr. Michailov aus den Daten heraussuchen.

Zu Ihrer ersten Frage. Die Hypoglykämien traten im gesamten Zeitverlauf auf. Was eben auch wichtig ist: Die Vermeidung der Hypoglykämien durch Sitagliptin war im gesamten Zeitverlauf gleich. Ob wir von der Dosisfindungsphase sprechen, ob wir von der Phase danach sprechen, die Vermeidung der Hypoglykämien war in allen Phasen im Rahmen der Studie gleich, und sie war auch gleich stark. Das war Teil einer vorab definierten Analyse, die wir vor ungefähr sieben Jahren formuliert und definiert haben. Die Vermeidung von Hypoglykämien findet im gesamten Zeitverlauf der beiden Studien, die Sie genannt haben, statt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ist das ausreichend beantwortet, Frau Bickel? – Okay. Dann komme ich zu Herrn Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Ich habe immer noch Bauchschmerzen, was die Todesfälle angeht. Es ist vielleicht auch nachvollziehbar, wenn man sich überrascht zeigt, dass man in der maximal 104 Wochen dauernden Studie – die anderen Studien, die Todesfalldaten geliefert haben, waren teilweise kürzer – so enorme Unterschiede in diesem Fall zwischen Sulfonylharnstoffen und Sitagliptin zeigen kann, die sich bei den Todesraten in den Sulfonylharnstoffen, aber auch in anderen Studien nicht in dieser Höhe widerspiegeln. Sie hatten nach meinem Kenntnisstand relativ hohe Todeszahlen.

Zum Zweiten habe ich mich immer schon gewundert – vielleicht können Sie mir das endlich einmal beantworten –, Sie haben bei diesen Todesfällen, die im Prinzip aus den UAWs abgeleitet worden sind, definiert: Todesfälle binnen 14 Tagen nach der letzten Studienmedikation. Dieser Suizid war 41 Tage nach der letzten Studienmedikation. Das steht in der Publikation. Wieso ist der überhaupt drin? Das ist mir insgesamt sehr unschlüssig, abgesehen davon, dass drei Todesfälle fortgeschrittene Krebserkrankungen waren. Wenn Sulfonylharnstoffe die hervorrufen würde, dann müssten die längst vom Markt sein; das müssten wir mitbekommen haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Krobot.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Vielen Dank für Ihre Frage. Die kann ich gern beantworten. In der Tat war ein Suizid 41 Tage nach Studienende bei diesem Patienten. Wir haben ihn im Sinne einer vollen Intention-to-Treat-Analyse dennoch im Dossier beschrieben. Man kann eine Sensitivitätsanalyse machen und diesen einen Todesfall ausschließen. Dann haben wir in dieser einen Studie statt einen versus acht einen versus sieben Todesfälle. Der p-Wert ist immer noch signifikant. Zu der Gesamteinwertung dieser Beobachtung hatte ich vorher schon die Monotherapiedaten in einem komplett neuen, anderen Studienpool erwähnt, was

ein Kausalitätskriterium sein kann, nämlich die Kohärenz über verschiedene Patientengruppen und damit Studienpools hinweg. Ich kann noch einmal die Brücke schlagen zur einzigen expliziten Sicherheitsstudie zur kardiovaskulären Sicherheit der Sulfonylharnstoffe aus den 70er-Jahren, der sogenannte UGDP-Studie. In dieser Studie gab es null versus zehn kardiovaskuläre Todesfälle, damals unter Tolbutamid im Vergleich zu Placebo. Die Studie wurde abgebrochen. Seitdem haben wir in der amerikanischen Fachinformation für alle Sulfonylharnstoffe einen Warnhinweis in Bezug auf kardiovaskulären Schaden. Sie können also die Kohärenz auch noch bis hin zu dieser einen expliziten Sicherheitsstudie zur absoluten kardiovaskulären Sicherheit der Sulfonylharnstoffe spannen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dazu hat sich Herr Professor Matthaei geäußert.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Vielen Dank. – Ich nehme gern Ihr Erstaunen über die Gefährlichkeit der Sulfonylharnstoffe auf und möchte nicht nur Daten aus den 70er-Jahren, UGDP, präsentieren, die gerade schon genannt worden ist, sondern eine aktuelle Metaanalyse auf dem Boden von 200.000 Patienten ansprechen, die gerade veröffentlicht worden ist. Sie zeigt, dass in der Monotherapie Sulfonylharnstoff versus Nicht-Sulfonylharnstoff die Gesamtmortalität um 142 Prozent steigt, die kardiovaskuläre Mortalität um 193 Prozent, in der Kombinationstherapie Sulfonylharnstoff versus Nicht-Sulfonylharnstoff die Gesamtmortalität um 92 Prozent steigt und die kardiovaskuläre Mortalität um 172 Prozent. Das heißt, wir haben ganz aktuelle Daten, wirklich Evidenzklasse 1a, die das belegen. Es ist eine gefährliche Substanzklasse. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Michailov.

Herr Dr. Michailov (MSD): Vielen Dank, sehr geehrter Herr Vorsitzender. Ich wollte eigentlich nur eine Zahl nachliefern, die Herr Krobot gerade besprochen hat, auch wenn das ein bisschen vom Thema abkommt. Ich wollte die mittlere Dosierung von Glipizid für die Studie P024 nachliefern. Sie lag bei 9,2 mg pro Tag bei einer Maximaldosierung von 20 mg. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wollen Sie sich noch zu dem anderen Thema äußern?

Herr Dr. Michailov (MSD): Das kann ich noch heraussuchen. Das habe ich noch nicht gemacht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie haben sich eben gemeldet. Ich hatte den Eindruck, Sie wollten noch etwas zum Thema Todesfälle sagen.

Herr Dr. Lang (MSD): Nicht zu dem Thema Dosis, sondern einfach als Antwort auf die Frage von Herrn Ermisch. Ich finde die Frage sehr wichtig; denn das ist ein zentraler Aspekt nicht nur in unserem Dossier, sondern in der Stellungnahme und auch insgesamt, wenn es um den Zusatznutzen geht. Ich möchte gern das aufgreifen, was Herr Krobot schon dargestellt hat. Er hat es eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 Prozent genannt. Man kann es auch andersherum sehen: Mit einer Sicherheit von 99 Prozent können wir davon ausgehen, dass die Daten gerade nicht auf Zufall beruhen, sondern so sind, wie die Ergebnisse waren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte zu zwei, drei Dingen etwas sagen, die zuletzt diskutiert worden sind. Natürlich gibt es bei graduellen Unterschieden immer die Diskussion, wo man die Grenze zieht. Insofern kann ich die Grundsatzdiskussion verstehen. Sie können sich vorstellen, dass wir das natürlich in der Bewertungsgruppe auch diskutiert haben. Man kann das vielleicht an dem Beispiel p-Wert 0,049 oder 0,051 ganz gut deutlich machen. Sie werden irgendwann sagen, dass es einen statistisch signifikanten Unterschied gibt, und irgendwann, dass es diesen statistisch signifikanten Unterschied nicht gibt, obwohl es nur graduelle Unterschiede in der Ereignisrate gibt. Das kann an einem einzigen Ereignis liegen.

Uns hat bei den Sitagliptin-Studien das zu der Einstellung bewogen, dass wir insgesamt einen nicht sehr stark ausgeprägten, aber doch geringeren Unterschied in den HbA1c-Werten gesehen haben im Zusammenhang mit den Vorgaben, die eben nicht so streng waren wie in den anderen Studien. Man kann im Gegensatz zu anderen Bewertungen nicht grundsätzlich keine Aussagen treffen. Das ist der Hintergrund, warum wir das gesagt haben.

Ich denke, es ist trotzdem zu bemängeln, dass die Firma MSD jetzt auch in den Stellungnahmen keine zeitlichen Verläufe für die Hypoglykämien vorgelegt hat. Das haben wir im Dossier auch bemängelt. Hier gibt es Beispiele aus anderen Bewertungen, aus anderen Stellungnahmen dazu, die veröffentlicht sind. Da kann man einfach Balkandiagramme erstellen, sodass man einen besseren Einblick in das Entstehen von Hypoglykämien hat. Es wäre schon wünschenswert gewesen, das zu bekommen, weil der Bundesausschuss am Ende die Entscheidung trifft und es sinnvoll wäre, wenn alle Hersteller die Daten vorlegen würden, die sie dazu haben, im Zweifelsfall dazu auch generieren.

Zu der Mortalität. Herr Krobot, Sie haben gesagt, es gibt eine Konsistenz über Bewertungen. Die Konsistenz erstreckt sich allerdings nur über Glipizid-Vergleichsstudien; das muss man ganz klar sehen. Ob das daran liegt, dass Glipizid als Komparator verwendet wurde, oder das ausgerechnet die Studien waren, die ein wenig länger gedauert haben, ist letztlich spekulativ. Die von Ihnen angegebene Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 Prozent bezieht sich aber eben nicht auf einen Vergleich zur eigentlich zweckmäßigen Vergleichstherapie von Glimepirid und Glibenclamid. Wenn Sie diese Studien anschauen, stellen Sie eine Wirkungswahrscheinlich von 100 Prozent fest, $p > 0,999$. Da ist das Konfidenzintervall so breit, weil Sie in diesen Studien überhaupt kein Ereignis haben. Die Konsistenz bezieht sich allein auf einen Vergleich zu Glipizid. Ob Sie da wieder eine Konsistenz zu der alten Tolbutamid-Studie herstellen, bleibt Ihnen überlassen. Das Tolbutamid ist nicht mehr auf dem Markt.

Das nur zur Klarstellung. Es ist keine Konsistenz über Sulfonylharnstoffe, sondern es ist eine Konsistenz zu Glipizid. Eine fehlende Heterogenität in der Metaanalyse können Sie aufgrund der fehlenden Ereignisse nicht mehr interpretieren. Sie können nicht von einer Homogenität sprechen, sondern nur davon, dass Sie keine Heterogenität zwischen den Sulfonylharnstoffen nachweisen können.

Die Sicherheit Metaanalyse Monotherapie, die gerade am Rande anklang: Jetzt kann man entweder sagen: Die Sulfonylharnstoffe sind unsicher, oder: Der G-BA hat alles richtig gemacht, dass er Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Bereich bestimmt hat. Denn in den Nicht-Sulfonylharnstoffen in der Monotherapie ist natürlich wesentlich Met-

formin enthalten. Da weiß man um den kardioprotektiven Effekt und auch um die Reduktion der Gesamtsterblichkeit. Nicht umsonst ist das die vorrangige Therapie. Daraus eine Unsicherheit von Sulfonylharnstoffen abzuleiten, muss man sich fragen. Gleiches könnte man möglicherweise in einem Vergleich von Gliptinen gegenüber Metformin sehen, weil Metformin eben einen Vorteil bezüglich dieser Parameter hat. Dazu fehlen aber die entsprechenden Studien.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Lang, will sich von Ihnen jemand dazu äußern? – Ich habe Herrn Krobot etwas zucken sehen. – Niemand ist gezwungen, sich zu äußern; denn es ist eine Anhörung. Wir hören Sie an, und Sie haben sich angehört, was Herr Kaiser gesagt hat.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Die Anmerkungen in Bezug auf Glipizid und Mortalität sind richtig, wie Sie es beschrieben haben. Aber es gilt auch das, was Herr Professor Matthaei gerade insgesamt zur Sicherheitslage der Sulfonylharnstoffe gesagt hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die erste Bemerkung von Herrn Kaiser bezog sich auf Auswertungen, die Sie nicht gemacht haben. Mich würde interessieren, aus welchem Grund Sie die nicht gemacht haben.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Das liefern wir auch nach, wie wir zum Beispiel auch die Verteilung der Todesfälle auf die Länder innerhalb von circa drei Tagen gern nachliefern.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das wäre prima, okay, gut. – Frau Schwabe.

Frau Dr. Schwabe: Es gibt einige Inkonsistenzen, zu denen ich beim IQWiG nachfragen möchte, wie man das erklären könnte. Wenn es stimmt, dass die Sulfonylharnstoffe die kardiovaskuläre Mortalität erhöhten, dann müsste sich das irgendwo in den kardiovaskulären Endpunkten in den Studien zeigen. Dort haben wir keine Unterschiede gesehen.

Dann finde ich sehr auffällig, dass dieser Effekt in Ihren Auswertungen nur Männer betrifft. Für mich ist auch wenig plausibel: Warum soll das ausgerechnet nur Männer betreffen? Insgesamt – das haben die Vorredner schon gesagt – sind die Fallzahlen sehr klein. Somit würden wir in unserer üblichen Herangehensweise sagen: Die Studie war von ihrer Fallzahl und ihrer Dauer her überhaupt nicht gepowert, um auf den Unterschied Mortalität überhaupt aufsetzen zu können. Auch die Zulassungsbehörden in beiden Beurteilungsberichten, sowohl der FDA als auch der EMA, wird die Mortalität in der Studie P063 in keiner Weise weiter kritisch diskutiert, sondern es wird einfach nur so dargestellt.

Schließlich ist mir noch aufgefallen, dass die Zahlen unterschiedlich sind. Dazu haben wir hier noch gar nichts gehört. In der Monotherapie findet man beim IQWiG vier Todesfälle in der Studie P063, bei Ihnen sind es fünf. Das IQWiG sagt, die Zuordnung stimmte nicht. Sie sagen, sie stimmten offensichtlich doch. Durch diesen einen Todesfall ergibt sich auf einmal eine Signifikanz. All das erscheint mir wenig plausibel.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wir sollen hier keine Bewertung machen, die im Unterausschuss stattzufinden hat. Meine Anregung wäre, Herr Kaiser, dass Sie ein Stück darauf antworten würden. Aber dann würde ich die Frage gern an MSD weitergeben. Denn

da ist die Erklärung zu suchen. Aber Differenzen sollte man schon aufklären. Herr Kaiser, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kaiser: Dann gehe ich nur auf den letzten Punkt ein, Frau Schwabe, der in der Stellungnahme von MSD noch einmal adressiert worden ist. Der Unterausschuss hat in der abschließenden Nutzenbewertung letztendlich festzulegen, inwiefern er das einfließen lässt. MSD stellt fest, dass in dem uns vorliegenden Studienbericht ein Fehler vorlag, nämlich dass in dem Studienbericht eine Patientin fälschlicherweise einer bestimmten Gruppe zugeordnet worden sei. Daraus ergibt sich, dass dieser Todesfall nicht in der einen Gruppe war, sondern in der anderen Gruppe, abhängig von der Niereninsuffizienz. Das heißt, in der Stellungnahme – wenn ich Sie richtig verstehe; Sie können das noch korrigieren, wenn ich es falsch verstanden habe – sagen Sie: Unsere Auswertung in der Dossierbewertung beruhte an dieser Stelle auf falschen Informationen in dem Studienbericht, weil der Studienbericht an dieser Stelle fehlerhaft war. – Sie haben diesen Punkt geklärt und sagen deswegen: Nein, diese Patientin gehörte doch in die Gruppe, die eigentlich auszuwerten war, und deswegen sind es fünf und nicht vier Todesfälle.

Daraus erklärt sich die Diskrepanz. Wir haben keine andere Auswertung an dieser Stelle gemacht, sondern wir haben eine anders vorliegende Datengrundlage gehabt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das müsste MSD bestätigen können. – Mich würde das Thema Differenzierung zwischen Männern und Frauen interessieren; das war die zweite Frage von Frau Schwabe. Das hat das IQWiG festgestellt. Wie belastbar ist das? Insofern gebe ich die an Herrn Kaiser gerichtete Frage an Sie weiter.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Ich gehe gern auf alle Ihre Fragen ein. Vielleicht zunächst zur Studie P063, die Frage nach null versus vier bzw. null versus fünf Todesfällen. Die Klassifizierung des Patienten in das jeweilige Nierenstratum – wir sprechen hier von moderat oder schwer niereninsuffizient – erfolgte vor Randomisierung – vor Randomisierung! – auf der Grundlage von Messwerten, Nierenfunktionsparametern, die der Patient liefert. Dann wird stratifiziert randomisiert.

Die Konfusion entstand dadurch, dass in der medizinischen Epikrise zu diesem Todesfall im Studienbericht die falsche Angabe war: schwere Niereninsuffizienz. Wir haben das aber anhand der Originaldaten des Patienten verifiziert. Dieser Patient war moderat niereninsuffizient. Das war ganz klar. Er hat übrigens von Anfang an 50 mg Sitagliptin erhalten. Das hätte er nicht bekommen dürfen, wäre er schwer niereninsuffizient gewesen, denn für diese Patienten waren in dieser Studie 25 mg Sitagliptin vorgesehen.

Ich möchte vielleicht noch weitergehen zu dem Aspekt, warum nur Männer verstorben sind. Das ist wirklich eine interessante Situation. Ich möchte gerne meine Gedanken dazu mit Ihnen teilen. Zunächst kann man sich anschauen: Waren in dieser Studie mehr Männer oder mehr Frauen? Es waren 50 Prozent mehr Männer in dieser Studie. Also würde man erwarten, dass etwas mehr Männer versterben. Der zweite Punkt ist: Diese Patienten waren im Schnitt knapp 60 Jahre alt; das heißt im Schnitt mit einer Restlebenserwartung von 20 Jahren für einen Mann und von 25 Jahren für eine Frau. Auch das heißt, dass man erwarten kann, dass mehr Männer versterben. Wenn Sie diese beiden Faktoren kombinieren, würden

Sie erwarten, dass in dieser Studie etwa zwei Drittel Männer und ein Drittel Frauen versterben.

Jetzt möchte ich aber noch weitergehen und hinübergehen zur Monotherapie, zu dem komplett anderen Studienpool, und nachsehen, ob dort Männer oder Frauen verstorben sind. In der Tat sind dort Männer und Frauen etwa im gleichen Verhältnis verstorben. Wenn Sie jetzt die Monotherapie und die Therapiekombination mit Metformin kombiniert betrachten, haben Sie etwa 25 Prozent Todesfälle unter Frauen und 75 Prozent unter Männern. Das ist in etwa im epidemiologischen Erwartungsbereich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Krobot, vielen Dank. Ich kann Ihnen in vielen Dingen folgen. Aber aus der Lebenserwartung Rückschlüsse zu ziehen, da habe ich meine Probleme. Es mag sein, dass die Lebenserwartung unterschiedlich ist, aber bis 60 sind alle gleich. – Aber das lassen wir einmal so stehen. – Herr Kaiser, Sie wollen sich dazu äußern.

Herr Dr. Kaiser: Die Studie hat nicht 25 Jahre gedauert. Insofern wäre ich auch zurückhaltend. Ich weiß schon, Sie haben mittleres Alter genommen. Aber ob das in dem Ausmaß wäre? Letztendlich sind das die beobachteten Daten. Man muss sich fragen, ob man die so interpretieren kann oder nicht.

Mich hat gerade eine Äußerung von Ihnen, Herr Krobot, stutzig gemacht. Sie haben zu der einen Patientin, die im Studienbericht falsch als mit schwerer Niereninsuffizienz beschrieben worden ist, gesagt, das sei eindeutig; denn diese Patientin habe 50 mg Sitagliptin bekommen und nicht 25 mg. Aber das war eine Patientin, die gar nicht mit Sitagliptin behandelt worden ist. Sie war der Todesfall in der anderen Gruppe. Oder habe ich da etwas falsch verstanden? Mich macht das gerade stutzig.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Das war jetzt ein Denkfehler. Entschuldigung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie können sehen, wie genau wir die Anhörung nehmen.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Es ist eine sehr gute Diskussion an dieser Stelle. Vielen Dank, Herr Kaiser. – Ich glaube, wir können übereinstimmen: Die Stratumzugehörigkeit wird vor Randomisierung festgelegt, auf der Grundlage von Nierenfunktionsparametern. Daraus ergibt sich eindeutig die Zugehörigkeit des Patienten zu einem Nierenstratum. Ich kann Ihnen alle Nierenwerte vorlesen. Das sind eine GFR von 48 ml/min, von 40 ml/min und von 36 ml/min. Das klassifiziert diesen Patienten als moderat niereninsuffizient. Vielen Dank noch einmal, Herr Kaiser, für die Aufklärung des Irrtums.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, erledigt? – Gut. Gibt es weitere Fragen, Bemerkungen etc.? – Herr Wille, Sie hatten sich die ganze Zeit gemeldet.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich hatte mich gemeldet, das war aber zu dem Thema von vorhin, der Sicherheit von Sulfonylharnstoffen. Es ist sicherlich so, dass die AkdÄ diese Stoffklasse durchaus als nicht ganz unproblematisch sieht. Aber ich denke andererseits auch, die gerade zitierte Metaanalyse und systematische Übersicht ist nicht so ganz dafür geeignet, gute Belege zu liefern. Erstens waren das sowohl randomisierte Studien als auch reine Beobach-

tungsstudien. Das waren Studien, die zumindest zum größten Teil vor längerer Zeit durchgeführt worden sind. In diesen Studien sind andere Zielwerte, die heute nicht mehr als adäquat gelten – ich hatte es vorhin schon erwähnt –, generell als Ziele angesetzt worden. Von daher ist diese Studie als Beleg der kardiovaskulären Schädlichkeit der Substanz gegenüber Placebo vielleicht nicht so ganz adäquat. Zum anderen geht es auch um den Vergleich nicht gegenüber Placebo, sondern in diesem Fall Sitagliptin. – Das nur als kurze Anmerkung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Ich nehme an, Sie haben jetzt Professor Matthaei gereizt.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Unbedingt. – Herr Wille, das ist alles wunderbar, aber es ist die beste Evidenz, die wir haben. Wir werden niemals mehr ein RCT mit Sulfonylharnstoff haben. Keine Ethikkommission wird Ihnen das mehr durchgehen lassen, diese gefährliche Substanzklasse an Menschen mit Typ-2-Diabetes in der Monotherapie zu erproben. Es ist einfach zu gefährlich. Schauen Sie sich die Daten an.

Herr Kaiser, jetzt muss ich auf Ihren Hinweis bezüglich Metformin eingehen. Das ist alles richtig: Metformin wird sicherlich in der richtigen Richtung wirken. Aber bei der Kombinationstherapie in dieser Metaanalyse haben Sie auch Metformin in der SH-Gruppe. Von daher: Wenn Sie SH dabei haben, steigern Sie Ihre Gesamtmortalität um 92 Prozent und die kardiovaskuläre Mortalität um 172 Prozent. Sie haben in beiden Gruppen Metformin. Bitte noch einmal durchlesen, und Sie werden das wahrnehmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser äußert sich momentan nicht. – Frau Schwabe.

Frau Dr. Schwabe: Es läuft doch gerade eine Langzeitstudie Sulfonylharnstoff gegen ein Gliptin. Ist die Ihrer Meinung nach unethisch, oder?

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Es wird im Jahr 2020 wahrscheinlich CAROLINA sein. Aber wir müssen eher entscheiden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich schaue in die Runde, ob noch weitere Fragen gestellt werden. – Herr Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Unabhängig davon, ob wir die Metaanalyse heranziehen können oder nicht, besagt sie: 92 Prozent Erhöhung. Pro Jahr? Ich gehe einmal von den null Todesfällen im Placeboarm aus, die vorhin erwähnt wurden. Selbst wenn ich von einem Todesfall ausgehe, komme ich in zwei Jahren nicht auf diese phantastisch hohen Sterberaten. Es passt nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Matthaei, wollen Sie sich dazu äußern, oder Herr Lang?

Herr Dr. Lang (MSD): Ich glaube, das sind zwei verschiedene Aspekte. Das eine ist die von Herrn Matthaei zitierte Studie, und das andere sind die Todesfälle, wie wir sie im Dossier dargestellt haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich denke, die Frage von Herrn Ermisch ging mehr an Herrn Professor Matthaei.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Es sind Sicherheitssignale aus der Metaanalyse, die wir nach meiner Einschätzung ernst nehmen müssen. Wenn Sie die ganzen Vergleichsstudien Gliptine versus SH anschauen, stellen Sie fest, Sie haben jeweils eine fünf- bis zehnfache Reduktion der Hypoglykämien. Das sollte dieses Gremium bitte einmal wahrnehmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die Botschaft ist angekommen. – Herr Dintios.

Herr Dr. Dintios (vfa): Ich beziehe mich auf die Ausführungen von Frau Schwabe. Sie hatte in ihrem ersten Statement gesagt, dass für die Mortalität die Studien nicht gepowert wurden und dass es für sie überraschend sei, dass überhaupt der Endpunkt so berichtet wird. Umso besser! Stellen Sie sich vor, Sie haben einen Endpunkt, den Sie eventuell sogar unterpowert haben, und der Endpunkt liefert Ihnen belastbare Informationen. Das, was hier als Nachteil zitiert wird, ist sogar ein Vorteil. Denn es wurde gar nicht primär auf diesen Endpunkt gepowert. Und siehe da, er spricht an. Das muss man also genau umgekehrt interpretieren, Frau Schwabe.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das nehmen wir zu Protokoll. – Herr Dr. Andersohn.

Herr Dr. Andersohn (AG Pharmkoepidemiologie): Wir haben zu der Frage Stellung genommen, welche Studien generell in Nutzenbewertungen berücksichtigt werden sollten. Ich wollte das mehr als generelle Frage in Richtung IQWiG stellen. Wir sind der Auffassung, dass zumindest für Substanzen des Bestandsmarktes generell Beobachtungsstudien zu Arzneimitteleffekten berücksichtigt werden sollten. Das heißt neben Studien zu comparative effectiveness, zur vergleichenden Wirksamkeit im Behandlungsalltag, gilt das aus unserer Sicht speziell für Studien zu unerwünschten Arzneimitteleffekten. In den heute diskutierten Nutzenbewertungen wurde der Studieneinschluss auf RCTs beschränkt. Das hat das IQWiG nicht weiter kommentiert. So entnehmen wir dieser Nicht-Diskussion, dass das IQWiG im Prinzip damit einverstanden ist.

Ich würde meine Frage daher gern in Richtung IQWiG stellen bzw. dem heutigen Vertreter hier und offen fragen, wie Sie zu diesem Punkt stehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, wollen Sie das beantworten? Die Frage ist nur, wie weit das ein Thema dieser Anhörung ist oder generell eine Verfahrensfrage ist. Wenn es eine generelle Verfahrensfrage ist, dann gehört sie im Grunde nicht in das heutige Gremium.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht nur 30 Sekunden dazu. Das Gesetz besagt, die Bewertung erfolgt auf Basis des Dossiers; es findet keine eigene Recherche statt. – Das erst einmal dazu. Wenn also der Hersteller für den Nachweis seines Zusatznutzens solche Studien nicht vorlegt, dann werden die von uns auch nicht systematisch recherchiert. Das ist in dem Dreimonatszeitraum auch nicht möglich. Wenn der Hersteller solche Daten vorlegt, müssen sie systematisch erhoben, systematisch recherchiert worden sein, und dann werden wir sie selbst-

verständlich bewerten. Ich würde nicht vom Grundsatz her sagen: Das muss man immer machen, oder: Das darf man nie machen. Vielmehr muss man sich anschauen, welche Qualität diese Daten haben. Nur weil es Bestandsmarkt ist, ist eine Beobachtungsstudie nicht gut. Eine Beobachtungsstudie muss natürlich auch verlässliche Aussagen für die konkrete Fragestellung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liefern und nicht irgendetwas.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Niebling.

Herr Prof. Niebling (AkdÄ): Zum Stichwort Sicherheitssignal wollte ich nur anmerken, dass in der P803 bereits bei der Baseline ein erheblicher Teil der Teilnehmer einen HbA1c-Wert von 7 und darunter hatten. Man würde nach heutigen Empfehlungen der Fachgesellschaften – die NVL wird, wie angemerkt, demnächst wieder online sein –, der DDG und auch internationaler Fachgesellschaften, Patienten unter diesem Zielwert eigentlich nur mit Arzneimitteln bringen wollen, die weder die Gefahr der Hypoglykämien noch die Gefahr der Pankreatitis beinhalten. Da das Stichwort Pankreatitiden heute noch gar nicht gefallen ist, aber ein sehr aktuelles Papier der EMA, *Assessment report for GLP-1 based therapies,* vorliegt, gibt es dazu neue Erkenntnisse.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für diesen Hinweis. Will jemand dazu etwas sagen, fragen, nachfragen? – Herr Löbner, bitte.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Vielen Dank für Ihre Frage. Sie sprechen ein sehr wichtiges Thema an, nämlich dass die europäische Zulassungsbehörde vorletzte Woche ihre Bewertung von GLP-1-basierten Therapien abgeschlossen hat, und zwar in Bezug auf Nebenwirkungen, bezogen auf das Pankreas. Ich glaube, es ist eine Nachricht, die für uns alle sehr beruhigend ist, dass die europäische Zulassungsbehörde die Gesamtheit aller Daten bewertet hat. Sie kommt in ihrer Pressemitteilung zu dem Schluss – ich darf das mehr oder weniger frei übersetzen –: Das Komitee beurteilt zusammenfassend, dass die Gesamtheit der vorliegenden Daten Bedenken bezüglich eines erhöhten Risikos pankreasbezogener unerwünschter Ereignisse nicht bestätigt hat. – Ich glaube, das ist eine Sache, die für die Patienten und auch für dieses Gremien hier sehr viel Sicherheit gibt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für diesen Hinweis. Spontan hat sich Herr Professor Niebling dazu gemeldet.

Herr Prof. Niebling (AkdÄ): Auf Seite 16 heißt es – ich darf das auch frei zitieren –:

> … a significant number of cases have been observed and a causal relationship
> between GLP-1 based therapy treatment and pancreatitis is possible.

Man sieht, man kann aus einem Papier schon verschiedene Dinge lesen.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Es ist eine Möglichkeit, aber in der Gesamtheit der Daten, die beurteilt worden sind, sind diese Bedenken eben ausgeräumt worden. Wir werden selbstverständlich weiterhin im Rahmen der ganz normalen Pharmakovigilanzüberwachung alle Ereignisse mit den Zulassungsbehörden teilen. Das wird auch kontinuierlich in allen aktuellen

Studien getan. Aber im Moment ist die Zulassungsbehörde zu dem Ergebnis gelangt, dass sich die Bedenken in der Gesamtheit der Daten nicht bestätigt haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke noch einmal für den Hinweis, auch für die Reaktionen. Wir werden uns damit beschäftigen müssen. – Dazu Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Als Ergänzung dazu. Es stimmt natürlich, dass im Moment die Bedenken nicht bestätigt sind, aber eine gewisse Unsicherheit besteht weiterhin. Die Vokabel „ausgeräumt“ würde ich nicht unbedingt benutzen. Insofern laufen noch Studien und werden auch Ergebnisse erwartet. Für den Moment hat sich das nicht bestätigt, aber eine gewisse Unsicherheit besteht noch aufgrund des Wirkungsmechanismus.

(Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Genau! Es wird weiter beobachtet!)

Endgültige Ergebnisse sind für 2014 noch zu erwarten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Beide Hinweise gehen in eine ähnliche Richtung, aber doch etwas differenziert. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage zu noch laufenden Studien zu kardiovaskulären Endpunkten. Wann ist damit zu rechnen? Denn ein Kritikpunkt des IQWiG ist gewesen, dass diese Medikamente lange Zeit auf dem Markt sind, aber bislang keine Endpunktstudien vorliegen.

Herr Dr. Lang (MSD): Vielen Dank. – Sie sprechen die Endpunktstudie an. In der Tat ist es so, dass wir unmittelbar nach der Zulassung in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden das Design der Studie festgelegt haben. Nun ist es aber auch so, Endpunktstudien brauchen Zeit. Das beginnt mit der Festlegung des Studiendesigns. Es geht weiter mit der Genehmigung des Protokolls bei Zulassungsbehörden, Ethikkommissionen, Auswahl der Zentren, Einschluss der Patienten, Nachbeobachtungszeit und Einstellen der Endpunkte. In der Tat ist es so, dass wir mit Ergebnissen aus der laufenden Endpunktstudie in 2015 rechnen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Lang. – Frau Dr. Faber.

Frau Dr. Faber: Noch einmal zu den Pankreatitiden und möglicherweise dem Risiko von Pankreaskarzinom. Was mir aufgefallen ist, ist, dass wir hier sehr schnell davon reden: Diese Risiken sind jetzt vom Tisch, sind nicht bestätigt worden. – Mir ist auch nur bekannt, dass sich die FDA davon, wie Frau Müller das eben sagte, nicht ganz verabschiedet hat. Wenn jetzt Herr Matthaei darauf hinweist, wie gefährlich Sulfonylharnstoffe sind, dann ist für mich ein Problem, dass wir mit Sulfonylharnstoffen seit 20, 30, 40 Jahren Therapie betreiben und wir bis zum heutigen Tage offensichtlich nur mit Metaanalysen von sehr fragwürdiger Qualität etwas zum Risiko sagen können, eventuell, wir hier aber für eine Substanzgruppe, die seit 1997 auf dem Markt ist und hier mit Studien antritt, die ein halbes, ein Jahr oder noch länger sind – korrigieren Sie mich –, jedenfalls relativ kurz laufende Studien sind, schon zu einer Sicherheit in Bezug auf die Pankreas kommen wollen. Ich empfinde das als einen sehr großen Widerspruch. Wir sollten bei allen diesen Substanzen, bei alten wie bei neuen, sehr sorgfältig schauen, wie sichere Aussagen wir über die Risiken machen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Nauck, ich habe den Eindruck, Sie wollen sich unmittelbar dazu melden.

Herr Prof. Dr. Nauck: Es ist zu diesem Punkt, ja. Ich will einfach den Stand der Analysen zu diesem Thema kurz zusammenfassen. Es ist so, dass es einmal eine aufsehenerregende Auswertung eines FDA-Nebenwirkungskatalogs gegeben hat. Da kam heraus: zehnfach erhöhtes Risiko. Das hat alle Welt aufschrecken lassen. Man hat diese Analyse sehr kritisiert und herausgefunden, dass sie sehr stark verschiedenen Formen des Bias anheimgefallen ist. Es gibt mehrere publizierte Studien, die alle besagen, das Risiko für Pankreatitis ist ungefähr, relativ betrachtet, 1. Aber wegen der Seltenheit dieser Ereignisse sind die Konfidenzintervalle dieses Schätzwertes leider sehr hoch, gehen bis hinauf zu 2. Das heißt, wenn Sie heute den Stand der Dinge sehen, dann können Sie ein leicht erhöhtes Risiko für Pankreatitis nicht ausschließen, obwohl natürlich der Schätzwert – relatives Risiko 1 – an sich nahelegt, dass es gar nicht erhöht ist. Es wird erst mit sehr viel mehr Daten möglich sein – an die kommt man heute einfach nicht heran –, die Konfidenzintervalle immer weiter zu verkleinern, um das Risiko präziser schätzen zu können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für den Hinweis, die Erläuterung. – Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Jetzt die ganze Gruppe der Gliptine oder auch der Inkretinmimetika freizusprechen, ungefährlich für das Pankreas zu sein, diesen Fehler sollten wir wirklich nicht machen.

Sie haben gerade erwähnt, dass es einige Studien mit Risiko 1 gibt. Es gibt natürlich genauso Observationsstudien mit signifikanten Ergebnissen, wo das Risiko 2 oder 3 ist, wo die Ergebnisse signifikant waren, wo auch das Konfidenzintervall komplett auf 1 lag.

Diese Warnhinweise sollten wir keinesfalls übersehen **–** dies wäre ein wichtiges Anliegen der AkdÄ –, obwohl wir natürlich sehen, dass von der Methodik her, die auch das IQWiG anwendet, diese möglichen Schadeffekte natürlich nicht erfassbar sind. Denn einmal ist gerade für das Pankreaskarzinom die Studiendauer viel zu kurz. Vielleicht sind die Pankreatitiden in den Studien auch nicht systematisch erfasst worden. Sie sind nur über „unerwünschte Ereignisse“ erfasst worden, und da ist die Datensicherheit zumindest unsicherer. Wir bitten darum, dass die Pharmakovigilanzaspekte in die Bewertung eingehen. Wir fordern gar nicht die Auswertung durch das IQWiG. Es ist so, dass die Schadwirkung nicht auftauchen kann, weil die Studiendauer zu kurz und die Ereignisrate dafür zu klein war.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Nauck hat schon erläutert, wie das zu sehen ist. – Herr Dr. Löbner.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Vielleicht eine kurze faktische Berichtigung. Sitagliptin ist nicht seit 1997, sondern seit 2007 auf dem Markt. Das macht einen gewissen zeitlichen Unterschied.

Sie haben natürlich recht, dass es wichtige Ereignisse sind, die wir beobachten müssen. Was ist wichtiger für das, was Ärzte und Patienten interessiert? Sind es die Ergebnisse aus Tierstudien, oder sind es die Ergebnisse aus klinischen, randomisierten Studien, verblindet,

der höchsten Evidenzklasse? Da haben wir erst am Anfang dieses Jahres eine Zusammenfassung aller Daten aus den Sitagliptinstudien vorgelegt – genau das, was Sie, Herr Professor Wille, fordern –, haben 25 Studien mit insgesamt über 14.000 Patienten ausgewertet, etwas über 7.000 davon unter Sitagliptin. Man sieht dort eine absolut vergleichbare Rate an Pankreatitiden in den Gruppen unter Sitagliptin oder Nicht-Sitagliptin. Ich glaube, es sind genau diese Daten aus den randomisierten Studien, die die EMA überzeugt haben, so zu entscheiden und so zu beurteilen, wie sie das jetzt getan hat. Sie hat es nicht allein getan, sondern im Zusammenspiel mit internationalen Experten auf diesem Gebiet.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für den Hinweis. Aber dass wir das beobachten müssen, hat sich auch ergeben. – Frau Schwabe.

Frau Dr. Schwabe: Das Signal, das wir aus den noch nicht sehr langen Studien haben, ist noch nicht signifikant. Wir haben es auch nur aus Datenbanken, retrospektiven Auswertungen. Was an der Sache beunruhigend ist, ist, dass der Mechanismus, der dahintersteckt, so plausibel ist. Sie selber haben versucht zu belegen, dass durch Gliptine das Pankreas vielleicht wieder hyperplastisch werden könnte, die Funktion besser werden könnte, also die glucagon-like-peptide-basierten Therapien die β-Zellen stimulieren. Das ist der Mechanismus, der besonders beunruhigend ist und es plausibler erscheinen lässt, dass tatsächlich ein Wachstum in Gang gesetzt wird, das möglicherweise negativ ist. Wir können nicht erwarten, dass schon nach ein oder zwei Jahren Konsequenzen auftreten, sondern dafür wären längerfristige Studien erforderlich. In diesem Zusammenhang wissen wir, dass zumindest für Saxagliptin schon die ersten Ergebnisse der Langzeitstudie vorliegen. Wir alle hier sind sehr gespannt, ob in Bezug auf das Pankreas irgendwelche Ergebnisse vorliegen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das Thema Langzeitbeobachtung hat Herr Professor Nauck schon angesprochen. Er hat sich auch gerade gemeldet. Deswegen erhält er jetzt das Wort.

Herr Prof. Dr. Nauck: Ich wollte zu der proliferativen Aktivität etwas sagen. Die ursprünglichen Befunde, weil das so einfach ist, wurden mit jungen Nagetieren, Mäusen und Ratten, erhoben, und die ß-Zellen proliferieren unter dem Einfluss solcher Medikamente, dass es beeindruckend ist. Man hat aber inzwischen gelernt, dass, selbst wenn Sie ältere Mäuse oder Ratten demselben Experiment unterwerfen, eigentlich nichts mehr passiert. Auch beim Menschen ist es so: Die ß-Zell-Masse nimmt im Laufe der Jugend, der Adoleszenz, zu, erreicht irgendwo einen fixen Wert, und der bleibt erhalten. Danach geht mehr nicht. Jetzt können Sie das Argument herumdrehen und sagen: Es war einmal eine Hoffnung, die jetzt ein bisschen dahin ist, aber vielleicht kann man es doch vor dem Hintergrund Sicherheitsaspekte sehen; denn ganz selbstverständlich fällt die Mehrzahl der Menschen mit Typ-2-Diabetes in die Altersklasse alte Ratten und alte Mäuse und nicht in die junge Kategorie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Bei dieser Bemerkung habe ich jetzt tief durchgeatmet. Ich will das nicht kommentieren. – Herr Lang und Herr Löbner, Sie hatten sich gemeldet. Ich weiß nicht, ob Sie eine Antwort oder zwei geben wollen.

Herr Dr. Lang (MSD): Ich möchte gern auf Ihre Frage antworten. Natürlich ist es richtig und auch wichtig, dass wir erstens das heute diskutieren. Zweitens nehmen wir die Frage nach Hinweisen in Bezug auf die Bauchspeicheldrüse sehr ernst. Nun gibt es dazu zwei Aspekte, die wir zum Teil schon angesprochen haben. Der eine Aspekt ist, dass, wenn solche Fragen im Raum stehen, man natürlich schauen muss: Was hat man jetzt für Ergebnisse, und wie ist die Datenlage im Moment? Dazu haben wir vor kurzem die Auswertung, die mein Kollege Herr Löbner beschrieben hat, mit 14.000 Patienten vorgelegt.

Ich gebe offen zu: Ich bin kein Experte auf dem Gebiet von Bauchspeicheldrüsenentzündungen und Bauchspeicheldrüsenkrebs. Deshalb bin ich froh, dass sich die europäische Zulassungsbehörde auch in Kommunikation mit internationalen Experten dieses Themas angenommen und dieses Ergebnis vorgelegt hat. Das heißt gleichzeitig für uns aber auch, wir werden es natürlich weiterhin verfolgen, wir werden weiterhin die Berichte aus dem Bereich der Arzneimittelsicherheit sorgfältig analysieren und natürlich auch mit den Zulassungsbehörden und der Öffentlichkeit teilen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Löbner, wollen Sie noch ergänzen? – Es ist erledigt. Herr Ermisch, dann habe ich Sie noch auf der Liste der Fragesteller.

Herr Dr. Ermisch: Wo wir schon um das Thema unerwünschte Ereignisse kreisen, möchte ich gern einen anderen Blickpunkt hineinbringen. Sie zeigen im Dossier in quasi allen Studien recht große Unterschiede, was die schweren Hypoglykämien angeht. Die Unterschiede sind mehr oder weniger samt und sonders, teilweise sogar bis auf die Zahlenebene weg, wenn ich die gesamten schweren unerwünschten Ereignisse ansehe. Da stelle ich mir immer die Frage: Kann es denn der Sinn sein, durch die Therapie ein schweres unerwünschtes Ereignis wegzubekommen und dafür ein anderes einzutauschen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Krobot.

Herr Dr. Dr. Krobot (MSD): Es ist richtig, dass wir unter Sitagliptin durch direkte Beobachtung zeigen konnten, dass die sogenannten schwerwiegenden hypoglykämischen Ereignisse, also schwerwiegend im Sinne von: medizinische Hilfe ist erforderlich, oder der Patient ist schwer bewusstseinsgetrübt oder -gestört, zurückgingen, dass wir also den Zusatznutzen und den Vorteil von Sitagliptin beobachten können, was im Übrigen auch der Kategorie schwerwiegende Nebenwirkungen nach Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung entspricht. Das haben wir direkt nachweisen können.

Die schwerwiegenden Ereignisse insgesamt sind, wie sie sind. Sie müssen auch sehen, dass die schwerwiegenden Ereignisse insgesamt in klinischen Prüfungen eine andere Kategorie sind. Das ist ein kombinierter Endpunkt, wenn Sie so wollen, aus Tod, Krankenhausaufnahme, Karzinom, Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes. Jetzt habe ich vielleicht noch ein oder zwei Begriffe vergessen. Das ist standardisiert definiert und ein anderes Konstrukt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Lang.

Herr Dr. Lang (MSD): Wenn ich an dieser Stelle noch ergänzen darf. Aus Sicht des einzelnen Patienten oder auch aus Sicht des einzelnen Arztes mögen schwerwiegende Hypoglykämien natürlich ein eher seltenes Ereignis sein, bezogen auf die Gesamtheit der Patienten mit Diabetes sicherlich nicht. Auch das haben wir in unserem Dossier entsprechend mit Zahlen unterlegt. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Ich schaue noch einmal in die Runde. Wir haben im Grunde jetzt verschiedene Themen abgegriffen. Für mich stellt sich die Frage: Gibt es sowohl aus Ihrem Kreis der Anzuhörenden wie aus dem Kreis der Nachfragenden zu den Themen Monotherapie, Zweifachtherapie mit Metformin, auch die Kombination Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff, Dreifachtherapie usw. noch weitere Fragen oder Anmerkungen? – Für mich stellt sich die Frage, ob wir allmählich zum Schluss kommen könnten oder ob es noch Bedarf gibt. Herr Lang, es gibt die von Ihnen genannten Themen Patientenzahlen und Jahrestherapiekosten. Ich frage, damit ich die Agenda abarbeite: Soll das noch thematisiert werden? Sie haben dazu schriftlich Stellung genommen. Wenn, würde ich es nach hinten stellen.

Herr Dr. Lang (MSD): Vielen Dank für den Hinweis. Es ist richtig; wir haben die entsprechenden Punkte in unserem Dossier und insbesondere auch in der entsprechenden schriftlichen Stellungnahme erläutert. Es geht zum einen um die Patientenzahlen. Das brauche ich, glaube ich, jetzt nicht in toto zu wiederholen, weil wir das dargelegt haben. Das andere bezieht sich auf die Jahrestherapiekosten. Da ist, glaube ich, für uns der wichtigste Punkt, dass gerade im Hinblick auf Insulin irgendwie Insulin in den Körper kommt und auch Blut für die Blutzuckermessung entsprechend gewonnen werden muss. Ich denke, das brauchen wir nicht weiter zu vertiefen, weil wir es entsprechend im Dossier und auch in der Stellungnahme erläutert haben. – Vielen Dank, Herr Vorsitzender.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich wollte es nur ansprechen. Es gibt keine Agenda, auf der so etwas vorgegeben ist. Nun ist es thematisiert. Sie haben es schriftlich angesprochen, die Botschaften sind auch angekommen, das wird reflektiert. Dann können wir dieses Thema im Grunde abhaken, und wir kämen noch einmal inhaltlich in eine Diskussion. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich wollte an meine Frage erinnern. Ich wollte die durchschnittliche Dosierung von Glimepirid wissen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Michailov, Sie haben etwas gefunden.

Herr Dr. Michailov (MSD): Ja, genau. Ich hatte in der Zwischenzeit nachgeschaut. Bei der Studie war die mittlere Glimepiriddosierung bei 2,3 mg. Das ist die Studie P803. Ich hatte das schon herausgesucht. Ich wollte nur die Diskussion nicht stören. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ist die Frage beantwortet? – Ich schaue noch einmal in die Runde. – Herr Professor Nauck.

Herr Prof. Dr. Nauck: Es geht um die Darstellung eines Zusatznutzens in der Monotherapie mit Sitagliptin. Da wurde vom IQWiG argumentiert, dass die vorgelegten Studien nicht in der

Population von Patienten durchgeführt worden sind, in der die Therapie hinterher durchgeführt werden soll, nämlich Patienten, die Metformin nicht vertragen oder bei denen Kontraindikationen für Metformin bestehen. Die Frage ist für mich: Hat das überhaupt etwas miteinander zu tun? Ich nehme einmal ein Beispiel. Insulin senkt den Blutzucker bei Männern und bei Frauen. Wenn Sie eine Studie bei Männern machen, können Sie die Ergebnisse trotzdem auf Frauen übertragen. Es ist ein sehr robustes Ergebnis, das nur ganz wenig von Randbedingungen abhängt.

Ich denke, so ähnlich würden das die Fachkollegen einschätzen, was die Auswahl von Patienten, die eine Metforminunverträglichkeit oder eine Kontraindikation haben, angeht. Das ist eine Sache, die sich irgendwo im Darm abspielt, hat vielleicht etwas mit dem autonomen Nervensystem und der Sensibilität für bestimmte physiologische Funktionen zu tun, hat aber nichts damit zu tun, ob in dieser Population mit Sulfonylharnstoffen Hypoglykämien ausgelöst werden können – es ist ziemlich gewiss, dass das so ist – und mit einem DPP-4-Hemmer wie Sitagliptin eben nicht. Ich denke einfach, der Befund, DPP-4-Hemmer verursachen ein sehr viel geringeres Hypoglykämienrisiko als Sulfonylharnstoffe, ist sehr robust und hängt nicht so stark von der Wahl der Patientenpopulation ab. Ich wäre bereit, diesen Unterschied auch für eine Population, die vielleicht in diesen Studien nur mit, aber nicht ausschließlich geprüft worden ist, als gegeben hinzunehmen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Nauck. – Frau Dr. Faber.

Frau Dr. Faber: Ist das jetzt Ihre robuste Einschätzung, die Sie so haben, oder ist das durch Studien belegt?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Nauck.

Herr Prof. Dr. Nauck: Was man sagen kann, ist, dass es viele solche Vergleiche gibt. Später im Verlauf dieses Nachmittags werden auch andere DPP-4-Hemmer immer wieder eine Rolle spielen. Es kommt immer das Gleiche heraus, egal welche Patientenpopulation Sie nehmen. Auch ob die gleichzeitig Metformin bekommen oder ob das in Monotherapie angeguckt wird, spielt für diesen Unterschied einfach gar keine Rolle. Wir kennen die Mechanismen. Denn was hat das, was einen metforminintoleranten Patienten ausmacht, damit zu tun, wie entweder Sulfonylharnstoffe oder GLP-1 auf die ß-Zelle des endokrinen Pankreas einwirken, um dort die Insulinsekretion zu steigern? Das hat einfach gar nichts miteinander zu tun. Die Mechanismen überlappen sich nicht. Deswegen gilt sozusagen dieser Unterschied in Bezug auf das Hypoglykämierisiko für – man kann fast sagen: – jeden Menschen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Selbst wenn man die von Ihnen vorgetragene robuste Meinung so akzeptieren würde, so umfasst das doch nicht den gesamten Bereich der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. Hier geht es nicht alleine darum, ob eine Blutzuckersenkung identisch ist, sondern ob das gesamte Präparat insgesamt zu einem Zusatznutzen führt oder nicht. Dazu gehört nicht nur der Angriff auf die ß-Zellen und die Blutzuckersenkung mit oder ohne Hypoglykämien, sondern auch folgende kardiovaskuläre Ereignisse. Sie haben bei Metformin zum Beispiel diesen substanzspezifischen Effekt, von dem man noch nicht genau

weiß: Wie kommt es, obwohl es eine deutlich geringere Blutzuckersenkung gibt, überhaupt dazu, dass es hier offensichtlich einen kardioprotektiven Effekt gibt? Sie haben hier möglicherweise Nebenwirkungen. Es ist vielmehr plausibel, dass Patienten, die unter einem bestimmten Medikament Nebenwirkungen haben, gegebenenfalls auch für andere Nebenwirkungen eher affin sind. Das heißt, Ihre isolierte Betrachtungsweise des Blutzuckers und der Hypoglykämien ist für die Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nicht geeignet.

Es wäre wichtig, diese Daten entsprechend darzulegen, das zu untersuchen: Kann man das wirklich übertragen? Noch einmal: nicht allein auf die Blutzuckersenkung, sondern die Gesamtergebnisse einer Studie inklusive unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, kardiovaskuläre Ereignisse von Patienten, die metforminunverträglich sind oder es nicht sind. Bei Patienten mit Metforminkontraindikation dürfte die Sachlage ziemlich eindeutig sein. Wenn die Kontraindikation zum Beispiel aufgrund von schwerwiegender oder moderater Niereninsuffizienz gegeben ist, würden Sie, glaube ich, nicht sagen, dass die Ergebnisse in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse in jedem Fall übertragbar sind von denen, die keine schwerwiegende Niereninsuffizienz haben, versus denen, die schwerwiegende Niereninsuffizienz haben. Ähnliches kann man sich auch in einem anderen Kollektiv vorstellen. Ich denke, es wäre wichtig, hier Daten vorzulegen und nicht isoliert den pathophysiologischen Mechanismus für die Blutzuckersenkung zu betrachten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wollen sie sich noch einmal dazu äußern?

Herr Prof. Dr. Nauck: Die Unverträglichkeit von Metformin bezieht sich auf Symptome des Gastrointestinaltrakts, also Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe, Diarrhö. Ausgerechnet in diesem Punkt sind die DPP-4-Hemmer und namentlich Sitagliptin völlig unbedenklich. Es behauptet niemand, es hat nie jemand gefunden, dass solche Nebenwirkungen unter einer Sitagliptintherapie bevorzugt auftreten können. Insofern, denke ich, zumindest was meine Vorstellung von der Metforminunverträglichkeit angeht, gibt es da keine Überlappungen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Löbner.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Ich möchte generell darauf verweisen, was wir in der Monotherapie zeigen können oder nicht zeigen können. Wenn man einen Patienten vor sich hat, den man behandeln möchte, und weiß, wenn man bestimmte Studien mit dazunimmt, kann man zeigen, dass auch hier ein Mortalitätsvorteil existiert, der bereits in einer anderen Indikation gezeigt wurde, dann kann man sich sicher überlegen: Ja, es gibt vielleicht bestimmte Gründe oder keine Gründe, diese Studien zu bewerten oder nicht zu bewerten. – Aber ich möchte Sie hier alle fragen: Kann man es sich wirklich leisten, für die Patienten in Deutschland die Evidenz, die man aus der Zusammenfassung der Studien bekommen könnte, so wie wir sie im Dossier vorgelegt haben, einfach zu vernachlässigen? Würde nicht ein Arzt, der einen Patienten behandelt, trotzdem auf diese Evidenz zurückgreifen wollen, um seine Entscheidung hier im Jetzt und Heute zu treffen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Löbner, Ihre Frage insinuiert im Grunde eine Antwort. Der Unterausschuss wird eine objektive Antwort dazu geben, aber nach Beratung und nicht hier spontan. Wir werden uns da Gedanken machen. – Herr Professor Müller-Wieland hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Wir bewegen uns jetzt in einem großen Graubereich. Die Frage ist nicht grundsätzlich zu klären: Ab wann und wie und in welcher Form sind Analogieschlüsse in der Medizin möglich? Da unterscheiden wir uns natürlich auch von der strikten epidemiologischen und studienmäßigen Datenerfassung zu dem, was Herr Dr. Löbner und Herr Professor Nauck gerade erwähnten, was wir in der tagtäglichen Praxis machen. Insofern ist die Evidenz, von der wir hier immer so groß reden, auch mehr als nur die Studienevidenz. Zum Glück lernen wir in Studien noch viel mehr, wie der Körper funktioniert, wie Insulin freigesetzt wird, wie Medikamente wirken. Wenn ein Auto einen Motor hat, gehen wir davon aus, dass das Auto fahren kann und eventuell einen Unfall hat, selbst wenn es dafür größere Analysen auf der epidemiologischen Datenlage eventuell nicht gibt oder doch gibt.

Gehen wir zu dem zurück, was im Moment hier entschieden werden muss. Erstens steht nicht zur Entscheidung an, ob es hier eine Zulassung für ein Medikament gibt. Zweitens steht nicht zur Entscheidung an, ob ein Medikament gefährlich oder nicht gefährlich ist. Vielmehr müssen Sie eine Güterabwägung zwischen Wirkung, Nebenwirkung und dem Zusatznutzen machen. Wenn ein Medikament vom Wirkmechanismus her keine Hypoglykämien machen kann, dann ist es ein hypoglykämiesicheres Medikament. Dann würden wir zumindest in der Pharmakologie davon ausgehen, dass eine Substanzgruppe hypoglykämiesicher ist. Für Metformin gibt es im Moment in den größeren Studien immer nur die einzelne Substanz Metformin, nicht als Gruppe.

Der zweite Punkt ist, wenn Ergebnisse gefunden und in den Analysen entsprechend bewertet werden, gehen wir davon aus, dass diese Analysen und diese klinischen Studien ein Proof of Principle sind. Es herrscht, glaube ich, Einigkeit in den meisten Teilen der wissenschaftlichen Fachgesellschaft, dass wir im klinischen Alltag, wie Herr Professor Nauck das beschrieben hat, davon ausgehen können, dass die Patienten, die möglichst beispielhaft sind, aber nicht alle in die Studien hineinpassen, durchaus von einem ähnlichen Effekt profitieren, abgesehen davon, dass Metforminunverträglichkeit, auch wenn man das auf Papier so gerne liest, ein völlig subjektives Erlebnis ist, das die Patienten beschreiben. Eine klinische Studie ist überhaupt nicht durchführbar. Die Frage in der Nutzenbewertung und auch in der Gesamtbeurteilung ist natürlich auch ein bisschen, wie eng man an die einzelnen Evidenzen geht – denn dann wird Medizin von der epidemiologischen Evidenz her sehr schmalspurig – oder ob man bei einem grundsätzlichen Mechanismus wie sonst auch im Leben einen gewissen vernünftigen – auch molekularbiologisch, klinisch, pharmakologisch – Analogieschluss zulässt. Davon gehen wir zumindest aus, auch in der Evidence based Medicine.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Müller-Wieland. Sie haben in vielen Dingen recht. Nur gebe ich einfach zu bedenken: Was Herr Kaiser angesprochen hat, sind im Grunde verschiedene Ebenen der Beurteilung. Sie haben die Kaskaden angesprochen. Wir müssen natürlich darauf achten, dass es am Ende nicht nur pharmakologisch trägt und, und, und, sondern auch noch rechtlich belastbar ist und bis zur höchstrichterlichen Rechtsprechung standhält. Insofern sind die Stufen an dieser Ecke noch ein Stückchen weitergehend. Dafür braucht man schon entsprechende Expertise. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur zu dem Punkt: Kann man überhaupt eine Studie zur Metforminunverträglichkeit abfassen? Nichts anderes wird in den Kombinationsstudien gemacht, um vorher überhaupt auf eine Titration von mindestens 1.500 mg Metformin zu kommen, um sagen zu

können: Diese Patienten sind für eine solche Therapie geeignet. Das heißt, die inversen Patienten wären eben nicht geeignet. Das wird in den Zulassungsstudien tagtäglich durchgeführt. Man muss es für die Bewertung nur machen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Matthaei.

Herr Prof. Dr. Matthaei (DDG): Die wissenschaftliche Fachgesellschaft DDG wäre sehr dankbar, wenn sich der Unterausschuss Gedanken über die Patienten macht, die zurzeit auf eine Monotherapie mit Gliptinen eingestellt sind. Ich vermute, bei insgesamt 800.000 Benutzern ist es sicherlich eine sechsstellige Zahl. Auf was für eine Substanz sollen wir sie einstellen? Würden Sie vorschlagen, auf Sulfonylharnstoffe? Wir haben eine sichere Therapie ohne Hypoglykämien, ohne Gewichtszunahme, wir brauchen keine Blutzuckermessung; sie sind alle sehr zufrieden. Ich bitte das zu berücksichtigen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Matthaei. Sie können sicher sein, dass alle Aspekte, die Sie genannt haben, gerade auch die letztgenannten Punkte, wirklich reflektiert werden. Wir machen uns wirklich Gedanken. Wir urteilen nicht einfach nur am grünen Tisch, sondern genau das Thema der richtigen Versorgung der Patienten in Deutschland bewegt uns schon tief. Da können Sie absolut sicher sein.

Ich weiß nicht, ob wir im ersten Anhörungsteil allmählich zum Schluss kommen könnten. Ich sehe, Herr Runge lechzt schon danach, dass er drankommt. Sie kommen noch längst nicht dran, Herr Runge. Das dauert heute noch. – Herr Professor Niebling.

Herr Prof. Niebling (AkdÄ): Ich bin auch Hausarzt. Ich kann die Bedenken und Forderungen gut verstehen. Man muss auch die Patienten in die Entscheidung einbeziehen, eine lebenslange und möglicherweise lebensverändernde Therapie zu beginnen. Da bin ich als verordnender Arzt einfach verpflichtet, die Sicherheitslage zu betrachten. Natürlich werde ich Nutzen und Schaden abwägen. Zu dieser Substanz muss man eben sagen: Es gibt noch keine Langzeitdaten zur Sicherheit, und es gibt keine Langzeitdaten zu patientenrelevanten Endpunkten. Das muss man den Patienten bei der Verordnung und bei der Abwägung: Was verordne ich, was empfehle ich?, genauso mitteilen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das ist richtig. Auf der anderen Seite sind wir wieder bei der Betrachtung des schnellen Nutzens. Das sind verschiedene Dinge, die in einen Topf kommen müssen. – Frau Faber.

Frau Dr. Faber: Ich möchte gerade das Letztgesagte ausdrücklich unterstützen. Aus Patientensicht reicht uns auch die Aussage, die zuvor kam: Es ist eine Substanz, die aus pharmakologischen Gründen keine Hypoglykämien machen kann. Wenn sich das langfristig in einer sicheren Therapie umsetzen ließe, wäre das ohne Zweifel für die Patienten von sehr großem Nutzen. Aber das geht nicht ohne entsprechende Studien und ohne entsprechende Bearbeitung der Sicherheitslage. Wir haben auch nichts davon, wenn in der aktuellen Fachinformation von Sitagliptin steht – wir hatten das schon –:

> Für Patienten ab 75 Jahren stehen begrenzte Sicherheitsdaten zur Verfügung und Vorsicht ist geboten.

Das betrifft Patienten ab 75. Aber wir brauchen solche Studien, wo auch Frauen unter allen Aspekten mit untersucht werden und wo in den Fachinformationen solche Aussagen wirklich eine absolute Ausnahme bleiben. Deshalb sind die pharmakologischen Hypothesen sehr wichtige Hypothesen, aber wir brauchen dafür die Daten. Insofern möchte ich Herrn Niebling sehr unterstützen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Lang.

Herr Dr. Lang (MSD): Ich möchte versuchen, die beiden Aspekte kurz zusammenzufassen. Dazu gibt es zwei Punkte. Zum einen haben wir bereits heute in unserem Dossier und in der Stellungnahme den Zusatznutzen von Sitagliptin in allen SGB-V-relevanten Punkten, beginnend mit Mortalität, Morbidität, dargestellt. Das andere ist, dass wir natürlich weiterhin und fortlaufend Daten gewinnen werden, zum Beispiel auch in der noch laufenden Endpunktstudie, bei der Patienten im Mittel über vier bis fünf Jahre nachbeobachtet werden. Ich glaube, das ist auch etwas, was weitere Erkenntnisse und Evidenz beisteuern wird. Deshalb, denke ich, ist es wichtig, dass wir diese beiden Aspekte: Was haben wir jetzt schon, was tun wir parallel?, zusammenführen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Lang, schönen Dank. – Ich schaue jetzt noch einmal in die Runde und frage, ob man zum Abschluss kommen kann. Wir haben viele Dinge thematisiert, im Grunde aber noch nicht die Dreifachtherapie und das Thema Insulin. Ich weiß nicht, ob das noch ein Thema sein soll. – Kein Thema. Wollen Sie es ansprechen? Mir liegt daran, dass kein Aspekt, der von Ihnen angesprochen werden sollte oder noch werden soll, in Vergessenheit gerät. – Frau Dr. Nahnhauer.

Frau Dr. Nahnhauer: Bei der Diskussion um die Kontraindikation haben Sie mich abgehängt. In der Monotherapie ist das doch die Voraussetzung dafür, dass Sie sie überhaupt einsetzen. Das steht in Ihrer Zulassung. Wie treffen Sie denn eine zulassungskonforme Therapieentscheidung? Es steht drin: Monotherapie, wenn Bewegung und Diät nicht reichen und Metformin unverträglich oder kontraindiziert ist. Die Diskussion, die sich da entsponnen hat, hat sich mir nicht erschlossen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, dass die Ableitung genau eine andere war. Die war von einer anderen Kombination auf die Monotherapie; so habe ich das jedenfalls verstanden.

(Frau Dr. Nahnhauer: Das kann man machen, aber – –)

– Frau Nahnhauer, es ist eine andere Frage, wie Sie es bewerten. Es ist richtig, Dinge und Aspekte anzusprechen, die man für wichtig hält. – Herr Lang dazu.

Herr Dr. Lang (MSD): Nicht direkt dazu – Sie haben das alles schon zusammengefasst –, sondern zu Ihrer Frage, ob zur Indikation Insulin Add-on noch weitere Ausführungen von uns kommen. Ich denke, auch diesen Bereich haben wir sowohl im Dossier als auch in der schriftlichen Stellungnahme entsprechend umfassend erläutert, sodass ich von unserer Seite keine weiteren Ergänzungen über das hinaus, was wir umfangreich dargestellt haben, hätte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Dann schaue ich ein abschließendes Mal in die Runde. – Frau Dr. Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Zurück zu Ihrer Frage, Frau Nahnhauer. Das ist letztendlich die Tatsache, dass wir alle die Studien in der Monotherapie so durchführen, wie wir sie durchführen, und die EMA in der Monotherapie die Substanzen, die versus Metformin ja nicht harte Endpunkte zur Zeit der Zulassung gezeigt haben, immer in der zweiten Stufe, in der second line, zurücksetzt. Die EMA sagt eindeutig – zumindest in unseren Bewertungen hat sie dazu Stellung genommen –: Wir wissen, dass die Studien nicht an Patienten durchgeführt wurden, die metforminunverträglich oder -intolerant sind. Die EMA sagt aber explizit, dass diese Daten übertragbar sind. Mehr Evidenz gibt es zu diesem Zeitpunkt nicht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Nahnhauer, Sie nehmen es zur Kenntnis?

Frau Dr. Nahnhauer: Ich nehme es erstaunt zur Kenntnis.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Auch das schreiben wir in das Protokoll. – Von mir aus würde ich zum Ende dieses Anhörungsteils kommen und diesen Part schließen. Ich gebe Ihnen gern die Gelegenheit, ein Resümee aus Ihrer Sicht zu ziehen. Von mir kommt kein Resümee, weil es vorschnell wäre. Wir haben noch andere Anhörungsteile und entsprechende Beratungen.

Herr Dr. Lang (MSD): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Ich gehe davon aus, dass wir die Fixkombination Sitagliptin und Metformin jetzt noch kurz diskutieren. Ansonsten hätte ich nur eine abschließende Bemerkung dazu. – Dann fasse ich für uns kurz zusammen.

Wir hatten heute schon im Eingangsstatement drei Punkte genannt, die uns besonders wichtig sind. Ich glaube, die haben wir auch in den verschiedenen Facetten diskutiert, nämlich dass wir insbesondere für die Fixkombination die entsprechenden Analysen vorgelegt haben, um die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien der freien Kombination darzulegen. In der Summe ergeben die aus unserer Perspektive einen erheblichen Zusatznutzen. Wir haben auch unsere Studien gemäß den Vorgaben zusammengefasst und können im Anwendungsgebiet in Kombination mit Metformin durch die Zusammenführung der Ergebnisse eine bessere Ergebnissicherheit und dadurch auch bessere Rückschlüsse erlauben. Es ergibt sich in diesem Anwendungsgebiet aus unserer Sicht ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen. Über die Effekte im Bereich der Monotherapie hatten wir diskutiert. Deshalb darf ich mich an dieser Stelle für die Aufmerksamkeit sehr bedanken.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Lang. Ich bin davon ausgegangen, dass wir insgesamt alles, was in diesen Themenbereich fällt – es ist ein relativ komplexes Thema –, abarbeiten. Darunter fällt auch die Fixkombination. Wir sind im Grunde quer durch die Gebiete gegangen.

Herr Dr. Lang (MSD): Ich blicke auch auf meine Kollegen. – Ich glaube, es besteht Übereinstimmung, dass die Punkte, die uns heute besonders wichtig waren – das waren die drei, die ich genannt hatte –, entsprechend diskutiert worden sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dann schließe ich an dieser Stelle den ersten Teil. Die Anhörung ist nicht beendet. Sie können sich auch nachher noch melden. Wir machen etwa 10 Minuten Pause.

(Kurze Unterbrechung)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren, wir setzen die Anhörung fort, wie angekündigt mit dem Thema:

Vildagliptin

Ich werde gleich der Firma Novartis das Wort erteilen.

Ich will nur zur Teilnehmerzahl sagen: Es hat sich etwas ausgedünnt, die Reihen haben sich gelichtet. Ich habe gesehen, dass Herr Dr. Andersohn schon gegangen ist, des Weiteren Herr Professor Nauck. Ansonsten habe ich den Eindruck, dass die ursprünglich Anwesenden weiterhin vertreten sind.

Stellung genommen haben im schriftlichen Verfahren das Unternehmen Novartis selbst, dann die AkdÄ, die DDG, die Arbeitsgemeinschaft Pharmakoepidemiologie – Herr Dr. Andersohn ist nicht mehr da –, die Forschergruppe Diabetes in München mit Herr Professor Dr. Schnell, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD Sharp & Dohme, UCB Pharma, Lilly Deutschland, Herr Professor Galle, Dr. Aberle, Herr Professor Blüher, Dr. Defér, Dr. Schwarz, Dr. Merger, Dr. Manfras, Dr. Ohde, der Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, vfa.

Ich will keine weitere Einleitung machen, sondern erteile Ihnen das Wort. Ich weiß nicht, wer von Ihnen anfängt. – Bitte.

Herr Dr. Kress (Novartis Pharma): Sehr geehrter Herr Vöcking! Sehr geehrte Damen und Herren! Noch einmal vielen Dank für die Einladung zu dieser heutigen mündlichen Anhörung. Auch ich möchte gern meine Kollegin und die Kollegen kurz vorstellen. Zu meiner Rechten sitzen Frau Karin Eichele und Herr Markus Dworak; sie sind für die Medizin zuständig. Zu meiner linken Seite sehen Sie Herrn Timo Wasmuth, zuständig für die gesundheitsökonomischen Themen. Ich selbst, Andreas Kress, bin Mediziner und leite den Bereich Market Access bei Novartis.

Wir haben die Bewertung unserer Nutzendossiers durch das IQWiG mit Interesse zur Kenntnis genommen, können allerdings der Argumentation des IQWiG nicht folgen, nach der sowohl der Monosubstanz Vildagliptin als auch der Kombination von Vildagliptin und Metformin in den fünf bzw. acht definierten Patientengruppen kein Zusatznutzen zuerkannt wurde. Wir sehen vielmehr die vorliegenden Daten als klaren Nachweis für einen Zusatznutzen, und zwar für Vildagliptin und für Vildagliptin plus Metformin, wie wir das auch in unserem Dossier dargestellt haben.

In der vorliegenden schriftlichen Stellungnahme haben wir unsere Standpunkte umfassend dargelegt und unsere Perspektive mit weiteren Informationen und mit zusätzlichen Daten unterlegt, die wir noch eingereicht haben.

In der heutigen mündlichen Anhörung möchten wir uns wegen der begrenzten Zeit auf die Gruppe Vildagliptin in Kombination mit Metformin fokussieren, und hier insbesondere auf die zentrale Zulassungsstudie 2308, in der 3.000 Patienten eingeschlossen wurden, die über einen Zeitraum von zwei Jahren beobachtet wurden, da aus unserer Sicht hier der wesentliche Kern des Dissenses zwischen der Einschätzung des IQWiG und unserer Einschätzung liegt. Neben den inhaltlichen Punkten, auf die wir gleich noch eingehen möchten, stellt das IQWiG aus formalen Gründen fest, dass die Initialdosis von 2 mg der zweckmäßigen Ver-

gleichstherapie Glimepirid und die Titrationsschritte von 2 mg alle vier Wochen nicht der geltenden Zulassung von Glimepirid entsprächen. Wir sind der Meinung, dass sowohl die Startdosis als auch die Titrationsschritte, wie sie in unserer Zulassungsstudie angewendet wurden, der Fachinformation und somit auch der Zulassung von Glimepirid entsprechen. Dies bestätigt auch das BfArM in einem Schreiben vom 5. Juli 2013. Dieses Schreiben haben wir unserer schriftlichen Stellungnahme beigelegt.

In diesem Schreiben führt das BfArM aus, dass für Patienten, die unzureichend auf Metformin eingestellt sind, keine konkrete Anfangsdosis festgelegt ist und dass für diese Gruppe auch keine konkreten Titrationsschritte festgelegt sind. Es wird lediglich empfohlen, mit niedriger Dosis zu beginnen. Ich denke, es besteht Einigkeit, dass sowohl die Startdosis als auch die Titrationsschritte von Glimepirid, so wie in der gegenständlichen Zulassungsstudie verwendet, der aktuellen Zulassung dieses Sulfonylharnstoffs entsprechen.

Neben diesem formalen Aspekt fragt das IQWiG aber auch, inwieweit das Ergebnis der signifikant geringeren Anzahl an Hypoglykämien in der Vildagliptingruppe durch die in der Studie gewählte Anwendung von Glimepirid beeinflusst wurde. Auf diese Fragen wird nun mein Kollege Markus Dworak eingehen.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Das IQWiG kommentiert in seinem Bericht, dass der in der Zulassungsstudie gewählte Einsatz von Glimepirid zu straff gewählt sei, wodurch das Auftreten von Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen möglicherweise begünstigt wurde. Hierzu möchten wir in drei Punkten Stellung nehmen, die zeigen, dass die höhere Hypoglykämierate unter Glimepirid unabhängig vom gewählten Studiendesign und Dosierungsschema ist. Diese drei Punkte sind: erstens die Glimepirid-Startdosis in der Zulassungsstudie, zweitens die Titration mit 2 mg und die dazugehörigen Blutzuckerrichtwerte, drittens die Vergleichbarkeit der gewählten Therapieregime.

Punkt eins. Im IQWiG-Bericht wurde angemerkt, dass die Startdosis von 2 mg Glimepirid zu hoch gewählt sei. Dies ist unzutreffend. Vielmehr war die Wahl der Glimepirid-Anfangsdosierung für die eingeschlossenen Patienten adäquat, da in die Studie nur Patienten eingeschlossen wurden, die mit einer maximal verträglichen Metformindosierung weiterhin glykämisch unzureichend eingestellt waren und sich zusätzlich in einem fortgeschrittenen Diabetesstadium befanden. Die durchschnittliche Diabetesdauer der Patienten betrug dabei sechs Jahre. Eine antidiabetische Vortherapie oder eine längere Diabeteserkrankungsdauer reduzieren die Wahrscheinlichkeit, dass die Patienten auf Glimepirid ansprechen. Dadurch ist bei diesen Patienten eine Initiierungstherapie mit 2 mg Glimepirid durchaus möglich. Weiterhin konnten wir zeigen, dass auch Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren wie höherem Alter, niedrigem Körpergewicht und niedrigem HbA1c-Wert kein höheres Risiko bezüglich Hypoglykämien haben. Die Unterschiede zugunsten Vildagliptin sind bei den Patienten mit und ohne die genannten Risikofaktoren im Ausmaß vergleichbar und allesamt signifikant. Die relativen Risiken dazu haben wir in der Stellungnahme beigefügt.

Es ist also festzuhalten, dass die Startdosis von 2 mg Glimepirid für die dargestellten Patientenpopulationen geeignet ist.

Punkt zwei. Im IQWiG-Bericht wurde angemerkt, dass die Titration mit 2 mg in Verbindung mit den vorgegebenen Blutzuckerrichtwerten straffer als empfohlen durchgeführt worden sei.

Dieser Behauptung treten wir entgegen. Vielmehr gilt, dass die Titrationsintervalle und die vorgegebenen Blutzuckerrichtwerte in der Zulassungsstudie adäquat gewählt wurden. Denn der vorgegebene Blutzuckerrichtwert von 112 mg/dl Nüchternplasmoglukose liegt im mittleren Bereich des von den nationalen Diabetesleitlinien, der AkdÄ, DDG und NVL, empfohlenen Zielwertkorridors von 100 mg/dl bis 125 mg/dl. Weiterhin lag die Titrationsentscheidung beim Prüfarzt, und eine Titration war nur dann vorzunehmen, wenn nicht das Risiko einer Hypoglykämie bestand. Tatsächlich lagen die Werte der Patienten direkt vor der Titrationsentscheidung im Glimepiridarm im Mittel bei 149 mg/dl Nüchternplasmaglukose und damit eindeutig über der im IQWiG-Bericht kritisierten Schwelle von 112 mg/dl. Das heißt, wir hatten im wirklichen Studiendesign die Titrationsentscheidung beim Prüfarzt bei 149 mg/dl und nicht bei 112 mg/dl, also dem kritisierten Wert. Es wurde also sehr konventionell titriert.

Die Tatsache, dass im Durchschnitt 58 Tage zwischen einer Titration und dem Auftreten einer Hypoglykämie vergingen, lässt keinen unmittelbaren Zusammenhang erkennen.

Zusammenfassend kann auf Basis der verfügbaren Daten gerade nicht davon ausgegangen werden, dass das gewählte Titrationsschema zu straff gewählt wurde und Hypoglykämien provoziert haben könnte.

In meinem dritten Punkt möchte ich auf die Frage eingehen, inwieweit die in der Zulassungsstudie gewählte Glimepiridtitration gegenüber einer fixen Dosierung mit Vildagliptin einen fairen Vergleich bezüglich der Hypoglykämien und unerwünschten Ereignisse ermöglicht. Unsere Daten zeigen, dass die signifikanten Unterschiede in den Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen zugunsten von Vildagliptin wirkstoffspezifisch sind und nicht auf die gewählten Titrationsregime zurückgeführt werden können. Dies zeigen im Wesentlichen folgende Punkte. Der Unterschied in den HbA1c-Kurven lag im ersten Studienjahr im Mittel unter 0,2 und im zweiten Studienjahr unter 0,1 Prozent und ist nicht von klinischer Relevanz. Aber auch wenn man durch eine HbA1c-Adjustierung, was wir getan haben, die HbA1c-Unterschiede vollständig ausschließt, treten unter Vildagliptin 92 Prozent und damit signifikant weniger Hypoglykämien und signifikant weniger unerwünschte Ereignisse auf als unter Glimepirid. Das Hazard Ratio liegt hier bei 0,08.

Diese Ergebnisse sind Teil einer neuen Analyse, die wir auch dabeihaben und gerne diskutieren können. Sogar die Frage, wie die Ergebnisse ausgesehen hätten, wenn neben Vildagliptin auch Glimepirid als fixe Dosierung eingesetzt worden wäre, können wir auf Basis von 700 Patienten beantworten, bei denen die Startdosierung im Studienverlauf nicht weiter hochtitriert wurde. Es traten signifikant weniger Hypoglykämien und unerwünschte Ereignisse unter Vildagliptin im Vergleich zu einer konstanten 2-mg-Dosierung Glimepirid auf. Hierbei lag das Hazard Ratio bei 0,05, das heißt 95 Prozent weniger Hypoglykämien unter Vildagliptin.

So viel zu den inhaltlichen Punkten. Ich gebe an Herrn Kress weiter, der das zusammenfassend darstellen kann.

Herr Dr. Kress (Novartis Pharma): Zusammenfassend kann man sagen, dass die vorgelegte Analyse und die Argumente unserer Meinung nach zeigen, dass die Verwendung von Glimepirid in der Zulassungsstudie der gültigen Fachinformation der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen und dass die Zulassungsstudie darüber hinaus geeignet ist, die

Vorteile von Vildagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid in Kombination mit Metformin zu zeigen. Daher sehen wir einen patientenrelevanten beträchtlichen Zusatznutzen für Vildagliptin aufgrund der Ergebnisse in den Endpunkten Hypoglykämien sowie Hypoglykämien höheren Schweregrades, Körpergewicht und unerwünschte Ereignisse.

Erlauben Sie mir noch einen letzten Satz. Das IQWiG fordert auf Seite 5 des Bewertungsberichts für Vildagliptin plus Metformin, dass die Patientenpopulation der Zulassungsstudie für die Bewertung der Fixkombination von Vildagliptin und Metformin auf Patienten mit einer Metformindosis von mindestens 1.700 mg zu beschränken ist, weil das der Zulassung entspricht. Dem sind wir in unserer schriftlichen Stellungnahme nachgekommen. In Tabelle 7 sind die entsprechenden Ergebnisse dargestellt. Diese belegen ebenfalls den Zusatznutzen für die fixe Kombination aus Vildagliptin plus Metformin gegenüber Glimepirid plus Metformin. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Können Sie die Analyse, die Sie ansprechen und die Sie wohl dabeihaben, zur Verfügung stellen, das heißt dem Haus geben? Oder wollen Sie das nur diskutieren?

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Natürlich können wir Ihnen die Daten zur Verfügung stellen. Wir werden Ihnen die in schriftlicher Form schnellstmöglich nachliefern. Ich denke, das ist in den nächsten ein bis zwei Tagen möglich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Bevor wir in die Diskussion einsteigen, stelle ich für das Protokoll fest, dass nach meiner Sicht auch Herr Professor Matthaei mittlerweile nicht mehr da ist. Es fehlen also drei Personen.

Wir können jetzt in die Diskussion einsteigen. Das IQWiG ist mehrmals angesprochen worden. Mich würde interessieren, Herr Kaiser, wie Ihre Positionierung ist, insbesondere zu dem Thema Startdosis und 2 mg und Ihre Kritik daran, und gleichzeitig zu dem Hinweis auf das Schreiben des BfArM, dass die zulassungskonforme Anwendung gewährleistet ist. Ich würde Sie bitten, dazu Stellung zu nehmen.

Herr Dr. Kaiser: Ich nehme dazu gerne Stellung. Wenn man sich die Fachinformation anschaut, besteht das Problem, dass man das eine oder das andere daraus lesen kann. Insofern ist es eine neue Information, die vom BfArM gekommen ist. Denn die Dosierung, die für 1 mg beschrieben worden ist, ist in der Fachinformation nicht auf die Monotherapie festgelegt worden, sondern sie ist eine Dosierung, die für Glimepirid als solches angegeben wird. Sie steht also nicht nur in der Monotherapie, sondern für Glimepirid.

Jetzt hat das BfArM als zuständige Zulassungsbehörde die Interpretation der Fachinformation dahin gehend vorgenommen, dass es sagt, auch die 2 mg Startdosis, die dort verwendet wurden, entsprachen der Zulassung. Wir haben übrigens in dem Bericht aufgrund der unklaren Formulierung in der Fachinformation ganz bewusst nicht geschrieben, das sei nicht zulassungskonform, sondern: anders als in der Fachinformation empfohlen. Das können Sie als Semantik empfinden; es ist aber keine Semantik.

Was Sie sagen, ist kein formales Argument. Sie haben eben gesagt, das IQWiG hätte das formal gesagt. Es geht hier nicht um formale Dinge, sondern es geht um ganz relevante in-

haltliche Dinge. Wenn Sie die BfArM-Stellungnahme weiterlesen, dann finden Sie dort: Welche konkrete Dosis, 1 mg oder 2 mg, bei den individuellen Patienten gewählt wird, wird der behandelnde Arzt zusammen mit dem Patienten entscheiden. – Das ist in Ihrer Studie nicht gemacht worden. Dort wurde zwanghaft jeder Patient unabhängig vom HbA1c-Wert und unabhängig vom daraus resultierenden Hypoglykämierisiko direkt auf 2 mg eingestellt. Wenn Sie in Ihrer Studie vorgesehen hätten, dass man mit 1 mg oder 2 mg, abhängig davon, wie das Risiko von den Ärzten eingeschätzt wird, starten könnte, hätten Sie eine andere inhaltliche Sachlage. Sie haben also ein inhaltliches Problem beim Start.

Gleiches gilt für die Titration. Dass den Patienten, wenn sie von 2 mg nur auf 4 mg titriert werden können, eventuell eine weitere Dosistitration auf 3 mg vorenthalten wird, weil der Arzt das Hypoglykämierisiko beim Sprung von 2 mg auf 4 mg als zu hoch einschätzt, ist ein Problem dieser Studie. Das heißt, Sie haben ein Interpretationsproblem dahin gehend, dass Sie nicht wissen, ob Sie überhaupt eine Nichtunterlegenheit Ihrer Therapie nachweisen können. Sie haben nämlich die Möglichkeiten der Sulfonylharnstofftherapie hier gar nicht vollständig ausgeschöpft. Noch einmal daran denkend, was eben im Zusammenhang mit den Sulfonylharnstoffen diskutiert worden ist, wäre ich sehr verwundert, wenn eine der hier vertretenen Fachgesellschaften sagen würde: Es ist in Ordnung, dass man bei jedem Patienten zwingend mit 2 mg startet und bei jedem Patienten, wenn man titriert, auf 4 mg geht. So kritisch, wie die Sulfonylharnstoffe eben diskutiert worden sind, würde ich erwarten, dass die Fachgesellschaften – DDG, die AkdÄ nehme ich als Fachgesellschaft mit hinein, die DEGAM – sagen würden: Eigentlich würde man mit den Sulfonylharnstoffen individuell ein wenig vorsichtiger umgehen und nicht zwingend einen doppelten Titrationsschritt machen, sondern einen einfachen Titrationsschritt zumindest ermöglichen. Vielleicht können – nur als Anregung – die Fachexperten etwas dazu sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich greife das auf. Bevor jemand von Novartis antwortet, würde ich gern Herrn Professor Müller-Wieland fragen, wie er das sieht.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Selbstverständlich kann ich Ihrer Argumentation folgen, auch die wissenschaftliche Fachgesellschaft, Ihnen und natürlich auch dem Studiendesign. Ich glaube, wir sind einfach an dem Thema: Ist es so, dass das Studiendesign zu 100 Prozent das widerspiegeln soll, was in der klinischen Praxis der eine so und der andere so macht, oder ist es so, dass die Fragestellung ist, ob diese Therapie hypoglykämiesicherer ist als eine mit Sulfonylharnstoff? Dieses Studiendesign zeigt durchaus eine Evidenz, die wiederum in der Gesamtbeurteilung zu berücksichtigen ist. Selbstverständlich wird der eine oder andere mit 1 mg einsteigen, mit 3 mg einsteigen, die Dosierungen vielleicht etwas anders machen. Aber wie Sie schon festgestellt haben, ist das dem behandelnden Arzt relativ frei überlassen. Ich glaube, das ist die falsche Fragestellung. Die Fragestellung ist nicht, das praktische Geben zu verifizieren, die Fragestellung ist hier: Ist die Therapie hypoglykämiesicher? Und: Sollte die Evidenz, die durch diese Studie gegeben worden ist, in der Entscheidungsfindung berücksichtigt werden? Das ist die Frage. Das, denken wir, sollte man tun.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wille oder Herr Professor Niebling, wollen Sie sich dazu äußern?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich würde aus Sicht der AkdÄ ganz ähnlich einschätzen, wie von Herrn Kaiser vom IQWiG dargestellt, dass die individuellen Therapiemöglichkeiten von der Sulfonylharnstofftherapie nicht optimal ausgenutzt worden sind. Dass in allen Studien, die wir besprechen, eine normnahe Blutzuckereinstellung als Prinzip für alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden, angestrebt wird, ist – ich wiederhole das – nach derzeitigem Stand, nach den Leitlinien ein Verfahren, das für die allgemeine Versorgung der Patienten nicht mehr adäquat ist. Im Grunde kranken alle Studien daran. Es ist halt gemacht worden, vielleicht auch aus verständlichen Gründen; denn die Konzeptionierung der Studien ist schon länger her. Die Erkenntnis, dass es heute nicht mehr so gemacht werden sollte, ist vielleicht nicht ganz so alt.

Das IQWiG hat für die Bewertung auch beim Sitagliptin immer den schönen Satz gebracht: Ein Zusatznutzen – gering, erheblich, wie auch immer – ist für die Situation nachweisbar – bei Sitagliptin –, wenn man eine normnahe Blutzuckereinstellung anstrebt. Wenn das nicht der Fall ist, so wie es heute eigentlich üblich ist, zumindest nicht für alle Patienten und nicht systematisch, dann ist ein Zusatznutzen nicht erkennbar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Herr Dworak, ich möchte zunächst die Vertreter der Fachgesellschaften ansprechen, zuerst Herrn Professor Schnell.

Herr Prof. Dr. Schnell (Forschergruppe Diabetes): Ich vertrete heute auch den Bundesverband Niedergelassener Diabetologen, die auch eine Stellungnahme eingereicht haben und heute nicht vor Ort sein können.

Ich möchte zur Thematik Sulfonylharnstoffe vorausschicken – das gilt auch für die Diskussion, die wir zu dem vorherigen Präparat bereits angeschnitten haben –: Wir haben bis heute keinen Nutzenbewertung für irgendeinen Sulfonylharnstoff vorliegen. Wir gehen immer davon aus, als wüssten wir hier: Wie sollten wir optimal starten, wie sollten wir optimal titrieren, wie sollten wir hier vorangehen? Wir haben dazu keine Datenlage. Wir beziehen uns auf die Fachinformation. Wir haben das Schreiben vom BfArM. Ich kann auch anmerken, dass die FDA beispielsweise als initiale Dosierung „1 mg oder 2 mg“ empfiehlt; hier geht man mit einer Dosierungsempfehlung konkret vor. Meines Erachtens ist das aber für das Ergebnis der Studie, über die wir gerade sprechen, gar nicht so relevant gewesen. Wir sehen, dass auch die Patienten, die initial hohe HbA1c-Werte hatten, die schlecht eingestellt gewesen waren, genau die gleiche Hypoglykämierate aufwiesen wie die, die initial niedriger oder normnäher eingestellt gewesen sind. Die Hypoglykämieproblematik zieht sich durch alle Gruppen von Diabetikern, unabhängig von der Höhe des HbA1c-Wertes. – Das auch mit Blick auf Ihren Kommentar, Professor Wille.

Wir sehen auch aus vielen anderen Untersuchungen, dass der HbA1c-Wert mit Blick auf das Hypoglykämierisiko keine Rolle spielt. Daher bitte ich, die Ergebnisse in der Gesamtschau zu sehen. Auch hier haben wir eine Substanz, die per se keine Unterzuckerungen hervorrufen kann. Wir sollten uns nicht auf rein akademische Diskussionen verlassen, sondern wirklich die Klinik berücksichtigen; denn das ist, denke ich, das, was letztlich die Aussage bringt. Hier ist die Dosierung so gewählt worden. Wäre sie anders gewählt und die Titration anders erfolgt, hätte man möglicherweise ebenso Kritikpunkte anbringen können. Deshalb ist es in

unseren Augen ein formales Kriterium, das zum Ausschluss bzw. zur Nichtberücksichtigung dieser Studienergebnisse geführt hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Schnell. – Herr Dr. Defér.

Herr Dr. Defér (Arzt für Allgemeinmedizin): Ich spreche als Kassenarzt, für keine Vereinigung. Ich bin Allgemeinmediziner, habe eine große Kassenarztpraxis. Ich bin sehr dankbar, dass ich hier sein kann. Es ist für mich als Arzt interessant, dass hier der Patientennutzen so wenig im Gespräch ist. Ganz wichtig aus meiner Sicht: Wir sprechen hier über möglichen Zusatznutzen, nicht über die Zulassung von Präparaten. Diese Präparate sind alle zugelassen. Für mich als Kassenarzt ist entscheidend: Welchen Nutzen hat das Präparat für den Patienten? Da ist bei den DPP-4-Hemmern ein ganz wichtiger Nutzen, dass ich das Vildagliptin bei der moderaten und auch bei der schweren Niereninsuffizienz einsetzen kann. Die Niereninsuffizienz ist eines der Hauptprobleme in der Altersmedizin. Dass wir uns in Deutschland mit Altersmedizin beschäftigen müssen, sollte allen klar sein. Die Prävalenz der Niereninsuffizienz bei über 70-jährigen Patienten liegt bei 40 bis 45 Prozent. Diabetes ist eine Haupterkrankung für die Niereninsuffizienz. Sulfonylharnstoff, insbesondere Glibenclamid, ist bei einer glomerulären Filtrationsrate < 30 Prozent überhaupt nicht mehr zugelassen, es ist kontraindiziert. In diesem Fall kann ich aber Vildagliptin einsetzen. Die EMA hat dazu grünes Licht gegeben, hat sich dazu geäußert, dass sie kein Risiko sieht, Vildagliptin bei schwerer Niereninsuffizienz einzusetzen.

Die Punkte Gewichtsneutralität und das nicht bestehende Hypoglykämierisiko sind ganz klare Zusatznutzen der gesamten Gruppe. Ich habe in meiner Tätigkeit seit 1987 als Arzt zunächst an der Universitätsklinik in Dresden und später in der Praxis sehr häufig Patienten gehabt, die unter Glibenclamid mit vorsichtiger Dosierung solche protrahierten Hypoglykämien hatten. Das ist eine ganz andere Hypoglykämie als unter Insulin. Wenn ich jetzt ein Präparat in der Medizin habe, diese Dinge zu vermeiden, dann ist das für mich ein außerordentlich großer Zusatznutzen. Da muss ich an Professor Matthaei erinnern, der hier gesagt hat: Wir haben Patienten, da funktioniert das, denen geht es gut, die werden ordentlich therapiert, die haben keine Hypoglykämien, wir müssen nicht ständig den Blutzucker messen. Das sind doch alles ganz wunderbare Dinge. – Da verstehe ich allerdings auch die Patientenvertreterin nicht, wenn sie hier sagt: Das Risiko für eine Pankreaserkrankung ist ja nicht vom Tisch, und das können wir nicht kleinreden. – Bei keinem Präparat wissen wir, welche Risiken und Probleme in späteren Jahren auftreten. Dann können wir überhaupt keine Medizin mehr machen. Das müssen wir sehen. Wenn wir jetzt dieses Spektrum der Diabetestherapie auf Sulfonylharnstoffe und Metformin einkürzen, wo wir zwischenzeitlich mit Laktatazidosen eine Kontraindikation für eine generelle Anwendung haben, dann sehe ich für die Patienten, die ich vertreten muss, für die ich jeden Tag an der Front stehe, ziemlich schwarz. – Vielen Dank, dass Sie mich angehört haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Defér, herzlichen Dank. Ich widerspreche Ihnen aber ganz formell, wenn Sie sagen, es geht hier nicht um den Nutzen für Patienten. Es geht ausschließlich darum. Sie haben selbst das Wort Zusatznutzen in den Mund genommen. In dem Wort Zusatznutzen steckt auch der Nutzen. Wenn die Patientenvertretung sich um die Dinge kümmert, insbesondere um die Frage: Sind mit einem Präparat Gefahren ver-

bunden, sind damit Nachteile und Risiken verbunden?, ist es – neben vielen anderen – die ureigenste Aufgabe insbesondere der Patientenvertretung, sich darum zu kümmern. Ich widerspreche Ihnen ausdrücklich, wenn Sie sagen, es geht hier nicht um den Nutzen. Es geht hier *nur* darum. – Trotzdem danke für die Stellungnahme.

Herr Dworak, ich gehe davon aus, Sie wollen sich jetzt zum Thema äußern. Ich habe ganz bewusst erst die Fachgesellschaften zu Wort kommen lassen.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Vielen Dank. – Ich würde das gern zusammenfassen und in Bezug auf die Punkte von Herrn Kaiser vielleicht ein paar Informationen von unserer Seite geben.

Wir haben gehört, dass sowohl die Fachinformation als auch das BfArM als Zulassungsbehörde keine Einwände sowohl gegen die 1 mg als auch gegen die 2 mg für die Startdosierung haben. Ich glaube, es ist wichtig, dass wir schauen: Welche Patienten haben wir behandelt? Wir hatten in der Studie Patienten mit keinem hohen Risikoprofil. Es war ganz wesentlich, bezüglich des Einsatzes des Glimepirid festzuhalten, dass die Prüfärzte das Hypoglykämierisiko in Betracht ziehen mussten, dass sehr vorsichtig titriert wurde bei einem mittleren Blutzucker von 149 mg/dl Nüchternplasmaglukose, was sehr konservativ ist, und dass andere Zulassungsbehörden eine Dosierung von 1 mg bis 2 mg sogar empfehlen.

Ich glaube aber, wichtig ist noch, zu erwähnen, dass die Zusatzanalysen, die wir in der Stellungnahme und auch im Dossier eingereicht haben, zeigen, dass die Hypoglykämien in keinem Zusammenhang mit der jeweiligen Titration stehen. Wir haben im Schnitt 58 Tage zwischen der Titration und dem Auftreten einer Hypoglykämie.

Zum Zweiten haben wir uns Patienten angesehen, die konstant auf einer stabilen Dosis durchlaufen. Hier haben wir auch zu 95 Prozent mehr Hypoglykämien unter Glimepirid als unter Vildagliptin. Bei Patienten, die mit Titration stabil waren, gab es den gleichen Effekt: viel mehr Hypoglykämien unter dem Glimepirid als unter dem Vildagliptin.

Schauen wir uns jetzt an: Wie sieht es im Versorgungsalltag aus? Wir haben uns aktuelle IMS-Daten angeschaut. Wir haben gesehen, dass von den Patienten, die mit Metformin ausreichend therapiert sind und einen Sulfonylharnstoff bekommen, 48 Prozent eine Dosierung von 1 mg bis maximal 2 mg bekommen und über 50 Prozent, genau 53 Prozent, eine Dosierung von 2 mg oder mehr als Startdosierung. Das heißt, die Studie spiegelt zum Teil einen großen Patientenanteil des Real Life, der alltäglichen Bevölkerung wider.

Zum anderen möchte ich Daten aus einer großen Observationsstudie mit über 45.000 Patienten erwähnen, die wir vor kurzem publiziert haben. Auch bei dieser Studie ist es so, dass die Patienten bezüglich der Endpunkte Hypoglykämien, Körpergewicht und unerwünschte Ereignisse im direkten Vergleich gegen Sulfonylharnstoffe signifikante Vorteile haben.

Zusammenfassend: Wir sind fest der Meinung, dass die Studie, die wir eingereicht haben, und alle anderen Studien, die wir im Dossier eingereicht haben, einen signifikanten Vorteil bezüglich der Hypoglykämien zeigen, unabhängig von der Titration und unabhängig vom HbA1c-Wert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Bevor ich Frau Bickel das Wort erteile, Herr Kress, an Sie der Hinweis: Es gibt auch andere Themen, die Sie in der schriftlichen Stellungnahme

angesprochen haben: das Thema Design der Insulin-Studien, Kritik des IQWiG daran oder Fixkombination Vildagliptin/Metformin. Ich spreche es nur an – Herr Lang hat im letzten Kapitel dieses Thema teilweise angesprochen –, damit nicht irgendetwas untergeht. Wenn Sie Bedarf haben, sich dazu zu äußern, können Sie später darauf zurückkommen. Das ist von mir aus als Erinnerung gedacht, damit kein Thema in dieser größeren Anhörung untergeht. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Mich interessiert hier wie bei den Studien mit Sitagliptin, wie die durchschnittliche Glimepiriddosierung in Ihrer Studie war.

Die zweite Frage ist: Sie hatten eben schon ausgeführt, der Arzt dürfte auftitrieren, wenn der Wert für Nüchternblutglukose über 100 mg/dl war. Das ist schon ein Unterschied zu 110 mg/dl, die sonst in den Studien von Linagliptin usw. waren. Was gab es darüber hinaus für Kriterien für den Arzt, wann er hochdosieren durfte? Das hat der Hersteller von Sitagliptin umfangreich ausgeführt. Es würde mich auch noch interessieren, was für Kriterien das waren.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Ich will die Frage gern beantworten. Das sind auf jeden Fall sehr wichtige Punkte, die Sie da ansprechen. Welche Kriterien haben wir für die Dosierung festgelegt? Es war so, dass wir dem Arzt freigelassen haben, wann er titrieren soll und wann nicht, basierend auf seiner individuellen Einschätzung des einzelnen Patienten. In dem Protokoll wurden Richtwerte vorgegeben und Empfehlungen gegeben, aber die finale Entscheidung, wann titriert werden sollte, lag beim Prüfarzt.

Zum anderen wurde im Protokoll fest definiert – das wurde auch vom BfArM erwähnt –, dass eine Titration nur dann vorgenommen werden sollte, wenn kein Risiko für eine Hypoglykämie bestand. Wir haben gesehen, dass die Werte, die wir als Richtwerte angegeben haben – Sie nannten die 110 mg/dl; bei Nüchternplasmoglukose sind es 112 mg/dl –, Werte waren, die innerhalb der mittleren Spannbreite der Leitlinien liegen. In den aktuellen Leitlinien – ich denke einmal an die NVL, die Konsultationsfassung, die vor kurzem verfügbar war und bald wieder verfügbar sein wird – haben wir einen Spannbereich von 100 mg/dl bis 125 mg/dl. Da ist der Wert von 112 mg/dl Nüchternplasmaglukose oder auch der Blutglukosewert, den wir angegeben haben, genau im mittleren Bereich.

Was aber tatsächlich in der Studie passiert ist – ich glaube, das ist das Entscheidende –, ist, dass die Ärzte sehr vorsichtig titriert haben, den Patienten nicht willkürlich einer Hypoglykämie aussetzen wollten und wir im Schnitt Werte von 149 mg/dl hatten. Das heißt, es wurde sehr wohl von den Ärzten in Betracht gezogen, ob die Patienten ein Hypoglykämierisiko haben oder nicht. Man ist sehr vorsichtig damit umgegangen und hat die Patienten sehr vorsichtig dementsprechend eingestellt. Ich glaube, es ist das Entscheidende, dass wir hier festhalten können: Man hat die Patienten nicht willkürlich den Hypoglykämien ausgesetzt.

Zu dem ersten Punkt, den Sie genannt haben – um das abzuschließen –: Über die zwei Jahre lag die durchschnittliche Dosierung bei ungefähr 4 mg. Das war über den zeitlichen Verlauf konstant. Ganz am Ende waren es bei einigen Patienten 4,5 mg. Das waren so die Durchschnittswerte. – Hat das Ihre Frage adressiert?

(Frau Bickel: Ja!)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zur Wiederholung. Zu dem, was ich am Anfang zu dem Titrationsschritt 2 mg auf 4 mg gesagt habe: Sie sagen, dass 149 mg/dl ein Anzeichen für eine vorsichtige Titration ist. Genauso wahrscheinlich ist, dass Ihr Studiendesign verhindert hat, dass man Titrationsschritte vorgenommen hat, die in der Realität vorgenommen worden wären, nämlich von 2 mg auf 3 mg. Daraus resultiert der höhere Nüchternglukosewert, den Sie im Mittel haben, auch im Vergleich zu anderen Studien.

Ich würde Herrn Müller-Wieland ganz entscheidend widersprechen. Hier geht es nicht um konzeptionelle Überlegungen bei dieser Bewertung, ob etwas hypoglykämiesicher ist oder nicht, sondern wir wollen natürlich wissen – sowohl wir als IQWiG, aber ich denke, auch der Gemeinsame Bundesausschuss –, ob es einen Nutzen in der konkreten Anwendung für den Patienten gibt. Da macht man keine künstlichen Situationen, die man in der Realität so gar nicht machen würde. Man würde doch den Ärzten nicht vorschreiben: Du hast ab sofort nur noch Pillen mit 2 mg, 4 mg oder 6 mg; etwas anderes kannst du nicht nehmen. Das würde man nicht machen. Das heißt nicht, dass es für einzelne Patienten die richtigen Titrationsschritte sind, völlig richtig. Aber das haben Sie in Ihrer Studie nicht gemacht. Sie haben es über alle Patienten drübergelegt, komplett, mit niedrigem HbA1c-Ausgangswert, mit hohem HbA1c-Ausgangswert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, was heißt „drübergelegt“?

Herr Dr. Kaiser: „Drübergelegt“ heißt, es musste für alle Patienten diese Titration gewählt werden und keine andere. Der Arzt konnte dann entscheiden, ob er von 2 mg auf 4 mg geht. Er konnte aber nicht entscheiden, ob er mit 1 mg startet oder ob er von 2 mg auf 3 mg geht. Das war in Ihrer Studie nicht möglich. Das hat mit der Realität nichts zu tun.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Wille, Sie nicken. Wie sehen Sie das?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich möchte nur beipflichten; das war mein Nicken. Es ist schon wiederholt gesagt worden. Ich habe vorhin die Position der AkdÄ dargestellt, dass wir die Sichtweise des IQWiG in diesem Punkt voll nachvollziehen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Müller-Wieland.

Herr Prof. Dr. Müller-Wieland (DDG): Es geht nicht darum, ob ich die Sichtweise des IQWiG nachvollziehen kann. Es geht darum, ob das IQWiG im Moment – deswegen möchte ich deutlich widersprechen – definiert, was die Versorgungsrealität ist. Die etwas individuelle Auslegung der Nationalen Versorgungs-Leitlinie vonseiten des Herrn Wille sollten wir nicht neu diskutieren – das haben wir im ersten Teil schon gemacht –: Was ist ein gut eingestellter Patient, was ist ein schlecht eingestellter Patient? Die Frage beim Zusatznutzen ist, ob das Therapiekonzept, wenn man Hypoglykämie als eine klinisch relevante Nebenwirkung nimmt, weniger Hypoglykämien macht. Insofern sollte man sich die Daten sehr genau anschauen. Ein wichtiger Beitrag ist die HbA1c-adjustierte Bewertung. Wenn die HbA1c-adjustierte Bewertung ebenfalls zeigt, dass die Therapie – davon geht man vom pharmakologischen Prinzip her auch aus – hypoglykämiesicher ist, dann ist es zumindest ein deutlich günstiger Ef-

fekt beim Nebenwirkungsprofil. Das ist in aller Regel, zumindest im Methodenpapier, als ein geringer Zusatznutzen zu bewerten, und das ist die Einstellung der DDG.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Dr. Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Ich möchte dazu ergänzend ausführen. Herr Kaiser hat erwähnt, dass das, was wir in dieser Studie gemacht haben, nicht den Versorgungsalltag abbildet. Ich hatte kurz davon gesprochen, dass wir anhand der IMS-Daten schon sagen können, dass über 50 Prozent der Patienten mit dieser Dosierung starten. Über 50 Prozent der Patienten starten mit einer Dosierung 2 mg oder mehr. Das heißt schon, dass wir Patienten haben, für die das im Versorgungsalltag durchaus eine adäquate Dosierung sein kann.

Zum anderen ist wichtig, festzuhalten, dass wir, auch wenn wir in dieser Studie Patienten hatten, die überhaupt nicht titriert wurden, trotzdem einen signifikanten Unterschied bei den Hypoglykämien gesehen haben. Man kann sich natürlich streiten, wie es gerade von Herrn Professor Müller-Wieland gesagt wurde: Ist diese Anfangsdosierung korrekt, oder ist sie nicht korrekt? Wie kann ein Patient in einer Studie titriert werden? Da gibt es sicherlich viele Ausführungen. Es gibt für jegliche Ausführung Pros und Kontras. Hier ist wichtig, festzustellen: Haben wir hier einen fairen Vergleich, und können wir anhand des dargestellten Studiendesigns einen Rückschluss darauf ziehen, ob die Hypoglykämien und unerwünschten Ereignisse wirklich an der Titration lagen, oder ist es ein wirkstoffspezifischer Effekt, den wir haben? Wir haben zig Analysen eingereicht, die zeigen, dass es sich hier um einen wirkstoffspezifischen Effekt handelt. Ich glaube, das ist wichtig, festgehalten zu werden. Wie gesagt, Patienten, die nicht hochdosiert wurden, hatten mehr Hypoglykämien. Patienten, die im Studienverlauf konstant waren, hatten signifikant mehr Hypoglykämien unter Glimepirid.

Um auf die Sicherheit der Patienten zurückzukommen: Der Prüfarzt konnte jederzeit die Patienten heruntertitrieren, wenn das Risiko einer Hypoglykämie bestand. Das haben nur sehr wenige Ärzte mit den Patienten gemacht. Das muss man, glaube ich, festhalten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Eichele, Sie wollen sich dazu melden?

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Ich möchte die Ausführungen von Herrn Dworak ergänzen. Es geht sehr stark um die Titrationsphase: Wie wurde titriert? Herr Dworak hat die Analysen schon angedeutet. Wir haben Analysen gefahren, die die Titrationsphase komplett ausblenden, das heißt, zum einen nur das zweite Studienjahr betrachten oder den Zeitraum ab 16 Wochen. Ab diesem Zeitraum finden kaum noch Titrationen statt. Das heißt, hier kann man davon ausgehen, dass keinerlei Effekte, ob 2 mg oder in welcher Art titriert wurde, noch einen Einfluss haben. Auch für diese Studienphasen haben wir den signifikanten Vorteil hinsichtlich der Reduktion des Risikos von Hypoglykämien. Die Daten haben wir der Stellungnahme beigefügt. Sie finden sie im Anhang. Ich denke, das bekräftigt den Zusatznutzen, den wir für Vildagliptin hinsichtlich des Schutzes vor Hypoglykämien haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Dr. Wille.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ich will von der Titration wegkommen, aber bei der gleichen Studie bleiben. Im Endeffekt war es so, dass in beiden Gruppen, insbesondere unter dem Glimepirid, etwa 40 Prozent der Patienten einen mittleren HbA1c-Wert unter 7 hatten. Das ist als

generelles Therapieziel – ich kann es nur wiederholen – nicht mehr entsprechend den europäischen Leitlinien und den Nationalen Versorgungs-Leitlinien in Deutschland und auch nicht den amerikanischen Leitlinien. Von daher ist Glimepirid für ein Therapieziel – normnahe Blutzuckereinstellung – eingesetzt worden, das nicht mehr adäquat ist. Ich kann es nur wiederholen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das nehme ich zur Kenntnis. Wenn ich es richtig in Erinnerung habe, ist das ein Thema, das den Ausschuss schon mehrfach beschäftigt hat: welche Bedeutung diesen Werten zukommt. – Herr Dworak, haben Sie sich zu diesem Thema gemeldet?

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Genau, zu diesem Thema wollte ich ganz kurz etwas sagen. Wir haben es in der Stellungnahme bezüglich der Patienten mit einem HbA1c-Wert unter 7 ganz klar ausgeführt. Hier war es so, dass wir es nicht als korrekt einschätzen. Dass Patienten mit einen HbA1c-Wert unter 7,0, was eben kritisiert wurde, nicht therapiert werden sollen, sehen wir anders. Die Konsultationsfassung der NVL nennt sowohl einen Zielkorridor von 6,5 bis 7,5 als Therapiezielbereich. Ich glaube, es ist wichtig, hier auch die internationalen Empfehlungen heranzuziehen. Der ADA und der EASD unterstützen diese Position und empfehlen zum Teil noch niedrigere HbA1c-Zielwerte. Zum Beispiel werden für Patienten ohne signifikantes kardiovaskuläres Risiko Werte von 6,0 bis 6,5 empfohlen, wenn die Therapie mit keiner Hypoglykämie verbunden ist. Das ist zum Beispiel aus dem Positionspapier der ADA/EASD-Fachgesellschaften. Der Wert von 7,0, den wir in der Studie als Cutoff nehmen, den Sie gerade erwähnt haben, liegt damit genau in der Mitte des empfohlenen Zielkorridors. Ich glaube, es ist auch wichtig, zu erwähnen, dass wir diesen Punkt schon in dem IQWiG-Bericht hatten. Wir sind davon überzeugt, dass das ein Punkt ist, der in der Studie adäquat beachtet wurde. Wir haben uns dennoch dazu entschlossen, hier Analysen einzureichen – die sind auch in der Stellungnahme –, Patienten nur anzuschauen, die einen HbA1c-Wert ≥ 7,0 haben. Das heißt, auch Patienten mit einem HbA1c-Wert 7,0 oder größer haben hier wieder die signifikanten Unterschiede in den Hypoglykämien und unerwünschten Ereignissen und dem Körpergewicht zugunsten von Vildagliptin. Hier haben wir auch die statistische Signifikanz für die Gruppe der Patienten über 7,0.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Faber, kurz und unmittelbar dazu.

Frau Dr. Faber: Sie sagten, Sie haben bei Sulfonylharnstoffen den HbA1c-Wert unter 7 angestrebt. Meine Frage ist: Welchen HbA1c-Wert haben Sie mit Vildagliptin angestrebt?

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Was Sie sagen, kann ich gern beantworten. Es ist aber nicht so, dass wir in der Studie mit den Sulfonylharnstoffen einen HbA1c-Wert von unter 7 angestrebt haben. Wir haben gerade über die Einschlusskriterien geredet. Es war so, dass wir Patienten hatten, die mit einem HbA1c-Wert im Bereich von 6,5 aufwärts eingeschlossen werden konnten. Wir haben aber sowohl für die Gruppe der mit Vildagliptin Behandelten als auch der mit Glimepirid Behandelten keinen HbA1c-Zielwert vorgegeben. Es war nur so, dass auch anhand der Zulassung die beiden Medikamente unterschiedlich verabreicht werden. Vildagliptin wird in einer Fixdosis gegeben, zweimal pro Tag, und das Glimepirid wird, wie wir es der Fachinformation entnehmen können, in Titrationsschritten gegeben, man fängt

mit einer niedrigen Dosierung an, titriert dann hoch, orientiert am glykämischen Blutzucker. Hier hatten wir den Richtwert, der vorgegeben war. Das heißt, wir haben beide Medikationen innerhalb der jeweiligen Fachinformation eingesetzt und nicht unterschiedlich in Bezug auf HbA1c-Werte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Faber, ausreichend beantwortet? – Okay. Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch einen Punkt, den Sie in Ihrer Stellungnahme angesprochen haben; ich weiß aber nicht, ob Sie darauf jetzt eingehen wollten. Es ging um die Doppelerfassung von Hypoglykämie als Wirksamkeits- und als Sicherheitsendpunkt. Wollten Sie sich dazu noch äußern? Sie hatten Kritik geübt und gesagt, dass zurzeit der Intention-to-Treat-Ansatz stören würde, wenn ich das richtig in Erinnerung habe. Vielleicht könnten Sie sich dazu äußern, wo Sie den Zusammenhang sehen. Dem konnte ich inhaltlich nicht folgen, weil für mich Intention-to-Treat etwas anderes ist, eher die Frage: Zähle ich Ereignisse da, wo randomisiert wurde?, und nicht die Frage: Erfasse ich sie doppelt als Sicherheits- und als Wirksamkeitsendpunkte? Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Danke für die Frage. Es ist richtig, es ging hier um die Doppelzählung von Events, die kritisiert wurde. Wir wollten mit diesem Punkt lediglich adressieren, dass die Dokumentation, Erfassung der unerwünschten Ereignisse entsprechend den Vorgaben, wie sie in klinischen Studien erfasst werden müssen, erfasst wurden und deswegen keine Ereignisse ausgeschlossen werden sollten, insofern auch keine hypoglykämischen Ereignisse ausgeschlossen werden konnten. Das ist hier der Punkt. Es war eventuell etwas irreführend. Es ging nicht um das ITT-Prinzip, sondern um das Prinzip der vollständigen Erfassung der unerwünschten Ereignisse und keine Verzerrung, indem ich hypoglykämische Ereignisse herausrechne. Das ist der Punkt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie haben das Thema Doppelzählung angesprochen.

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Es geht darum, unerwünschte Ereignisse adäquat, wie es gefordert ist, zu erfassen und man nicht verzerren darf, indem man Ereignisse herausrechnet.

Frau Dr. Müller: Ganz theoretisch gibt es unter bestimmten Bedingungen schon Möglichkeiten, aber eben nur vorab und geplant, mit Zustimmung. Das wollte ich dazu nur anmerken. Okay, der Punkt hat sich eigentlich erledigt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das glaube ich jetzt auch. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine Nachfrage zu den von Ihnen vorgelegten nachträglichen Auswertungen. Das eine ist ein Kommentar zu Ihrer Auswertung der Patienten mit einer konstanten Glimepiriddosis von 2 mg. Das ist ein nicht randomisierter Vergleich, denn Sie haben ein Merkmal, das sich durch den Studienverlauf und die Ergebnisse in der Studie verändert. Das sehen Sie auch an der Aufteilung der Gruppengrößen. Sie haben plötzlich eine Imba-

lance in den Gruppengrößen zwischen Vildagliptin und Glimepirid. Es ist höchst problematisch, hieraus Schlussfolgerungen zu ziehen.

Der zweite Punkt ist: Mich wundert, dass Sie die HbA1c-Werte in den Zusatzanalysen nicht vorgelegt haben. Es geht gerade darum, die Hypoglykämien unter Berücksichtigung der HbA1c-Werte respektive besser der -verläufe über den Studienverlauf zu beurteilen. Können Sie sagen, warum Sie diese Analysen für diese Gruppen nicht vorgelegt haben? Denn möglicherweise sehen Sie bei unterschiedlichen HbA1c-Raten auch unterschiedliche HbA1c-Verläufe, die wieder ein Erklärungsmuster darstellen können. Denn die adjustierten Analysen, die Sie vorgelegt haben, sind wieder adjustierte Analysen, die nach einem Merkmal adjustieren, das im Studienverlauf entsteht, also höchst problematische Dinge.

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Wir hatten die Darstellung in der Stellungnahme auf die aus unserer Sicht patientenrelevanten Endpunkte gewählt. Der HbA1c-Wert gehört nicht dazu. Ich stimme zu, dass man die Hypoglykämie natürlich in Relation zum HbA1c-Wert betrachtet. Das ist korrekt. Das hatten wir hier nicht gemacht. Ich kann gern schauen, dass ich die Daten beigefügt habe. Sie sind auf jeden Fall im Anhang zur Stellungnahme. In der Anlage, in der wir die kompletten Datensätze beigefügt haben, sind sie vorhanden. Ich kann versuchen, ob ich sie auf die Schnelle finde. Sie sind auf jeden Fall dem Paket der Stellungnahme beigefügt, nur in dieser kondensierten Darstellung der Stellungnahme direkt im Text nicht vorhanden, aber wir haben die Daten entsprechend beigefügt.

Herr Dr. Kaiser: Eine kurze Nachfrage. Ob es der B-GA wissen möchte, weiß ich nicht, aber aus meiner Sicht ist es jetzt nicht erforderlich, wenn die Informationen vorliegen. Die Frage ist aber: Da reichen nicht die Endwerte, die Werte am Studienende, sondern es geht um die Verläufe. Haben Sie für alle diese Gruppen auch die HbA1c-Verläufe in Ihrer Anlage vorgelegt?

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Es sind auf jeden Fall die Veränderungen gegenüber Baseline vorhanden. Den kompletten Zeitverlauf graphisch dargestellt haben wir für diese Daten nicht. Wir können versuchen, das innerhalb der nächsten Tage nachzureichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, noch eine Nachfrage? Es wäre natürlich wünschenswert, das zu haben.

Herr Dr. Kaiser: Es ist nicht die erste Bewertung von oralen Antidiabetika. Wir hatten dieses Thema eben auch bei Sitagliptin, auch die Verläufe über den Zeitraum bezüglich des Entstehens von Hypoglykämien. Auch das müsste man natürlich gegeneinanderlegen können, also: In welchem Zeitraum entstehen Hypoglykämien? Ist das im Zusammenhang mit Titrationsphasen, ist das im Zusammenhang mit HbA1c-Unterschieden? Und die kann man nur mit einer Darstellung der Hypoglykämien im zeitlichen Verlauf und HbA1c im zeitlichen Verlauf erkennen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Dazu kurz angemerkt: Wir haben einen großen Teil der Punkte, die Sie heute angesprochen haben, im Dossier drin. Es ist so, dass wir den ei-

nen Punkt angegeben haben, den Sie adressiert haben: Wann tritt eine Hypoglykämie überhaupt auf? Ich habe gerade erwähnt, dass im Schnitt 58 Tage zwischen einer Titration und dem Auftreten einer Hypoglykämie liegen.

Um auf die HbA1c-Werte zurückzukommen: Es ist so, dass wir uns angeschaut haben, bei welchem HbA1c-Wert im Schnitt – diese Adjustierung, die wir vorgenommen haben – treten Hypoglykämien auf? Wir haben gesehen – das sind die Analysen, die wir nachreichen –, dass es hier keinen Zusammenhang zwischen dem HbA1c-Wert und den Hypoglykämien gibt. Diese Daten sind ganz wichtig, keine Frage. Wir haben sie zum Teil im Dossier drin, zum Teil in der Stellungnahme. Den Rest, den Sie noch brauchen, reichen wir natürlich nach.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das wäre sehr gut. – Ich habe von mir aus noch eine Frage an die Vertreter der AkdÄ. Ich weiß nicht, wer von Ihnen antworten will. Wir haben eben das Thema Nebenwirkung – sprich: Pankreatitis, Pankreaskarzinom – angesprochen: Gilt bei diesem Wirkstoff Ähnliches, wie wir es eben gehört haben? Herr Lang, ich schaue Sie noch einmal an. Sie sind sehr stark damit beschäftigt worden. Ist das ein Gruppenphänomen, das von der EMA angesprochen wird, oder wie ist das zu bewerten?

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir würden das bis zum Beweis des Gegenteils als Gruppenphänomen einschätzen, mit aller Unsicherheit, die man hat. Die Daten sind unterschiedlich extensiv für die einzelnen Substanzen. Aber bis zum Beweis des Gegenteils würden wir das als Gruppeneffekt einschätzen und für die gesamte Gruppe ein entsprechendes Signal sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Jedenfalls nicht wirkstoffspezifisch bezogen; das gilt für alles, was da ist.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Ja.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für den Hinweis. – Frau Eichele.

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Danke, Herr Vöcking. – Ich möchte zu der Frage der Auswertung zu den Patienten mit konstanter 2-mg-Dosierung noch etwas ergänzen. Wir hatten vorhin schon die HbA1c-Adjustierung angesprochen. Wir haben diese Adjustierung auch genau für diese Population vorgenommen, mit 2 mg konstanter Dosierung. Ebenfalls sehen wir hier die Robustheit der Ergebnisse. Das heißt, sowohl ohne Adjustierung habe ich ein Hazard Ratio von 0,04, als auch mit dieser Adjustierung ist das Hazard Ratio bei 0,05. Das heißt, wir haben über diese Analyse auch für diese Population den HbA1c-Effekt ausschließen können. Das möchte ich hier nur noch ergänzen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, das nehmen wir zu Protokoll. – Jetzt schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Ich habe den schriftlichen Stellungnahmen noch Themen wie Endpunkt Veränderung des Körpergewichts. Wollen Sie solche Themen noch ansprechen, nicht mehr ansprechen? Das ist nur meine Anregung, es soll nichts unterdrückt werden. Gibt es einen Bedarf, über die schriftliche Stellungnahme hinaus noch ein Thema anzusprechen? – Herr Dr. Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Wir würden gern das Thema der schweren Hypoglykämien noch einmal ansprechen. Sie wurden nicht anerkannt, vor dem Hintergrund, dass da nicht nach Art der Fremdhilfe differenziert wurde. Das war für uns ein wenig merkwürdig, weil die Differenzierung sowohl in den nationalen als auch internationalen Leitlinien und der klinischen Praxis nicht üblich ist. Wir sehen es als wichtig an, hier noch einmal darauf hinzuweisen, dass alle schweren Hypoglykämien, die wir hier anbringen möchten, durch einen gemessenen Blutzucker bestätigt wurden. Das heißt, wir hatten zwei Faktoren, auf die wir uns beziehen. Zum einen war der Patient nicht mehr fähig, sich selbst zu helfen, also Fremdhilfe wurde benötigt. Zum anderen waren diese Ereignisse mit einem Blutzuckerspiegel dementsprechend belegt. Diese zwei Faktoren sind für uns ausschlaggebend dafür, eine Aussagekraft zu haben, dass es sich hier um schwerwiegende Ereignisse, also schwerwiegende Hypoglykämien handelt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, wollen Sie dazu etwas sagen? – Das lassen wir im Raum stehen, okay. Es geht zu Protokoll. – Frau Eichele.

Frau Dr. Eichele (Novartis Pharma): Zum Punkt Definition oder Kategorisierung der Hypoglykämien noch eine weitere Ergänzung. Wir haben in unserem Dossier ebenfalls Daten zur Kategorie Hypoglykämien höheren Schweregrades. Das ist eine Kategorisierung, wie sie durch das IQWiG im Zusammenhang mit der Linagliptinbewertung aufgemacht wurde. Das umfasst Hypoglykämien, die als SAE, also schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, gewertet wurden, oder Hypoglykämien, die nicht schwerwiegend waren, aber durch Abbruch der Studienmedikation, Änderung der Studienmedikation oder Begleitmedikation gekennzeichnet waren. Diese Daten haben wir sowohl im Dossier als auch in den erweiterten Auswertungen in der Stellungnahme beigefügt. Ich möchte das hier nur ergänzen, weil diese Kategorie der Hypoglykämien in den Anhang der Nutzenbewertung durch das IQWiG keinen Eingang gefunden hatte, obwohl diese Kategorie in einer früheren Bewertung aufgemacht wurde. – Das nur zur Ergänzung. Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, wir nehmen es zu Protokoll. – Ich sehe momentan keinen Frage- und Nachfragebedarf mehr, bei den Fachgesellschaften nicht, bei der AkdÄ nicht, bei den anderen pharmazeutischen Herstellern nicht. Gibt es bei Ihnen von der Firma Novartis noch einen Punkt, der anzusprechen wäre? Sonst würde ich allmählich zum Ende kommen. – Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Vielleicht noch ganz kurz als letzten Punkt. Ich möchte auf das Körpergewicht nicht ganz im Detail eingehen, weil diese Punkte – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie müssen nichts ansprechen, was ich erwähnt habe. Mein Anliegen ist nur, durchzugehen, wo es einen weiteren Bedarf gibt, und das anzusprechen.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Diesen Punkt möchte ich bitte noch ganz kurz loswerden; denn ich glaube, es ist wichtig, ihn zu erwähnen. Wir reden beim Körpergewicht immer von Durchschnittswerten. Wir hatten im Anhang A des IQWiG-Berichts einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen Vildagliptin und Glimepirid zugunsten von

Vildagliptin. Hier hatten wir einen Wert von 1,5 kg. Jetzt kann man natürlich sagen, 1,5 kg ist nicht relevant. – Das ist der eine Punkt.

Viel wichtiger ist, den anderen Punkt zu erwähnen. Wir hatten auch eine Responderanalyse laufen, um zu zeigen: Wie viele Patienten haben eine signifikante und auch klinisch relevante Körpergewichtsveränderung von 5 Prozent oder mehr? Das ist auch anhand der WHO-Kriterien ein akzeptierter Bereich. Hier haben wir gesehen, dass jeder fünfte Patient in den zwei Jahren unter Glimepirid eine klinisch relevante Gewichtsveränderung von mindestens 5 Prozent hatte. Bei einer Person mit 100 kg Körpergewicht ist das eine Zunahme von 5 kg in zwei Jahren, und das bei jedem fünften Patienten. Unter Vildagliptin war es nur jeder zwölfte Patient. Hier gibt es auch einen signifikanten Unterschied. Ich glaube, es ist aus Sicht der Patienten wichtig, zu erwähnen, dass für einen großen Teil der Patienten in Bezug auf den Endpunkt Körpergewicht signifikante Vorteile zugunsten des Vildagliptin vorliegen. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dann danke ich. – Ich glaube, wir können zum Schluss des zweiten Teils der Anhörung kommen. Ich stelle anheim: Wollen Sie sich noch einmal äußern, Herr Kress? Ein abschließendes Votum? Ich werde nicht Stellung nehmen – ich habe es eben schon gesagt –, nicht nach dem zweiten und auch nicht nach dem dritten Teil; das bleibt den Beratungen vorbehalten. – Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kress (Novartis Pharma): Danke. – Ich denke, es ist wichtig, festzuhalten, dass aus unserer Sicht die Verwendung von Glimepirid in unserer Zulassungsstudie der gültigen Fachinformation der Vergleichstherapie entspricht und dies vom BfArM auch so bestätigt wurde und dass wir der Auffassung sind, dass die Studie, so wie sie uns vorliegt, aussagekräftig in Bezug auf die Vorteile von Vildagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Glimepirid in Kombination mit Metformin ist. Insbesondere wenn man durch statistische Berechnungen die Titrationsphase herausrechnet, zeigen sich nach wie vor Vorteile bei der Hypoglykämie bei Vildagliptin.

Als letzten Punkt: Diese Daten sind aus unserer Sicht auf die Fixkombination übertragbar, vor allen Dingen wenn man die Daten betrachtet, die man auf die 1.700-mg-Metformindosis beschränkt, die der Zulassung der Fixkombination entsprechen. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Dann will ich diesen Anhörungsteil schließen. Ich bedanke mich ganz herzlich für die angesprochenen Aspekte. Ich glaube, auch dieser Teil der Anhörung hat gezeigt, wie wichtig es ist, nach einem schriftlichen Stellungnahmeverfahren die einzelnen Aspekte, die von besonderer Bedeutung sind, noch einmal anzusprechen. Ich glaube, ich kann Ihnen zusichern, dass das, was verschiedentlich genannt worden ist, sowohl beim ersten Anhörungsteil wie auch beim zweiten – ich gehe davon aus, auch im dritten –, bei verschiedenen Betrachtern, Beurteilern, die hinterher an der Entscheidung mitwirken, auf Interesse gestoßen ist. Von mir aus ganz herzlichen Dank! Ich bedanke mich für den zweiten Teil und würde dann diesen Teil schließen.

Ich bitte um Verständnis, wenn wir jetzt wieder eine 10-minütige Pause machen. Ein Großteil der hier Anwesenden sitzt seit 8 Uhr an einem Stück hier. Um die Aufmerksamkeit wieder zu schärfen und damit Sie, Herr Runge, unsere volle Konzentration haben, machen wir 10 Minuten Pause. – Danke.

(Kurze Unterbrechung)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wir kommen zum dritten Teil der Anhörung:

Saxagliptin

Ich will ausdrücklich diejenigen noch einmal begrüßen, die lange ausharren mussten, bis sie zu Wort kommen. Ich begrüße Frau Dr. Pahor, Herrn Dr. Runge und Frau Wilkens von AstraZeneca sowie Herrn Pfeil und Frau Dr. Palm von Bristol-Myers Squibb. Habe ich jemanden vergessen? – Nein.

Ich rege an, dass Sie wieder mit einem Grundsatzstatement beginnen. Ich greife jetzt nicht einzelne Punkte aus den schriftlichen Stellungnahmen heraus. Es hat wieder zahlreiche Stellungnahmen schriftlicher Art gegeben, angefangen von Ihnen selbst, der AkdÄ, der AG Pharmakoepidemiologie, Boehringer, Diabetes Gesellschaft, Forschergruppe Diabetes, Lilly Deutschland, MSD Sharp & Dohme, Novartis und dem vfa.

Ich gebe zuerst AstraZeneca das Wort.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Dr. Vöcking. – Wir haben keine Pläne, die Anhörung heute zu filibustern, auch wir wollen nach Hause und werden uns entsprechend kurzhalten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe Zeit. Meine Geduld ist unendlich.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Sie ist mit zehn Stunden heute sicher schon ausreichend getestet.

Eine umfangreiche schriftliche Stellungnahme liegt Ihnen vor. Die Stellungnahmeverfahren haben laut Verfahrensordnung immer zum Ziel, zweierlei Aspekte zu beleuchten, zum einen die Erkenntnisse zu diskutieren, die sich zeitlich nach Einreichen des Dossiers ergeben haben, und zum anderen die konkrete Ausgestaltung der Arzneimittelrichtlinie. Zu den Erkenntnissen, die zeitlich nach Einreichen des Dossiers vorliegen, vielleicht zwei Punkte, die für diesen Kreis sicher relevant sind. Den einen haben wir heute schon gestreift, den Review der EMA zu den GLP-1-basierten Diabetestherapien. Ich sage an dieser Stelle, es ist ein iterativer Prozess der Nutzen-Risiko-Abwägung der Zulassungsbehörden. Das ist sicher keine Absolution einer ganzen Klasse. Wir werden weiterhin die Fälle verfolgen, die sich ergeben sollten oder ergeben haben. Ich werde es an dieser Stelle dabei belassen und diesen Teil hier nicht weiter vortragen, weil das heute schon diskutiert wurde.

Der zweite Punkt, der eben auch schon kurz anklang und der auch im Beschluss zur Fixkombination Saxagliptin/Metformin eine Rolle spielte, ist die in Kürze erfolgende Veröffentlichung der Ergebnisse der Endpunktstudie mit dem Akronym SAVOR.

Bevor wir diese beiden Punkte, also EMA-Review und die SAVOR-Studie, kurz andiskutieren, möchte ich anhand der einzelnen Anwendungsgebiete, auch mit Blick auf die Ausgestaltung der Arzneimittelrichtlinie, Stellung nehmen. Im Segment Add-on Metformin gab es ja laut Beschluss vom 02.05. einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Fixkombination. Im Beschluss wurden nicht zuletzt aufgrund der zeitlichen Darstellung der Hypoglykämien, die heute streckenweise auch diskutiert wurden, und der Vermeidung einer relevanten Körpergewichtszunahme im Vergleich zu den SU diese Aspekte gewürdigt und führen unter anderem zu einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Die zwei vor-

gelegten Studien für die Bewertung von Saxagliptin als Monosubstanz, um die es heute geht, in der Indikation Add-on Metformin sind identisch mit dieser Fixkombination.

Insofern gehen wir zunächst einmal davon aus, dass der G-BA im Sinne einer einheitlichen Bewertungspraxis auf Basis der gleichen Studien im gleichen Anwendungsgebiet zum gleichen Ergebnis hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens kommen wird, und der liegt eben in der relevanten und beschriebenen Vermeidung von Nebenwirkungen, hier insbesondere Hypoglykämien und Körpergewichtszunahme. Vielleicht nur am Rande – dies ist unsererseits in den schriftlichen Stellungnahmen diskutiert –: Wir sind anders als das IQWiG und wie es Herr Kaiser eben ausgeführt hat, schon der Meinung, dass wir Studien haben, die vergleichsweise ähnlich sind. Die Unterschiede zwischen Saxagliptin und Sitagliptin auch in den Studiendesigns sprechen unserer Ansicht nach nicht für einen Ausschluss der Saxagliptinstudien. An dieser Stelle nur die kurze Nebenbemerkung, dass die Nichtunterlegenheit von Saxagliptin versus Sitagliptin laut Fachinformation gegeben ist. Dazu gibt es auch eine explizite Studie.

Auf der einen Seite geht es um die Frage des Ausmaßes des Zusatznutzens. Auf der anderen Seite ist jetzt die Frage: Was ist die Ergebniswahrscheinlichkeit? Sprechen wir immer noch von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen oder möglicherweise für einen Beleg oder einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen? Hierzu lässt sich sagen, dass wir die ausgewerteten Zielpopulationen ergänzt haben. Im Unterschied zur Fixkombination ist es so, dass wir bei der freien Kombination die Patienten, die eine Metformindosis von 1.500 mg bis < 1.700 mg erhalten haben, einschließen konnten; sie wurden für die Fixkombination herausgerechnet. Damit haben wir eine größere Fallzahl im betrachteten Patientengut und eine größere statistische Sicherheit, mit der wir unsere Aussagen treffen können. Nur zur Erinnerung: Die Fixkombination beinhaltet eine Fixdosis von 850 mg Metformin. Bei der zweimal täglichen Gabe sind das 1.700 mg pro Tag. Deswegen hatten wir für die letzte Bewertung der Fixkombination alle Patienten mit Dosen unter 1.700 mg ausgeschlossen.

Abschließend zu diesem Anwendungsgebiet möchte ich den Beschluss kommentieren. Ich zitiere aus dem G-BA-Beschluss vom 2. Mai:

> Zudem war in der Gruppe der Patienten ≥ 75 der Unterschied bei den bestätigten Hypoglykämien statistisch nicht signifikant, wobei dies durch die insgesamt geringe Rate an bestätigten Hypoglykämien beeinflusst sein könnte.

Hier können wir nun sagen, dass bei Betrachtung aller Studienpatienten der Unterschied in der Rate bestätigter Hypoglykämien auch in der Subgruppe der älteren Patienten, also der mit mindestens 75 Lebensjahren, signifikant ist. Im Saxagliptinarm hatten 1,4 Prozent der älteren Patienten eine bestätigte Hypoglykämie im Vergleich zu 17,1 Prozent der älteren Patienten im Glipizidarm. Die entsprechenden Konfidenzintervalle etc. liegen Ihnen vor.

Ein zweiter Grund, aufgrund dessen der G-BA in seiner Beschlussfassung die Ergebniswahrscheinlichkeit heruntergestuft hat, war:

> Des Weiteren erhielten Patienten in der Studie D1680L00002 auch nichtzulassungskonforme Metformin-Dosen (> 3000 mg); der Anteil dieser Patienten ist nicht abschätzbar.

So war der Beschluss. Auf diesem Wege – wir haben es auch schriftlich eingereicht –: Es betrifft genau n = 1, also einen Patienten pro Studienarm, also 0,3 Prozent des Patientengu-

tes. Insofern glauben wir, dass aufgrund der größeren Fallzahl, die wir betrachten, der entsprechenden Ergebnisse, der höheren Sicherheit und der doch vernachlässigbar kleinen Zahl von n = 1 im Gesamtpatientengut der jeweiligen Studienarme die Herabstufung der Ergebniswahrscheinlichkeit nicht mehr gegeben ist, und plädieren dann für eine Aufwertung Richtung Hinweis oder Beleg; dies wird sicher auch Gegenstand der Diskussion sein. – Dies zum Thema Add-on Metformin als Anwendungsgebiet.

Für das Anwendungsgebiet Add-on SU hatten wir einen indirekten Vergleich vorgelegt. Wir hatten es im Lichte der IQWiG-Kritik in der Stellungnahme umfangreich diskutiert. Wir verzichten hier auf weitere Ausführungen, möchten aber insbesondere um eine genaue Prüfung der vom IQWiG angestellten, aus unserer Sicht aber nicht ganz korrekten Interpretation der Zulassungserstreckung drängen. Dies vielleicht nur noch einmal als Bitte für die abschließende Beschlussfassung.

Das nächste Anwendungsgebiet ist Add-on Insulin. Hier wurde die von uns vorgelegte Studie zur Kombination mit Insulin gemäß den Vorgaben der EMA durchgeführt, um gezielt und isoliert die Wirksamkeit und Sicherheit im Anwendungsgebiet von Saxagliptin als Add-on zu Insulin und gegebenenfalls Metformin zu belegen, wenn diese den Blutzucker nicht mehr ausreichend kontrollieren. Ich zitiere aus den EMA-Guidelines – übersetzt –:

> Nach einer Insulin-Metformin-Dosisstabilisierungsperiode von vorzugsweise 8 Wochen sollten Patienten randomisiert werden, um entweder das untersuchte Arzneimittel oder Placebo für mindestens 26 Wochen zu erhalten.

Dann kommt das aus meiner Sicht Entscheidende:

> Background treatments should generally be kept stable unless dose reductions are necessary for safety reasons.

Es ist also die ganz klare Empfehlung der EMA, die Insulindosierung in dieser Phase stabil zu halten und eben nicht anzupassen, wie es moniert wurde. Es ist jetzt eine philosophische Frage, ob das für die Nutzenbewertung der richtige Studienansatz ist, es ist aber nun einmal das, was wir aufgrund der strikten Vorgaben der EMA an Studien vorlegen müssen, um die Zulassung zu erreichen.

Im Vergleichsarm wurde die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet. Als Beobachtung aus den bislang abgeschlossenen und laufenden Verfahren zu den oralen Antidiabetika zeigt sich, dass keine einzige der durchgeführten Zulassungsstudien in diesem Segment vom G-BA bzw. vom IQWiG als relevant für die vergleichende Nutzenbewertung eingestuft wurde. Daran sieht man, dass es eine strikte und systematische Ablehnung der von der EMA empfohlenen Studiendesigns gibt.

Ich habe an der einen oder anderen Stelle auch Zweifel, ob diese strikte Ablehnung so vom Gesetz- und Verordnungsgeber im Rahmen der frühen Nutzenbewertung wirklich intendiert gewesen ist, vor allen Dingen, wenn ich in einschlägigen Texten lese, dass „für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen sind“. Wie Sie auch der Stellungnahme entnehmen können, halten wir die Studie für berücksichtigungswürdig: Der Zusatznutzen von Saxagliptin besteht mit oder ohne Metformin in Kombination mit Insulin in einer signifikanten HbA1c-Senkung unter Einsparung der Insulindosis und ohne eine signifikante Erhöhung der Hypoglykämierate bzw. ohne eine signifikante

Gewichtszunahme. Nach unserem Kenntnisstand werden die neueren Therapieoptionen in der ärztlichen Praxis gerade auch in diesem Anwendungsgebiet gerne und mit Erfolg eingesetzt.

Deswegen wäre es eine Überlegung, bei der Ausgestaltung der Arzneimittelrichtlinie auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen der Monosubstanz Saxagliptin für die sehr scharf abgrenzbare Teilpopulation von zum Beispiel niereninsuffizienten Patienten zu plädieren, bei einer GFR von 30 ml/min bis 50 ml/min, die man mit Blick auf die möglichen Hypoglykämien und Gewichtsveränderungen sicherlich nicht alle ausschließlich mit einer Insulindosiserhöhung therapieren würde. Dies würde aus unserer Sicht ein Signal für den Erhalt der therapeutischen Vielfalt in diesem Segment bedeuten und im Vergleich zum Fixkombinationsbeschluss aufgrund der hier nicht vorhandenen Metforminkomponente auch keinen Beschlusswiderspruch erzeugen. Wir wissen, dass in diesem Segment insbesondere das Metformin kontraindiziert ist und auch die Sulfonylharnstoffe mit Blick auf das Hypoglykämierisiko gerade bei schwerer Niereninsuffizienz keine Anwendung finden sollten. Bei Saxagliptin ist es so, dass dieses nur für Dialysepatienten kontraindiziert ist. – Dies zum Anwendungsgebiet Add-on Insulin.

Abschließend zum Anwendungsgebiet der Triple-Therapie. Das IQWiG sagt hier, dass die vorgelegten placebokontrollierten Studien grundsätzlich die Eignung für den indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Metformin plus SU plus Placebo haben, kritisiert jedoch, dass ein Teil der Studienpatienten mit dem Sulfonylharnstoff Gliclazid behandelt wurde. Wir haben hier ein kleines Déjà-vu. Wir hatten in diesem Kreis schon einmal die Glipizid-Diskussion, in der wir sehr begrüßt haben, dass der G-BA die Glipizid-Studien für die Bewertung herangezogen hat. Auch mit Blick auf Gliclazid gilt, dass der Wirkstoff in der Festbetragsgruppe „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“ vorgesehen ist. Es besteht noch eine Zulassung in Deutschland. Insofern gehen wir hier davon aus, dass nach der derzeitigen Beschlusslage keine Unterschiedlichkeit der Sulfonylharnstoffe besteht. Gegen alle drei Komparator-Studien, die wir identifiziert haben, wendet das IQWiG ein, dass „keine Patienten, bei denen unter einer maximal verträglichen Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert war“, eingeschlossen wurden. Die Definition des Anwendungsgebiets in der Onglyza-Fachinformation erfordert aus unserer Sicht jedoch ausdrücklich nicht die vom IQWiG geforderte nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle unter einer maximalen Sulfonylharnstoff- und/oder maximalen Metformindosis. Dies noch einmal als Hinweis. Auch hier bitten wir, dies für die Beschlussfassung noch einmal zu prüfen.

Nun zu den aktuellen Themen. Die GLP-1-basierten Therapien hatten wir schon diskutiert, und ich möchte sie hier auslassen.

Ich komme zum zweiten aktuellen Thema: die Ergebnisse der sogenannten SAVOR-Studie. Wie im Dossier ausgeführt, werden die Ergebnisse der SAVOR-Studie im September auf dem ESC-Kongress veröffentlicht. Die Studie folgt einer seit 2008 gültigen Auflage der FDA bei der Einführung neuartiger antidiabetischer Therapien des Typ-2-Diabetes. Die SAVOR-TIMI-53-Studie ist eine prospektive, internationale, randomisierte, doppelblinde placebokontrollierte Phase-IV-Studie zur Untersuchung des kardiovaskulären Outcomes unter Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und – das ist wichtig – einem hohen Risiko für CV-Komplikationen, die mit Saxagliptin behandelt werden. Der primäre Sicherheitsendpunkt der

Studie ist die Nichtunterlegenheit von Saxagliptin gegenüber der bestehenden Diabetesbehandlung hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem ischämischen Schlaganfall. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt ist die Beurteilung der Überlegenheit hinsichtlich der obigen Kriterien definiert, also kombinierter Endpunkt aus CV-Death, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem ischämischen Schlaganfall. Zu den sekundären Endpunkten zählt der primäre kombinierte Endpunkt, ergänzt um die Ereignisse Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, koronarer Revaskularisierung oder instabiler Angina Pectoris sowie dokumentierter Todesfall.

Saxagliptin wurde als Monotherapie oder Add-on-Kombinationstherapie mit Antidiabetika inklusive Insulin – mit Ausnahme von inkretinbasierten Therapien wie GLP-1-Analoga und anderen DPP-4-Inhibitoren – eingesetzt. Die ersten – wie es neudeutsch so schön heißt – „Topline-Ergebnisse“ der Phase-IV-SAVOR-TIMI-53-Studie sind bereits am 19.06. im Rahmen einer Pressemitteilung der Unternehmen AstraZeneca und Bristol-Myers Squibb veröffentlicht worden. Gemäß dieser Pressemitteilung erreichte die Studie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit bekannter CV-Erkrankung – also kardiovaskulärer Erkrankung – oder multiplen kardiovaskulären Risikofaktoren den primären Sicherheitsendpunkt, also die Nichtunterlegenheit bei kombiniertem Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Myokardinfarkt und nichttödlichem ischämischem Schlaganfall. Für Saxagliptin als zusätzliches Medikament zur Standardtherapie konnte die Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, der Nachweis einer Überlegenheit von Saxagliptin hinsichtlich des kombinierten Endpunkts, wurde nicht erreicht.

Diese vorläufigen Daten werden derzeit mit Hochdruck weiter analysiert und auf dem Kongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie in der ersten Septemberwoche präsentiert. Erst nach Vorlage der kompletten Daten wird es möglich sein, zu analysieren, welche Schlussfolgerungen aus den Ergebnissen für die Bewertung von Nutzen- und Schadensaspekten von Saxagliptin gezogen werden.

Was bedeutet das konkret für die derzeit laufende Nutzenbewertung? Zunächst bedeutet es, dass unsere Unternehmen die uns von der FDA auferlegten Hausaufgaben präzise abgearbeitet haben und als Erste eine große Endpunktstudie vorlegen können. Es bedeutet weiterhin, dass Saxagliptin in einer kardiovaskulären Hochrisikopopulation mit Blick auf den harten Sicherheitsendpunkt „kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt und nichttödlicher ischämischer Schlaganfall“ einer Placebogabe nicht unterlegen ist, andererseits den primären Wirksamkeitsendpunkt jedoch nicht erfüllt hat.

Wir werden die ausführlichen Ergebnisse Anfang September erfahren. Wichtig ist nur, zu verstehen, dass für die vergleichende Bewertung, die ja auch im Rahmen der Nutzenbewertung durchgeführt wird, des Saxagliptin im Rahmen der Bewertung die Ergebnisse der placebokontrollierten SAVOR-Studie mit ihren a priori geplanten Auswertungen und bald vorliegenden Ergebnissen nicht unbedingt zielführend sein dürften. Entsprechend den spezifischen Anforderungen des G-BA und des IQWiG, nämlich denen einer vergleichenden Bewertung, werden wir bei einer durch eine Befristung notwendigen Dossierwiedervorlage in die notwendigen Subgruppenanalysen dieser Megastudie einsteigen. Insofern gehen wir davon aus, dass – wie auch immer die Detailergebnisse am Ende aussehen, zum Beispiel auch mit Blick auf die Mikroangiopathien –, die Maxime einer vergleichenden Bewertung

weiterhin gilt, wenn es um die Frage der frühen Nutzenbewertung geht. Wir sehen auch – das erfreut uns natürlich nicht, es ist aber so –, dass die Medienberichterstattung zunächst sehr stark auf das Nichterreichen des Wirksamkeitsendpunkts fokussiert war, aber, wie übrigens auch das *arznei-telegramm,* mit keinem Wort erwähnt, dass der primäre Sicherheitsendpunkt als Kern der FDA-Anforderung offenbar erfüllt ist.

Mehr können wir heute dazu noch nicht sagen, uns liegen noch keine Daten vor. Diese werden, wie gesagt, Anfang September auf dem ESC-Kongress präsentiert und sind zeitgleich einer breiten Öffentlichkeit zugänglich. Wir werden dann für Fragen zu dieser Studie selbstverständlich zur Verfügung stehen und auch Auskunft erteilen können. Wie gesagt, im Moment laufen die letzten Auswertungen, bevor die Studienergebnisse publiziert werden. – Dies zur SAVOR-Studie.

Ich bin gerade so schön im Redefluss. Es ist noch ein halber Absatz.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Machen Sie ruhig weiter. Ich frage mich nur für das Protokoll: Wenn Sie einen Text hätten und ihn für das Protokoll zur Verfügung stellen könnten, dann könnte man die Protokollerstellung erleichtern.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Dann können wir nachher abgleichen, ob ich wirklich das abgelesen habe, was dort steht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das ist nicht die Intention.

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich kann es gern zur Verfügung stellen. – Zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung haben wir keine weiteren Kommentare, ebenso wenig zur Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen.

Zu den Therapiekosten, auch im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie – wir hatten es schon einmal an gleicher Stelle –: Nachweislich benötigen Patienten auch laut Fach- und Gebrauchsinformationen Einmalnadeln zur Insulinapplikation sowie Blutzuckerteststreifen und Lanzetten für die Therapie. Dies ist in der Kostenkalkulation so noch nicht berücksichtigt. Wir hatten das, wie gesagt, an anderer Stelle bereits diskutiert. Die Bewertung des IQWiG in den vorläufigen Ergebnissen ist da nicht ganz konsequent. Bei Sitagliptin wird dem Hersteller, zumindest was die Berücksichtigung der Kosten von Einmalnadeln betrifft, nicht widersprochen. Bei uns ist es ein bisschen anders. Wir bitten einfach darum, die genannten Widersprüche im Sinne einer sachgerechten und konsistenten Entscheidung aufzulösen. Denn am Ende des Tages ist es doch wieder so, dass in einem Teil der Diskussion mit Kollegen wieder relevant wird, wie hoch die Vergleichstherapiekosten sind.

Insofern erst einmal vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf Ihre Fragen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank für Ihre Darstellung. Das war jetzt ein brillantes Feuerwerk. Ich hätte Lust, zu sagen: Können Sie es wiederholen?

Ich würde gern das Thema der von Ihnen genannten SAVOR-Studie aufgreifen. Es geht Richtung FDA. Wenn ich es richtig verstanden habe, gibt es den Nachweis „keine Unterlegenheit versus Placebo“, aber kein anderes Ergebnis. Richtig?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ja, diese Studie ist als Safety-Studie aufgelegt worden, denn seit 2008 muss jedes neu zugelassene Antidiabetikum dieses Sicherheitsprofil beweisen. Diese Anforderung, diesen Endpunkt, hat die SAVOR-Studie erreicht. Das ist das, was wir zurzeit sagen können. Es hat die Überlegenheit in der Kombination, also Add-on, im Vergleich zu Placebo in Kombination zur Backgroundtherapie, also anderen antiglykämischen Therapien, nicht darstellen können. Die genauen Ergebnisse, die Subgruppen, wie es mit Patienten aussieht, die Sulfonylharnstoffe, Metformin oder eine Monotherapie oder Insulin und, und, und bekommen haben, können wir zu diesem Zeitpunkt nicht nennen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich würde gerne nachfragen. Ist das Ergebnis von der FDA jetzt schon so abgenommen, oder gehen Sie davon aus, dass es abgenommen wird?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Es hat die Anforderungen erfüllt. Der Clinical Study Report ist noch nicht fertig. Sobald die Unterlagen komplett fertig werden, werden sie von der FDA bewertet. Dieser Schritt steht letztendlich noch aus.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gibt es Nachfragen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Auch ich habe zu dieser Studie eine Nachfrage. Gab es, wie zu erwarten, HbA1c-Unterschiede zwischen den Gruppen? Es geht jetzt gar nicht um Subgruppen, sondern um die gesamte Studie. Denn Sie haben in einer Gruppe eine aktive Therapie, in der anderen ein Placebo, wobei Sie durch die Hintergrundtherapieadaptation vermutlich auch dort eine aktive Therapie haben.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ich kann Ihnen nur das Baseline-HbA1c sagen. Über die Gruppen weiß ich leider nichts.

Herr Dr. Kaiser: Das wäre eine interessante Frage, möglicherweise ein erneuter Baustein dafür, dass die HbA1c-Senkung nicht zwingend zu einer Reduzierung des kardiovaskulären Risikos führt.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Werden wir sicherlich nachschauen.

Herr Dr. Kaiser: Wieder ein Baustein dafür, sich zu überlegen, was man macht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Ich wollte noch einmal nachfragen. Herr Runge, Sie hatten dargestellt, dass bedauerlicherweise die Kombinationsstudien mit dem Insulin bisher nicht dazu geführt hatten, dass zumindest das IQWiG einen Zusatznutzen sehen konnte. Können Sie noch einmal ausführen, worin Sie jetzt aus Ihrer Sicht in den Studien, die Sie eingereicht haben, den Zusatznutzen für die Patienten im Vergleich mit der Vergleichstherapie Insulin, gegebenenfalls Metformin sehen?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Vielleicht darf ich darauf antworten. – Es ist ein bisschen schwierig, wenn man das Add-on Insulin testet. Wenn man wirklich wissen will, was in Kom-

bination mit Insulin ein Produkt kann und was es nicht kann, ist es tatsächlich notwendig, die Hintergrundtherapie weitgehend stabil zu halten. Eine gewisse individuelle Einstellung des Insulins ist notwendig, wurde auch durchgeführt, war ja in der Studie mit 20 Prozent erlaubt. Insofern waren die Patienten aus der Safety-Perspektive ausreichend gesichert. Aber es war keine Treat-to-Target-Studie. Wenn Sie eine Studie mit einer bestimmten Zielerreichung, die Sie vielleicht mit Insulin machen würden, hätten, müssten Sie quasi in beiden Armen Insulin titrieren. Dann hätten Sie wieder Mischergebnisse. Dann fragt man sich: Okay, was wäre da jetzt der Endpunkt? Man könnte sagen: Wie viele Patienten erreichen einen bestimmten HbA1c ohne Hypoglykämien und unter Berücksichtigung der Insulindosis? Aber es ist wirklich schwierig, mit einem oralen Antidiabetikum und einem Therapeutikum wie Insulin einen fairen Vergleich anzustellen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Das habe ich jetzt noch nicht ganz verstanden. Ich habe ein bisschen aufgemerkt, weil Herr Runge von der Verringerung der Insulindosis gesprochen hatte. Ist das denn in den Studien überhaupt zu zeigen, wenn Sie, wie Sie es nennen, die Backgroundtherapie stabil halten? Denn der G-BA geht als Vergleichstherapie davon aus, dass man die Patienten mit dem Insulin, wenn man es entsprechend anpasst, ausreichend behandeln kann, Metformin dann noch für die Patienten, für die es passt, ergänzt. Worin sehen Sie – noch einmal diese Frage – aus den Studien, die Sie vorgelegt haben, den Vorteil für die Patienten, wenn ich zum Beispiel das Saxagliptin dazunehme?

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Sie haben eine suffiziente weitere Absenkung des Blutzuckers, ohne dass Sie deswegen in eine weitere Hypoglykämiegefahr laufen und ohne dass das Gewicht weiter hochgeht. Das ist das, was mit diesen Studien gezeigt wurde. Ja, natürlich wurde im Vergleichsarm, im Placeboarm, mehr Insulin gegeben. Dahin gehend wurde eine relative Insulineinsparung gezeigt, natürlich nicht in dem Maße, als würden Sie eine Zielerreichungsstudie machen, das ist klar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Runge, wollen Sie ergänzen?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Wir haben gerade deshalb in den Ausführungen auf ein sehr spezifisches Patientengut abgezielt, um sozusagen keine generellen Nutzen zu proklamieren, sondern um zu sagen: Es mag therapeutische Situationen geben, wo das Arsenal weitestgehend ausgeschöpft ist oder wo man zum Beispiel bei Niereninsuffizienten eine weitere therapeutische Option mit den beschriebenen Aspekten hätte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Genau bei diesen Patienten hätten Sie natürlich die Option einer Insulinoptimierung, die Sie in diesen Studien nicht vorgenommen haben. Was mich auch ein bisschen wundert, ist, dass Sie in diesem Anwendungsgebiet als Problem beschreiben und sagen, man könnte dann den Effekt der Substanz nicht mehr darstellen, und dass das für Sie bei der Indikation Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff überhaupt kein Thema ist. Da akzeptieren Sie die Vergleichstherapie Insulin plus Metformin und haben im Grunde ge-

nommen, wenn Sie so wollen, die gleiche Problematik. Worauf bezieht sich dann der Effekt, den Sie in der Studie messen?

Wenn man jetzt auf das Ziel der Nutzenbewertung schaut, dann ist das eine durchaus relevante und auch zu beantwortende Frage, nämlich bei Patienten, bei denen die bisherige Therapie nicht ausreicht: Welche Therapieoption wähle ich jetzt? Ich wähle nicht: Ich setze die Therapieoption fort, die ich bisher durchgeführt habe und die nicht ausreichend war, sondern ich habe die Möglichkeit, die bisherige Insulintherapie zu optimieren versus eine zusätzliche Therapie zu wählen. Ich verstehe Ihr Dilemma mit den Zulassungsanforderungen, aber Sie haben auch andere Zulassungsanforderungen für placebokontrollierte Studien in anderen Anwendungsgebieten. Diese placebokontrollierten Studien ziehen Sie in anderen Anwendungsgebieten nicht heran. Da machen Sie im Zweifelsfall einen indirekten Vergleich, weil Sie sagen, das ist keine Studie, die mir die Fragestellung beantwortet. Das haben Sie hier im Grunde genommen genauso. Sie haben eine placebokontrollierte Studie, und Sie könnten theoretisch einen indirekten Vergleich über diese placebokontrollierten Studien durchführen. Es ist also sowohl eine relevante Fragestellung als auch untersuchbar.

Noch einmal – das haben heute mehrere von verschiedenen Bänken gesagt –: Wir untersuchen hier nicht die Zulassung, sondern hier geht es darum, wie der Nutzen bzw. der Zusatznutzen ist. Insofern kann man schon die Frage stellen, welche Studien man dafür eigentlich braucht.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Letztendlich ist die Frage, wie Sie eine Studie Insulin versus orales Antidiabetikum machen würden. Wenn Sie sagen, Backgroundinsulin kann so viel titriert werden, wie es titriert werden sollte, muss, gedacht ist, wie auch immer, werden Sie Abtitrierungen in beiden Armen haben. Dann kann man relativ schlecht sagen, welcher Effekt jetzt von den oralen Antidiabetika und welcher vom Insulin kommt. Um am Ende wirklich sagen zu können: Okay, das ist jetzt der Effekt des oralen Antidiabetikums, müssen Sie die Backgroundtherapie festhalten. Sie könnten natürlich Patienten unnötig belasten und Placebo anstatt Insulin spritzen, aber auch das wäre nicht unbedingt zielführend.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, eine Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Nur noch einmal einen Hinweis. Wenn Sie das im Vergleich untersuchen würden, dann könnte doch auch das ein relevantes Ergebnis sein, unabhängig davon, ob der G-BA Insulindosisveränderungen als einen relevanten Endpunkt sieht oder nicht. Aber genau das könnte ein Ergebnis einer solchen Studie sein. Nehmen wir einmal an, es sind Patienten, die Sie auch deswegen weiter titrieren, weil Sie bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung erreichen wollen, das heißt, Sie beschränken das Kollektiv auf diese Patientengruppe. Sie wollen einen bestimmten Blutzuckerwert anstreben. Dann erreichen Sie das mit einem zusätzlichen oralen Antidiabetikum unter Verwendung von Insulin soundso, unter Entstehung von Hypoglykämien soundso, unter Erreichen von kardiovaskulären Endpunkten soundso versus der Therapiestrategie, bei der Sie dieses orale Antidiabetikum nicht bereitstellen, nicht zur Verfügung haben. Das ist eine ganz klassische Zusatznutzenfrage. Es geht gar nicht darum, herauszurechnen, was der konkrete Effekt an dieser Stelle ist, sondern das haben Sie durch den randomisierten Therapiestrategievergleich gegeben. Das ist eine ganz relevante Fragestellung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Pahor.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Ich gebe Ihnen recht, man könnte das so machen. Man kann das natürlich auch anders sehen. Wir haben manchmal tatsächlich die Schwierigkeit, genau zu wissen, was denn jetzt wirklich greifen würde, wenn wir es denn so oder so machen. Zu Ihrem Punkt Add-on Metformin und Titration von SU: SU ist nicht titriert worden, weil es eine Treat-to-Target-Studie ist, sondern einfach, weil SU laut Fachinformation gegeben wird, ein gewisser Rahmen der Titration gegeben wurde; nicht deswegen, weil mit dieser Studie beabsichtigt wurde, einen bestimmten Zielwert zu erreichen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, noch einmal.

Herr Dr. Kaiser: Der Unterschied an dieser Stelle ist trotzdem, dass Sie das nicht adressieren. Sie haben eigentlich einen Vergleich – ich nenne es jetzt einmal so – Metforminbasistherapie, in der einen Gruppe Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff, unabhängig, ob Titration ja oder nein, versus Insulin. Sie haben ja Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff, die Dreifachkombination. Die Vergleichstherapie ist Insulin plus Metformin. Das heißt, Sie haben im Grunde genommen einen Vergleich Saxagliptin plus Sulfonylharnstoff versus Insulin. Da können Sie sich genauso gut fragen: Wie kann ich den Effekt von Saxagliptin aus einer solchen Konstellation bestimmen? Aber das haben Sie an dieser Stelle nicht thematisiert, ich denke, auch zu Recht nicht thematisiert, weil es genau um die Fragestellung geht: Die bisherige Therapie hat nicht ausgereicht, ich habe jetzt zwei Therapieoptionen, diese beiden Therapieoptionen setze ich ein, und was ist der Zusatznutzen für die eine oder andere Therapie? Es ist eigentlich keine andere Situation als die, die wir bei Insulin-Studien haben. Im Grunde genommen geht es nur darum, das Insulin in der Vergleichstherapie und in der Intervention so anzuwenden, wie man es halt machen würde, und nicht einfach so fortzugeben, wie es bisher schon nicht ausgereicht hat, sondern zu optimieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Pahor, wollen Sie noch einmal den Versuch machen, Herrn Kaiser zu überzeugen?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Ich glaube, die Frage ist vielmehr: Sind die Zulassungsstudien nach den EMA-Guidelines durchgeführt? Das ist eine grundsätzliche Frage. Gibt es – schwarz-weiß – prinzipiell immer die Ablehnung eines solchen Studiendesigns, wie man es mit den Zulassungsbehörden vor einigen Jahren festgelegt hat? Ist das Ziel der frühen Nutzenbewertung? Nimmt man die ab und sagt damit prinzipiell, Sie müssen immer eine andere Studie machen, um in diesem Gremium zu einem Zusatznutzen zu kommen? Oder sagt man, es ist möglicherweise für ein kleines, abgrenzbares Patientengut eben doch eine Option, die man den Patienten noch anbieten kann, wenn der Arzt das in dem Einzelfall für relevant hält, zum Beispiel bei Niereninsuffizienz? Wir können jetzt viel über die Ausgestaltung der Studien sprechen. Aber ich finde schon, es ist eine Grundsatzfrage, ob man mit den Zulassungsstudien, die mit der europäischen Zulassungsbehörde durchgeführt werden und bei denen man den strikten Vorgaben folgt, hier systematisch scheitert. Das ist, glaube ich, die relevante Frage. Deswegen hatte ich noch einmal diesen Punkt angesprochen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Sie hatten in der ersten Stellungnahme auch darauf hingewiesen, § 35a SGB V, wovon auch der Gesetzgeber ausgeht. Damit wird man sich beschäftigen müssen. Das grundsätzliche Problem ist: Wenn man vom Rathaus kommt, weiß man in der Regel, welche Frage man noch hätte stellen können. Es führt aber an dieser Ecke nicht weiter. – Herr Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ich habe mich ein bisschen an der Aussage gestört, dass Sie die Einsparung an Insulin und die Gewichtsabnahme in einer solchen Studie herauszukriegen versuchen. Ich sehe den Zwang, den die EMA Ihnen auferlegt, aber ich kann mir natürlich vorstellen, dass Sie, wenn Sie eine Kombination wählen, bei der in beiden Armen das Insulin titriert werden könnte, nur dann über die Insulineinsparung und über die mögliche Gewichtsreduktion nachher eine Aussage machen können. Sie hatten angesprochen, dass sowohl die Insulindosisreduktion als auch die Gewichtsabnahme ein Ziel wären.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Dann würde man ja tatsächlich erwarten – ich kann darüber nichts sagen, weil ich die Daten nicht kenne –, dass eine stärkere Einsparung da ist. Man würde sehr wahrscheinlich keinen Unterschied im HbA1c sehen. Es ist aber primär die Frage, welche patientenrelevanten Endpunkte am Ende zählen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frage beantwortet? – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich wollte auf die Kombination mit Metformin, also die orale Zweifachkombination, zurückkommen. Da würde mich die durchschnittliche Dosierung von in diesem Fall Glimepirid und Glipizid interessieren.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Im Vergleich versus Glipizid waren es 14,7 und bei Glimepirid 3,33.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Bickel, ist die Frage ausreichend beantwortet? – Ja. –Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Ich würde gerne auf den großen Block Pharmakovigilanzdaten zurückkommen. Wir haben sehr ausführlich die Pankreatitis thematisiert. Können Sie auch zu dem Bereich schwere Überempfindlichkeitsreaktionen etwas sagen?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Palm.

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Ja, diese Überempfindlichkeitsreaktionen sind aufgrund von Spontanmeldungen im Rahmen der Postmarketingphase seit 2011 in der Fachinformation aufgenommen worden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Zentner, befriedigt Sie diese Antwort?

Frau Dr. Zentner: Haben Sie dazu noch ein bisschen konkretere Daten, oder sind es einfach nur Einzelmeldungen? Haben Sie detailliertere Informationen, die uns weiterhelfen?

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Ich suche gerade die Häufigkeiten für Sie heraus. – Überempfindlichkeitsreaktionen sind laut Fachinformation gelegentlich auftretende Erkrankungen des Immunsystems.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frage beantwortet? – Gibt es da irgendwelche Werte, Zahlen, Daten, Fakten?

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Ja. Falls Sie noch weitere konkretere Daten benötigen, können wir gerne noch einmal nachschauen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Zentner, damit einverstanden? – Die Frage ist nur: Wie schnell können welche Zahlen nachgeliefert werden?

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Können Sie noch einmal konkret sagen, auf welchen Punkt Sie hinauswollen? Vielleicht kann ich da eine adäquatere Antwort geben.

Frau Dr. Zentner: Es war einfach die Grundsatzfrage: Welche Datengrundlagen haben Sie zu dem Bereich schwere Überempfindlichkeitsreaktionen? Welche Datengrundlage ist da vorhanden?

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Das sind, wie ich schon erwähnt habe, die Spontanberichte aus der Postmarketingphase, die wir in der Fachinformation zusammengestellt haben. Dazu gehören aber auch anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischen Schocks, die aber seltene Nebenwirkungen sind. Sie sind nach der Zulassung aufgetreten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Gibt es dazu etwas näher Konkretisiertes und Zahlen, die Sie zur Verfügung stellen könnten?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Das sind die Pharmakovigilanzdaten, die wir auch regelmäßig an das BfArM melden. Ich weiß nicht, ob jetzt der Wunsch besteht, dass wir die BfArM-Meldungen dem G-BA übermitteln. Wir wissen aus den Meldungen „gelegentlich“ und „selten“ die Häufigkeit. „Gelegentlich“ – Frau Palm, korrigieren Sie mich – heißt 1 : 100 bis 1 : 1.000 in der Wahrscheinlichkeit, und „selten“ heißt 1 : 1.000 bis 1 : 10.000. Das ist die Häufigkeit. Die Frage ist jetzt wahrscheinlich, ob sich noch irgendwelche systematischen Erkenntnisse daraus ableiten. Da müssten wir, wenn Sie das wünschen, die Zulassungsdaten noch einmal zusammentragen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es wäre gut, diese Zahlen im Protokoll zu haben. Oder, Frau Zentner, wollen Sie jetzt noch mehr?

Frau Dr. Zentner: Der Hintergrund ist, es gibt einen Rote-Hand-Brief dazu, und der hat natürlich eine gewisse Grundlage. Die Frage ist jetzt, ob Sie jenseits dieses Rote-Hand-Briefs neuere Erkenntnisse haben oder es auf den Daten beruht, die Grundlage für den Rote-Hand-Brief waren.

Frau Dr. Palm (Bristol-Myers Squibb): Ich darf an dieser Stelle eine Korrektur machen. Es gab keinen Rote-Hand-Brief, sondern lediglich einen Informationsbrief, den wir aufgrund der Ergänzung, der Änderung der Berichte der Nebenwirkungen, im Nachhinein 2012 verschickt haben. Das heißt, es gab keine rote Hand auf diesem Brief. Es wurde lediglich in den USA ein Dear-Doctor-Letter verschickt, und entsprechend der Analogie haben wir für Europa und Deutschland beschlossen, dass es nur ein Informationsbrief wird. Genau die Daten, die Sie ansprechen, sind 2012 in die neue Fachinformation aufgenommen worden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Reicht Ihnen das jetzt? – Okay, gut. Danke für den Hinweis, was die Häufigkeit angeht. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Das leitet mich gleich zu der Frage über, wie das bei Sitagliptin und bei Vildagliptin ist, ob es diese Nebenwirkungen dort auch gibt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Bitte.

Herr Dr. Dr. Löbner (MSD): Vielen Dank für die Frage zu den Überempfindlichkeitsreaktionen. Das ist in der Fachinformation zu Januvia abgebildet, zu Sitagliptin, und zwar mit der Angabe „Häufigkeit nicht bekannt“. Das Ganze bezieht sich ebenfalls auf Postmarketing-, also nach der Zulassung erstellte Spontanberichte. Man hat diese Sachen in den großen Analysen aus randomisierten Studien, die ich vorhin zitiert habe, nicht gefunden. Das beruht nur auf Spontanberichten. Vielleicht als kleine Ergänzung: Ebenfalls findet sich zum Beispiel in der Fachinformation zu dem Sulfonylharnstoff Glimepirid das Thema Überempfindlichkeitsreaktionen. Diese Sulfonylharnstoffe haben ebenso das Problem, dass sie zum Beispiel auch Kreuzreaktionen mit Sulfonamiden und ähnlichen Medikamenten erzeugen könnten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich frage einen Vertreter der AkdÄ. Herr Dr. Wille, ist das wieder so eine Art Gruppenphänomen? Ich frage dies als medizinischer Laie.

Herr Dr. Wille (AkdÄ): Wir würden davon ausgehen, dass es ein Gruppenphänomen ist. Aber wie es im Grunde schon zum Ausdruck kommt: Die Datenlage ist dafür einfach zu schwach. Das sind seltene Ereignisse. Für Saxagliptin ist es tatsächlich so, dass die Überempfindlichkeitsreaktionen zwischen 1 Promille und 1 Prozent liegen, für andere bisher vielleicht etwas weniger beobachtet. Aber das sind Vigilanzdaten, die per se sehr schwer in der vergleichenden Bewertung sind. Aber grundsätzlich würden wir es, weil es vom Wirkmechanismus her nachvollziehbar ist, als Gruppeneffekt sehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dworak.

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Nur der Vollständigkeit halber, weil gefragt wurde, wie es bei Vildagliptin aussieht. Wir haben den Warnhinweis nicht in der Fachinformation. Ich habe die Fachinformation hier. Da steht es nicht drin.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Eine Nachfrage.

Frau Bickel: Gibt es denn die Meldung? Die Fachinformation ist das eine, aber das waren Spontanberichte. Gibt es diese Meldungen?

Herr Dr. Dworak (Novartis Pharma): Sind mir nicht bekannt, nein.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte kurz auf das zurückkommen, was vorhin angesprochen wurde bezüglich der Anpassung der Insulindosis und der Bewertung von Studien, in denen es um die Fixdosis wegen der Zulassungsanforderungen durch die EMA geht. Es wäre natürlich wünschenswert, wenn man mit einer Studie beides abdecken könnte. Aber die Anforderungen, um die es da geht, sind andere. Da geht es darum, den Wirkstoffeffekt, so wie Sie es beschrieben hatten, herauszurechnen. Das ist ein ganz anderer Ansatz. Da wird zum Beispiel als primärer Endpunkt die HbA1c-Reduktion empfohlen. Da gibt es einfach Bereiche, in denen es nicht dasselbe Ziel gibt und man nicht mit denselben Studien beides nachweisen kann. Das ist ganz klar. Hier gibt es einen Placebovergleich und einen ganz anderen Endpunkt. Da gibt es einfach Grenzen. Da will man einfach wissen, was der Wirkstoff macht, und das möglichst stabil haben, und nicht, wie sich die Therapie wirklich auswirkt, wenn ich sie gebe, und wie der Unterschied in der realen Situation ist. Das ist etwas anderes. Ich denke, damit muss man in einem gewissen Maße leben. Auch wenn sie berücksichtigt werden sollten, heißt das nicht, dass, wenn eine völlig andere Fragestellung dahintersteht, man sie hier verwerten kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Runge, müssen Sie es kommentieren?

Herr Dr. Runge (AstraZeneca): Es ist uns schon schmerzhaft bewusst geworden, dass es zwei unterschiedliche Fragestellungen sind, wenn man sich laufende und abgeschlossene Verfahren ansieht. Es ist trotzdem eine Grundsatzfrage. Mir ist schon klar, dass Sie sich ein anderes Studiendesign wünschen und auch auf Basis eines anderen Studiendesigns Zusatznutzen belegen können oder eben nicht. Ich komme nur aus der Ecke, dass man sagt: Okay, wir haben 2007 oder 2008 mit der EMA eine Zulassungsstudie designt, verabredet und durchgeführt, und wir drehen die Zeitrolle vorwärts und sitzen hier beim G-BA im Jahr 2013, und es wird gesagt, hättet ihr es vor sechs Jahren einmal anders gemacht. Das hilft uns gerade nicht. Insofern ist ein wichtiges Feedback, das wir auch an unsere Kollegen geben, dass wir mit solchen Studien hier Schwierigkeiten haben, aber es hilft uns in unserer jetzigen Situation nicht. Von daher ist meine Grundthese eigentlich nur: Ich glaube, dass der Gesetzgeber im Rahmen der frühen Nutzenbewertung davon ausgegangen ist, dass man sich auf Basis der Zulassungsstudien einer Frühbewertung nähert. Es ist ja auch vorgesehen, dass der G-BA weitere Nachweise nachfordern kann. Auch das steht so in der Verfahrensordnung bzw. in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung. Nur dies war mein Punkt. Dass wir jetzt erst einmal mehrere Jahre in einem Indikationsgebiet, das draußen relevant ist, überhaupt keinen Zusatznutzen nachweisen können, ist einfach ein Dilemma, bei dem ich glaube, dass man es auf dem Weg mit Einzelfällen, bei bestimmten, klar umreißbaren Patientenpopulationen, hier als Beispiel den Niereninsuffizienten, einmal versuchen könnte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich kann nur auf den Gesetzgeber hinweisen, der bestimmte Entscheidungen getroffen hat. Auf der anderen Seite haben Sie auf die Grundsatzthematik, die der Gesetzgeber angesprochen hat, auch schon hingewiesen, nämlich die

Frage der Berücksichtigung dieser Studien. Es ist angekommen, schriftlich, mündlich wiederholt. – Herr van Poppel.

Herr van Poppel: Ich habe eine Frage bezüglich des Anwendungsgebiets Saxagliptin/Metformin, insbesondere in Bezug auf die Studie 2, die Studie gegenüber Glimepirid. In diese Studie sind nur Patienten über 65 Jahre eingeschlossen. In der Nationalen Versorgungs-Leitlinie wird für Patienten im Alter ein HbA1c-Zielbereich zwischen 7 und 8 Prozent für sinnvoll gehalten. Sind Sie auch der Auffassung, dass deswegen für alle Patienten unterhalb von 8 Prozent nach heutigen Kenntnissen eine Therapieintensivierung nicht angebracht ist? Ich frage dies insbesondere, weil 76 Prozent der Patienten in dieser Studie einen Ausgangs-HbA1c-Wert von unterhalb 8 Prozent hatten.

Frau Dr. Pahor (AstraZeneca): Nein, bin ich nicht. Es ist aber auch nicht so, dass, wenn ein Arzt einen Patienten in eine Studie einschließt, er einfach wahllos irgendwelche Patienten zwingt, für das Protokoll irgendetwas zu machen, was für diesen Patienten nicht sinnig ist. Wenn ein Patient in eine Studie aufgenommen wird, in der es per Protokoll vorgegeben ist, dass dieses und jenes passieren soll, dann eignet sich dieser Patient und braucht dieser Patient das, sonst wäre er gar nicht in der Studie. Es ist patientenindividuell, auch wenn es per Protokoll ist. Es ist dann nur für eine bestimmte Patientenpopulation, aber es ist für diese individuellen Patienten nötig, sonst wären die gar nicht drin.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ausreichend beantwortet, oder? – Okay, gut. – Herr Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Zur Geschichte mit den 7 bis 8 Prozent. Dass wir das bei über 70-Jährigen, die auf die 80 zugehen, dann nicht mehr so eng sehen, okay, aber bei einem 65-Jährigen würde ich durchaus eine optimierte Therapie für sinnvoll halten. Der will 80, der will 90 werden, und wir wissen einfach, dass der 75-, 78-Jährige oder 80-Jährige ein höheres Hypoglykämierisiko hat. Aber bei jemandem, der 65 ist, würde ich persönlich möglichst zielorientiert arbeiten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Pahor, so habe ich Sie aber auch verstanden. – Ich schaue in die Runde: Gibt es noch Fragen dazu? – Diesen Eindruck habe ich nicht. Wir hatten das Thema Zahlen und Kosten am Ende kurz thematisiert. Ich glaube, wir brauchen das hier nicht weiter zu verfolgen. Die Botschaften sind angekommen. Wir werden an dieser Ecke relativ gleichförmig Themen abarbeiten.

Ich schaue in die Runde: Gibt es von Ihnen noch Bemerkungen, von anderen Teilnehmern aus dem Anhörungskreis? – Das ist nicht der Fall. Dann beenden wir den dritten Teil der Anhörung.

Ich bedanke mich bei allen Anwesenden. Herr Runge, Frau Pahor, auch Sie von Bristol-Myers Squibb, wenn Sie noch die Gelegenheit für ein abschließendes Wort nutzen wollen, würde ich Ihnen die Zeit geben. Ansonsten ist, glaube ich, alles gesagt. Alle Aspekte werden in die Abwägung einbezogen werden. Ich kann Ihnen nur zusichern, Herr Runge, dass Sie dadurch, dass Sie erst im dritten Teil an der Reihe waren, nicht benachteiligt, aber auch nicht bevorteilt werden. Manches bleibt hängen, alles wird protokolliert und kann nachgelesen

werden. Ich kann Ihnen nur zusichern, dass alles, was im schriftlichen Stellungnahmeverfahren angesprochen worden ist, berücksichtigt wird. Ich glaube, dass in den drei Teilen, die wir heute zu dem Thema Gliptine gehört haben, wesentliche Aspekte angesprochen worden sind, die alle in der Gesamtheit in die Bewertung einbezogen werden.

Ich bedanke mich bei Ihnen, dass Sie mit uns so viel Geduld hatten. Wir hatten die Geduld allerdings auch mit Ihnen. Ich wünsche Ihnen ansonsten einen guten Heimweg, und vor allen Dingen wünsche ich Ihnen: Bleiben Sie gesund. Schönen Dank. Ich schließe die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 17.52 Uhr



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2013-04-01-D-054 Sitagliptin

Stand: Juni 2013

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Sitagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	**Dreifach-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff und Metformin** Sulfonylharnstoffe (SH) Metformin Gliptine Inkretinmimetika Acarbose Insulin
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	- Bestehende Therapiehinweise zu Sitagliptin und Vildagliptin (AM-RL, Anlage IV), Disease-Management-Programme (DMP) – Diabetes mellitus Typ 2: - Beschluss zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens vom 7.12.2010 zu einem Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren (siehe auch Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Metformin, SH zu bevorzugende Therapiestrategien Insulin, wenn angezeigt - Beschluss über die Nutzenbewertung von Linagliptin nach § 35a SGB V vom 21.Februar 2013 Zweckmäßige Vergleichstherapie für Dreifachkombinationstherapie Linagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin: Metformin + Humaninsulin - Beschluss über die Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin nach § 35a SGB V vom 2. Mai 2013 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Linagliptin (neues Anwendungsgebiet) nach § 35a SGB V vom 16. Mai 2013

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Sitagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	- Beschluss über die Nutzenbewertung von Dapagliflozin nach § 35a SGB V vom 6. Juni 2013 - Verordnungssausschluss der Glitazone- AM-RL, Anlage III - Verordnungseinschränkungen schnell wirkende/ lang wirkende Insulinanaloga- AM-RL, Anlage III
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	*Siehe systematische Literaturrecherche*
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	Sulfonylharnstoffe (FB) Metformin (FB) Humaninsulin (FB)
• […] vorzugsweise eine Therapie, […] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	zu SH: Glibenclamid, Glimepirid; Gliquidon und Gliclazid spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle

Verwendete Abkürzungen: AM-RL=Arzneimittel-Richtlinie, FB=Festbetrag, SH=Sulfonylharnstoff

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Sitagliptin A10BH01 Januvia®	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¬)-Agonisten (d.h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPAR¬-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem (PPAR¬)-Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken. Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit: Einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. Einem PPAR¬-Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR¬-Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken. 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.	
Metformin A10BA02	Therapie des Diabetes mellitus Typ 2; insbesondere bei übergewichtigen Patienten, bei denen allein durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Einstellung des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Bei Erwachsenen kann Metformin in Form einer Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika bzw. Insulin angewendet werden.	
Sulfonylharnstoffe		
Glibenclamid A10BB01	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen, wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Glibenclamid kann als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin verwendet werden.	
Glimepirid A10BB12	Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen.	
Gliquidon A10BB08	Nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus bei Erwachsenen (NIDDM, Typ II), wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht und ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglucosespiegels geführt haben. Als Monotherapie oder in Kombination mit Metformin.	
Gliclazid A10BB09	Nicht insulinabhängiger Diabetes mellitus (Typ 2) bei Erwachsenen, sofern eine Diät, körperliche Aktivität u. Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichend sind, um den Blutzuckerspiegel einzustellen.	
Gliptine (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren)		
Zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2		
	Als Monotherapie	**In Kombination mit**

Sitagliptin A10BH01	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.	**Metformin**, wenn Ernährung und Bewegung plus Metformin allein nicht zur Blutzucker-kontrolle ausreichen.	einem **Sulfonyl-harnstoff**, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	einem **Thiazolidindion**, wenn die Anwendung eines Thiazolidindions angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem Thiazolidindion den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem **Sulfonyl-harnstoff und Metformin**, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	einem **Thiazolidin-dion und Metformin**, wenn die Anwendung eines Thiazolidindion angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifach-therapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	**Insulin**, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Vildagliptin A10BH02	bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist.	**Metformin** bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist.	einem **Sulfonyl-harnstoff** bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	einem **Thiazolidindion** bei Patienten mit ungenügender Blutzuckerein-stellung, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet ist.	einem **Sulfonyl-harnstoff und Metformin**, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken		**Insulin**, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.
Inkretinmimetika							
	Als Monotherapie	**In Kombination mit**					

Exenatide A10BX04		Behandlung des Typ-2 Diabetes mellitus in Kombination mit • Metformin/Sulfonylharnstoff/Thiazolidindionen/Metformin und Sulfonylharnstoff oder Metformin und Thiazolidindionen bei erwachsenen Patienten, bei denen mit der maximal verträglichen Dosis dieser oralen Therapien eine angemessene Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte. BYETTA ist ebenfalls angezeigt als Kombinationstherapie mit Basalinsulin mit oder ohne Metformin und/oder Pioglitazon bei Erwachsenen, die mit diesen Substanzen keine angemessene Blutzuckerkontrolle erreicht haben.
Liraglutid A10BX07		Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen angewendet, um eine Blutzuckerkontrolle zu erreichen: In Kombination mit: – Metformin oder einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz maximal verträglicher Dosis bei Monotherapie mit Metformin oder Sulfonylharnstoff; In Kombination mit: – Metformin und einem Sulfonylharnstoff oder Metformin und einem Thiazolidindion bei Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika.
Lixisenatid		Lyxumia wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit oralen blutzuckersenkenden Arzneimitteln und/oder Basalinsulin, wenn diese zusammen mit Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (für verfügbare Daten zu den verschiedenen Kombinationen siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Glinide		
Nateglinid A10BX03		Kombinationstherapie mit Metformin bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die nicht ausreichend mit einer maximal tolerierbaren Metformin-Dosis eingestellt werden können.
Repaglinid A10BX02	Diabetes mellitus Typ 2, wenn der Blutzuckerspiegel durch Diät, Gewichtsreduktion und körperliche Aktivität alleine nicht mehr ausreichend reguliert werden kann. Repaglinid kann bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 auch in Kombination mit Metformin eingenommen werden, falls die Blutzuckereinstellung mit Metformin allein nicht zufriedenstellend reguliert werden kann. Die Therapie sollte als Ergänzung zu Diät und körperlicher Bewegung begonnen werden, um die Blutzuckerwerte in Abhängigkeit von der Mahlzeit zu reduzieren.	
Glitazone (Thiazolidindione)	*Verordnungsausschluss Anlage III - Arzneimittel-Richtlinie*	
Alpha-Glukosidaseinhibitoren		
z.B. Acarbose A10BF01	Diabetes mellitus Typ 2 wenn durch Diät und körperliche Betätigung keine ausreichende Blutzuckereinstellung erreicht wurde, auch in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Insulin.	
Insulin		
Bspl. Humaninsulin	Zur Behandlung des Diabetes mellitus.	
Selektive Natrium-Glucose-Cotransport-Inhibitoren (SGLT-2-Inhibitoren)		
Dapagliflozin A10BX09 Forxiga®	Forxiga ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als: Monotherapie Wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird. Add-on-Kombinationstherapie In Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker zusammen mit einer Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrollieren (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich verfügbarer Daten zu verschiedenen Kombinationen).	

Quellen: AMIS-Datenbank, Lauer-Taxe, Fachinformationen

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation ***„Diabetes Mellitus Typ 2"*** durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am ***25.04.2013*** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, DAHTA, NIHR HSC. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab ***644*** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Davon wurden **82** Quellen eingeschlossen. *Die Evidenzsynopse enthält ergänzend eine Darstellung pivotaler Studien von besonderer Bedeutung.* Insgesamt ergab dies **39** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Cochrane Reviews

Richter, 2008 [37] Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus	Fragestellung To assess the effects of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs.
	Methodik Suchzeitraum bis Jan 2008 Vergleich (Behandlung von mind. 12 Wochen mit DPP-4 Inhibitoren; Range: 12-52 Wochen): • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. Placebo; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. einzelne Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika vs. andere Kombinationen der Antidiabetika; • Sitagliptin oder Vildagliptin vs. intensive Lifestyle Interventionen Endpunkte: • Primäre Endpunkte: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert); Nebenwirkungen; gesundheitsbezogene Lebensqualität • Sekundäre Endpunkte: Körpergewicht, [nicht untersuchte Endpunkte bzw. limitierte Daten: ß-Zellenfunktion; Mortalität (Gesamtmortalität; Diabetes bezogene Mortalität); Morbidität (Gesamtmorbidität, Diabetes und kardiovaskuläre Morbidität); Kosten
	Ergebnisdarstellung Es wurden 25 RCTs von guter Qualität eingeschlossen mit totalen N= 12.864 (gewertet nach den normalen Kriterien wie Randomisierung, Verblindung, etc.) Hauptergebnisse: • HbA1c-Wert (Veränderung Ausgangswert - Wert am Ende der Studie) ○ Sitagliptin (6 RCTs) oder Vildagliptin (6 RCTs) versus Placebo: Unter Berücksichtigung aller Studien, zeigte sich eine hohe Heterogenität (I^2= 65% und 95%) aufgrund japanischer Studien. Nach Ausschluß dieser Studien sag I^2 auf 25%. Stat. signifikanter Vorteil von Sitagliptin und Vildagliptin (Ø- Difference: -0.7 (95%: -0.8, -0.6); p<0.00001 / -0.6 (95%KI: -0.07,-0.05); p<0.00001). - Bei separater Betrachtung von 12 Wochen und 52 Wochen bleiben die DPP-4 Inhibitoren im Vergleich zu Placebo stat. signifikant im Vorteil. ○ Sitagliptin (2 RCTs) oder Vildagliptin (3 RCTs) versus Monotherapie mit anderen Antidiabetika: Stat. signifikanter Unterschied zum Nachteil von Sitagliptin und Vildagliptin [Ø-Differenz: 0.33 (95%KI: 0.18-0.48; p= 0.000020) / 0.30 (95%KI: 0.14-0.46; p<0.00001)]. ○ Sitagliptin oder Vildagliptin in Kombination mit anderen

	Antidiabetika versus andere Kombinationen der Antidiabetika: Nur Sitagliptin zeigt einen stat. signifikanten Vorteil (Ø-Differenz: -0.40; 95%KI: -0.47;-0.33; p<0.00001); Vildagliptin zeigt keinen stat. signifikant unterschiedlichen Effekt gegenüber anderen Antidiabetika Kombinationen. • Nebenwirkungen: Statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der Infektionen unter Sitagliptin (RR: 1.15; 95%KI: 1.02-1.31,P=0.03) gegenüber den Vergleichstherapien, nicht aber unter Vildagliptin. Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin) hinsichtlich Therapieabbruchs aufgrund schwerer Nebenwirkungen und ernste Nebenwirkungen. • Gewicht: ○ Sitagliptin oder Vildagliptin versus Placebo: Signifikante Gewichtsreduktion unter Placebo gegenüber Sitagliptin und Vildagliptin (Ø -Difference: 0.7 kg; 95%KI: 0.3-1.1; p= 0.0002 / 0.8 kg; 95%KI: 0.2-1.3; p=0.009). ○ Sitagliptin (3 RCTS) oder Vildagliptin (1 RCT) versus Antidiabetika (Monotherapie): In den meisten Studien trat unter Kontrolle eine statistisch signifikante oder gleichwertige Gewichtsreduktionauf, wenn verglichen wird mit Sitagliptin oder Vildagliptin (Ø-Differenz: Sitgaliptin: 0.6; 95%KI: 0.13-1.07; p=0.012 / Vildagliptin: 1.55; 95%KI: 0.19-1.32; p=0.0089).
	Kommentar der Autoren: • Hohe Heterogenität: Japanische Studien, viele unterschiedliche Substanzen bei Vergleich von DPP-4 Inhibitoren in Kombination mit anderen Kombinationstherapien, Unterschiede im Patientenkollektiv (vorbehandelte vs. nicht-vorbehandelte Patienten). • Daten zu klinisch relevanten Endpunkten wie Mortalität und Morbidität fehlen. • Die Aussagen basieren teilweise auf wenigen RCTs.

Systematische Reviews

Bennett, 2011[5] (Agency for Healthcare Research and Quality) Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 27.	• Fragestellung Given the number of medications available for type 2 diabetes mellitus, clinicians and patients need information about their effectiveness and safety to make informed choices. The objective of this review was to summarize the benefits and harms of medications (metformin, second-generation sulfonylureas, thiazolidinediones, meglitinides, DPP-4-inhibitors, and glucagon-like peptide-1 [GLP-1] receptor agonists), as monotherapy and in combination, for the treatment of adults with type 2 diabetes. • The EPC investigators were guided by 4 key clinical questions, which pertained to adults aged 18 years or older with a diagnosis of type 2 diabetes mellitus. The questions are paraphrased as follows: 1. Intermediate outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on the intermediate outcomes of glycemic control as measured by A1c, body weight, and lipids, including LDL-C, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and triglycerides? 2. Long term outcomes: What are the comparative effects of various treatment options on long-term clinical outcomes, including all-cause mortality, cardiovascular mortality, cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), retinopathy, nephropathy, and neuropathy? 3. Adverse effects: How do the various treatment options compare with regard to risks of adverse events and side effects? 4. Differences in subgroups: Do the safety and effectiveness of treatment options differ across patient subgroups, especially for adults aged 65 or older? • Methodik (Die ausführliche Darstellung der Methodik findet sich in der Publikation.) • Systematische Literaturrecherche bis April 2011 (als Update zu dem Report aus 2007) • Vergleiche: alle Wirkstoffe, die zur Behandlung des DM 2 eingesetzt werden. • Ergebnisse (An dieser Stelle nur eine kurze Zusammenfassung der ausführlichen Ergebnisse gegeben.) • **Key Question 1**. In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, • what is the comparative effectiveness of these treatment options (see list of • comparisons) for the intermediate outcomes of glycemic control (in terms of • HbA1c), weight, or lipids? • Intermediate clinical outcomes were the most frequently evaluated outcomes. We identified 121 relevant articles with data from RCTs that addressed either HbA1c, body weight, or lipids. Fifty-one of the studies had also been included in the 2007 comparative effectiveness review. • HbA1c. We found that most diabetes medications (metformin, thiazolidinediones, sulfonylureas, and repaglinide) reduced HbA1c to a similar degree, by about 1 absolute percentage point when compared with baseline values, after 3 or more months of treatment.

- Metformin was more effective in reducing HbA1c than the DPP-4 inhibitors as monotherapy (by about 0.4 absolute percentage points).
- Two-drug combination therapies with metformin (such as metformin plus thiazolidinediones, metformin plus sulfonylureas, and metformin plus DPP-4 inhibitors) were generally more effective in reducing HbA1c than was metformin monotherapy (by about 1 absolute percentage point). Most combinations of metformin, sulfonylureas, and thiazolidinediones had similar efficacies in lowering HbA1c. Although we included comparisons with the GLP-1 agonists, we graded the evidence for these comparisons as insufficient or low; therefore, we were limited in our ability to draw firm conclusions about their effectiveness.

- Weight. Diabetes medications varied in terms of their effects on body weight. Notably, weight change was small to moderate, generally less than 2 kg between baseline and final values. Unlike thiazolidinediones or sulfonylureas, metformin was not associated with weight gain, with a mean difference of about −2.6 kg between metformin and the other drugs, in trials that lasted more than 3 months but generally less than 1 year. Although placebo-controlled trials of metformin were excluded from this review, we know from the 2007 evidence report that metformin was the GLP-1 agonists were associated with a relative weight change of about 2.5 kg.

- Lipids. The effects on lipid levels varied across medication type, but most were small to moderate (changes of about 0.5 mg/dL to 16 mg/dL for LDL, 0.5 mg/dL to 4 mg/dL for highdensity lipoprotein [HDL], and 0 mg/dL to 33 mg/dL for triglycerides [TG]), in studies that generally lasted between 3 and 12 months.
- Metformin had favorable effects on all the lipid classes: It decreased LDL more effectively than did sulfonylureas, rosiglitazone, or pioglitazone, and it decreased TG more efficiently than sulfonylureas or rosiglitazone. However, pioglitazone was more effective than metformin in decreasing TG. The addition of rosiglitazone to metformin increased LDL and HDL but also increased TG when compared to metformin monotherapy and to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of pioglitazone to metformin also increased HDL but decreased TG when compared to the combination of metformin and a sulfonylurea. The addition of DPP-4 inhibitors to metformin did not have an effect on HDL in comparison with metformin monotherapy.
- We noted that one medication or class may have favorable effects on one lipid outcome and unfavorable effects on another lipid outcome. For instance, rosiglitazone was less effective than pioglitazone in decreasing LDL, and it increased HDL to a lesser extent than did pioglitazone, but both favorably decreased TG.

- **Key Question 2.** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative effectiveness of the treatment options in terms of the following long-term clinical outcomes? (All-cause mortality, Cardiovascular mortality, Cardiovascular and cerebrovascular morbidity (e.g., myocardial infarction and stroke), Retinopathy, Nephropathy, Neuropathy)

- Although we identified 41 new studies in addition to the 25 studies included in the 2007 evidence report, the new studies were generally of short duration (less than 1 year) and had few long-term events (such as deaths and cardiovascular disease), making any estimates of risk difference very imprecise. Therefore, most comparisons for this key question had a low strength of evidence.

13

-
- Metformin was associated with slightly lower all-cause mortality and cardiovascular disease mortality than were sulfonylureas. However, the evidence was limited by inconsistency between the trials and observational studies and the overall low precision of the results, due to the rarity of events. Data from the 2007 evidence report also showed that treatment with metformin was associated with a decreased risk of cardiovascular mortality when compared with any other oral diabetes agent or placebo, although the results for all-cause mortality and cardiovascular morbidity were not significant.

- We found few studies with the newer DPP-4 inhibitors and GLP-1 agonists, but overall the evidence on these newer agents was insufficient to allow us to make any meaningful conclusions. Few studies included insulin added to oral medications or compared other two-drug combination therapies.

- Few studies addressed microvascular outcomes of nephropathy, retinopathy, or neuropathy. We found moderate strength of evidence that pioglitazone is better than metformin at reducing short-term nephropathy, based on two short-duration RCTs. Only three comparisons were included for the outcome of neuropathy, and these studies were limited by their small sample sizes and poorly defined outcomes. We did not identify any studies for the outcome of retinopathy.

- **Key Question 3** In adults age 18 or older with type 2 diabetes mellitus, what is the comparative safety of the treatment options in terms of the following adverse events and side effects? (Hypoglycemia, Liver injury, Congestive heart failure, Severe lactic acidosis, Cancer, Severe allergic reactions, Hip and non-hip fractures, Pancreatitis, Cholecystitis, Macular edema or decreased vision, Gastrointestinal side effects)

- This Key Question was addressed by 107 studies.

- Hypoglycemia. Hypoglycemic episodes were three to seven times as frequent in people taking sulfonylureas as in those taking metformin, thiazolidinediones, or DPP-4 inhibitors. Combination therapies that included a sulfonylurea plus metformin also had an excess hypoglycemia risk when compared to metformin plus a thiazolidinedione.

- Congestive heart failure. Based on a single RCT with moderate risk of bias, we found low strength of evidence that the risk of congestive heart failure (CHF) was higher with combination therapy containing rosiglitazone than with a combination of metformin and a sulfonylurea (relative risk [RR] 2.1). We also found a higher risk of CHF with thiazolidinedione monotherapy than with sulfonylurea monotherapy. We were unable to draw any useful conclusions about CHF risk from other drug comparisons of interest, either because of an absence of evidence, conflicting results, or the low quality of the studies.

- Gastrointestinal side effects. Metformin was associated with higher risk of gastrointestinal side effects than were all other medications, regardless of whether the metformin was used as monotherapy or as part of combination therapy.
-
- Other adverse events. We found reports of four types of adverse events that were not addressed in our previous evidence report: macular edema, cholecystitis, pancreatitis, and fractures. Except for fractures, the majority

14

	of the evidence was graded as low strength because the availability of only a few studies and events limited the assessment of consistency and precision of the results. •We did find a high strength of evidence showing that thiazolidinediones, either in combination with another medication or as monotherapy, were associated with a 1.5-fold higher risk of bone fractures than was metformin alone or in combination with sulfonylurea. •We also found little evidence regarding liver injury and cancer, outcomes included in the 2007 evidence report. However, in agreement with other reviews, we found a moderate strength of evidence for a lack of increased risk of lactic acidosis with metformin treatment, as compared to a sulfonylurea or a combination of metformin and sulfonylurea. • **Key Question 4** Do the safety and effectiveness of these treatment options • (see list of comparisons) differ across subgroups of adults with type 2 • diabetes, in particular for adults age 65 or older, in terms of mortality, • hypoglycemia, cardiovascular, and cerebrovascular outcomes? • Twenty-eight studies applied to Key Question 4. • We found that when compared to men, women taking rosiglitazone either as monotherapy or in combination were at higher risk for bone fractures than were those taking metformin alone or in combination with sulfonylureas. • However, for the majority of comparisons, the available studies did not have sufficient power to allow for subgroup analyses, and few studies occurred exclusively in a subpopulation. We found no conclusive information to predict which subgroups of patients might differentially respond to alternative treatments.
	• Anmerkungen der Autoren Overall, few studies contained sufficient data on event rates to make it possible to analyze major clinically important adverse events and long-term complications of diabetes. 1. We identified few published studies on long-term clinical outcomes such as cardiovascular disease, stroke, nephropathy, and neuropathy. 2. Few studies used standard measures for diabetic nephropathy and kidney function, such as estimated glomerular filtration rate, or clinical outcomes, such as time to dialysis, as outcomes in their comparisons of these medications. 3. We identified few observational studies that examined macular edema, cancer, and fractures as related to thiazolidinediones, insulin, and other medications.
Monami, 2009 [31] Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials	• Fragestellung • Meta-analyse von RCTS zur Beurteilung der Rolle von DPP-4-Inhibitoren bei der Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2
	• Methodik Suchzeitraum der systemtische Literaturrecherche nach RCTs bis 2008 (publiziert/nicht publiziert) Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo oder einer anderen aktiven

15

	Vergleichstherapie (andere orale Antidiabetika und/oder Insulin Beobachtungsdauer >12 Wochen Eingeschlossene Studien: RCTs (Cross-over, Parallelserien) Endpunkte: HbA1c Wert, Hypoglykämien, andere Nebenwirkungen
	Eingeschlossene Studien: 41 (9 unveröffentlichte und 32 veröffentlichte) Ergebnisse (Hinweis: zu Saxagliptin nur Phase II Studien vorhanden): <u>HbA1c Wert</u> Sitagliptin und Vildagliptin zeigten eine stat. signifikante Reduktion des HbAc1 Wertes (bei publizierten Studien, Trend bei unpublizierten Studien), wenn verglichen wurde gegen Placebo (publizierte Studien: -0.70 (-0.80, -0.59); p<0.001 / unpublizierte Studien (basierend auf 4 Studien): -0.68 (-1.57-0.21); p= 0.21). Zu Saxagliptin keine separate Analyse, da nur eine Studie vorhanden. Ähnliche Ergebnisse wurden sowohl bei einer Monotherapie als auch in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika berichtet, wenn verglichen wird mit Placebo. In den Studien mit aktiven Vergleichstherapien, zeigten DPP-4 Inhibitoren einen vergleichbaren Effekt gegenüber Thiazolidinedion. Sulfonylharnstoffe und Metformin hingegen waren den DPP-4 Inhibitoren in ihrer Wirksamkeit überlegen. Zu Acarbose konnte keine Meta- Analyse durchgeführt werde, da nur eine Studie verfügbar war. <u>Körpergewicht</u> DPP-4 Inhibitoren zeigten keinen stat. signifikanten Effekt auf den BMI, wenn verglichen wurde mit Placebo. Es wurde jedoch eine stat. Signifikanz zugunsten der DPP-4 Inhibitoren erreicht, wenn verglichen wurde mit Thiazolidinedion (-0.2 (-0.3,-0,1) kg/m2; p=0.008). Aufgrund unzureichender Datenlage zu diesem Endpunkt, waren keine Analysen mit anderen oralen Antidiabetika möglich. <u>Hypoglykämie</u> Vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien unter DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin), wenn verglichen wird mit Placebo oder diese in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin gegeben werden. Bei einem direkten Vergleich zwischen DPP-4 Inhibitoren und Sulfonylharnstoffe, zeigten DPP-4 Inhibitoren ein stat. signifikant geringeres hypoglykämisches Risiko (keine Signifikanzangabe); nicht aber gegenüber Thiazolidinedion. Alle Studien berichteten schwere Hypoglykämien unter Sitagliptin (N=6) und Vildagliptin (N=4). Drei weitere Studien berichteten schwer Hypoglykämien bei 5 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin vs. 9 Patienten in der Vergleichsgruppe (alle behandelt mit Sulfonylharnstoffen). Keine schweren Hypoglykämien unter Vildagliptin vs. 5 unter den Vergleichstherapien (alle Placebo). Schwere hypoglykämische Ereignisse unter Vildagliptin traten nur in Kombination mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin auf. <u>Andere Nebenwirkungen</u> DPP-4 Inhibitoren zeigten kein stat. signifikant erhöhtes Gesamtrisiko auf

16

	andere Nebenwirkungen, wenn verglichen wird mit Placebo oder Thiazolidinedion. Gegenüber Sulfonylharnstoff und Alpha-Glukosidase Inhibitoren zeigten die DPP-4 Inhibitoren eine stat. signifikant geringere Inzidenz (Sulfonylharnstoff: 0.64; 95%KI: 0.51-0.80; p<0.001; N= 2 Studien / Alpha-Glukosidase Inhibitor: 0.51; 95%KI: 0.39-0.67; p<0.001; N= 2 Studien). Bei Metformin zeigte sich ein grenzwertiges Ergebnis (0.78; 95%KI: 0.61-1.00; p= 0.050). Keine Unterschiede hinsichtlich des Mortalitätsrisikos zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien. Keine Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse zwischen DPP-4 Inhibitoren und den Vergleichstherapien. Stat. signifikant vermehrtes Auftreten von Entzündungen im Nasenrachenraum unter Sitagliptin (keine Signifikanzangabe), nicht aber unter Vildagliptin.
Belsey, 2008 [4] Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: a meta-analysis	• Fragestellung • The aim of this study was to quantify the effect of a sulphonylurea on glycaemic control and the risk adverse events when incorporated into the treatment regimen of patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. • Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche nach RCTs zu Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 die eine zusätzliche Sulfonylharnstoff Therapie bekamen.
	• Methodik Systematischen Literaturrecherche (keine Angabe zum Zeitraum) • Population: Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle nach einer max. (Mono-)Behandlung mit Metformin • Endpunkte: HbA1c-Wert, FPG (fasting plasma glucose), Hypoglykämierate, Gewichtszunahme • Studiendauer: mind. 12 Wochen
	• Ergebnisdarstellung (6 RCTs eingeschlossen mit N=1363 Patienten) • HbA1c / FPG: Es zeigte sich ein durchschnittlicher Unterschied des HbA1c-Wertes um 0.91% (0.71-1.11; p= 0.00011) und ein durchschnittlicher Unterschied des FPG von 1.8 mmol/l (95%KI: 1.1-2.5: p= 0.0026), wenn gegen den Ausgangswert verglichen wird. Die HbA1c Reduktion bewegte sich in einem Bereich von 0.57-1.50 %. • Hypoglykämie: Der Anteil Patienten die eine symptomatische Hypoglykämie berichteten lag zwischen 10.9% und 72.5%, bei jedoch stat. signifikanter Heterogenität zwischen den Studien (p<0.00001). Es zeigte sich in der gepoolten Analyse ein stat. signifikant vermehrtes Auftreten an Hypoglykämien unter Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber den anderen Vergleichstherapien [(basierend auf 2 Studien mit Metformin allein als Vergleichstherapie, basierend auf 2 Studien mit Vergleichstherapie Sitagliptin oder Vildagliptin, basierend auf einer Studie mit Nateglinid) (OR: 5.3; 95%KI: 1.7-16.3; p= 0.03)].

17

	• Gewichtszunahme: Keine gepoolte Analyse möglich. Zwei Studien mit Vergleichstherapie Metformin: Gewichtsreduktion unter Metformin zu verzeichnen. Studien zu Sitagliptin zeigten einen neutralen Effekt auf das Körpergewicht und zwei Studien mit Thiazolidindion als Vergleichstherapie, zeigten eine Gewichtszunahme unter Thiazolidindion. •
	• Anmerkungen der Autoren • Vorbehandlung mit Metformin war zwischen den Studien und zwischen den Patienten in den Studien unterschiedlich. • Unterschiede in Einschlusskriterien der Studien: Stat. signifikante Unterschiede in Ausgangs- HbAc1 und FPG-Wert der Patienten (p<0.00001). • Keine Aussagen/Studien zu Sulfonylharnstoff Monotherapie oder wenn Sulfonylharnstoffe in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika außer Metformin gegeben wird. • Ergebnisse in dem Review waren nicht immer die primären Endpunkte der Studien.
Monami ,2008 [32] Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis	• Fragestellung • Aim of the present meta-analysis is to collect available information on the efficacy of different hypoglycemic drugs, in combination with metformin, in patients failing to metformin, or to other oral monotherapies.
	• Methodik Systematische Literatursuche bis 2007 Voraussetzung: Therapieversagen einer vorherigen oralen hypoglykämischen Therapie Vergleichstherapien: RCTs verschiedener oraler Antidiabetika im Vergleich zu Placebo oder einer anderen aktiven Substanz in Kombination mit Metformin • Sulfonylharnstoffe (5 Studien) • Alpha-Glukosidase Inhibitoren (N= 5 Studien) • Thiazolidione (N= 3 Studien) • Glinide (N= 2 Studien) • GLP-1 Agonisten (N= 1 Studie) Endpunkt: HbA1c-Wert
	• Ergebnisdarstellung Es wurde insgesamt 27 RCTs eingeschlossen. 16 Placebo-kontrollierte Studien und 11 Studien die zwei aktive Vergleichstherapien verglichen. • Placebo-kontrollierte Studien verschiedener oralen Antidiabetika plus Metformin: Reduktion des HbA1c Wertes lag bei 0.85 (0.78-0.94) unter Sulfonylharnstoff; 0.42 (0.40-0.44) unter Thiazolidione und bei 0.61 (0.55-0.67%) unter Alpha-Glukosidase Inhibitoren (kombinierte Analyse). ○ Nach Anpassung des Ausgangs-HbA1c-Wertes, war die Reduktion stat. signifikant größer unter den Sulfonylharnstoffen als unter den

18

	Thiazilidinedionen (p<0.005). Dennoch zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Sulfonylharnstoffen und den Alpha-Glukosidase Inbitoren bzw. zwischen den Alpha-Glukosidase Inhibitoren und den Thiazolidionen. ○ Stat. Analyse zu GLP-1 nicht möglich (Nur eine Studie vorhanden). ○ Separate Analyse zu Patienten mit Metformin Monotherapieversagen: Therapieeffekt von Sulfonylharnstoffen (-0.54; 95%KI: -0.51;-0.59) nicht stat. signifikant unterschiedlich zu Alpha-Glukosidase Inhibitoren (-0.61; 95%KI: -0.55;-0.67). Die anderen Therapien konnten nicht stat. analysiert werden. • Studien zum Vergleich zwei aktiver Vergleichstherapien: Sulfonylharnstoffe zeigten eine stat. signifikante Überlegenheit (p<0.005) gegenüber Thiazilidinedione hinsichtlich der Reduktion des HbA1c-Wertes mit einem Unterschied von 0.17% (0.16; 0.18; kombinierte Analyse). Es wurden keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen den Sulfonylharnstoffen und Insulin hinsichtlich einer Reduktion des HbA1c-Wertes berichtet. • 6 Studien bei Patienten mit Metformin Monotherapie Versagen: Sulfonylharnstoffe zeigten eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des HbA1c-Wertes als Thiazilidinedione (0.24%; 95%KI: 0.23-0.25; p<0.001).
	• Anmerkungen der Autoren • Beschränkte Anzahl an RCTs zu einem Therapievesagen mit Metformin. • Unterschied in: HbA1c-Wert zu Beginn und Krankheitsdauer.
• Phung, 2010 [36] Effect of Noninsulin Antidiabetic Drugs Added to Metformin Therapy on Glycemic Control, Weight Gain, and Hypoglycemia in Type 2 Diabetes	• Fragestellung • To determine the comparative efficacy, risk of weight gain, and hypoglycemia associated with noninsulin antidiabetic drugs in patients with type 2 DM not controlled by metformin alone.
	Methodik Systematische Literaturrecherche bis Januar 2010 Vergleich: orale Antidiabetika vs. Placebo oder andere orale Antidiabetika in Kombination mit Metformin Population: Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus bei denen keine ausreichende Blutzuckersenkung nach einer Metformin-Monotherapie erzielt wurde. RCT mit. 12 bis 52 Wochen Beobachtungsdauer
	• Ergebnisdarstellung • Es wurden 27 RCTs eingeschlossen (N= 11198 Patienten) • Alle oralen Antidiabetika [(Sulfonylharnstoffe: 0.79; Crl:0.62-0.97); Glinide: 0.65; Crl: 0.36-0.97); Thiazilidinedione (0.85; Crl: 0.66-1.08); AGIs (0.64; Crl: 0.26%-1.03); DPP-4 Inhibitoren (0.78; Crl: 0.64-0.93); GLP-1 Agonisten (0.97; Crl: 0.65-1.30)] zeigen ähnliche Reduktionen hinsichtlich des HbA1c-Wertes, wenn verglichen wird gegen Placebo. ○ Baseline HbA1c Wert < 8%: Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und DPP-4 Inhibitoren.

	○ Baseline HbA1c Wert > 8%: Größere Reduktionen mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. ○ Dauer 12-14 Wochen: Größere Reduktion mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion und Dpp-4 Inhibitoren. ○ Dauer > 24 Wochen: Größere Reduktion verbunden mit Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Thiazilidinedion, DPP-4 Inhibitoren, AGIs und GLP-1 Agonisten. Thiazilidinedion, Sulfonylharnstoff und Glinide waren mit einer Gewichtszunahme assoziiert (Sulfonylharnstoffe: 2.6 kg; Crl: 1.15-2.96 / Glinide: 1.77 kg; Crl: 0.46-3.28 / Thiazolidinedione: 2.98 Kg; Crl: 0.98-3.17). GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren und DPP-4 Inhibitoren waren mit einem Gewichtsverlust oder einem neutralen Effekt assoziiert. Sulfonylharnstoffe und Glinide zeigten ein höheres Risiko auf Hypoglykämien, wenn verglichen wurde mit Placebo (Sulfonylharnstoffe: RR: 4.57; Crl: 2.11-11.45 / Glinide: RR: 7-50; Crl: 2.12-41.52). Thiazolidinedione, GLP-1 Agonisten, Alpha-Glukosidase Inhibitoren, und DPP-4 Inhibitoren waren nicht mit einem erhöhten Risiko auf Hypoglykämien assoziiert, wenn verglichen wird mit Placebo.
• Van Avendonk, 2009 [39] Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence?	• Fragestellung To systematically review the literature regarding insulin use in patients with type 2 diabetes mellitus. •
	• Methodik Systematische Literaturrecherche nach RCTs zwischen 2000 und 2008 Vergleich: Insulintherapie mit oder ohne einer Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika (Hinweis: keine Metaanalyse zu den identifizierten Studien) Endpunkte: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert), Nebenwirkungen Follow-Up von mind. 2 Monaten und nicht weniger als 10 Personen in jedem Arm.
	• Ergebnisdarstellung Es wurden 78 RCTs identifiziert. • Kombinationstherapie Insulin plus Metformin und /oder Sulfonylharnstoff zeigt einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle und gleichzeitig geringerer Gewichtszunahme, Insulin Bedarf und Hypoglykämien wenn gegen Insulin Monotherapie verglichen wird. • Langwirksame Insulin Analoga in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika sind mit gleichwertiger glykämischen Kontrolle und weniger hypoglykämischen Ereignissen verbunden, wenn verglichen wird mit NHP Insulin. • Es wurde eine bessere glykämische Kontrolle mit einer Premix Insulin Therapie erzielt, wenn verglichen wird gegen langwirksame Insulin (einmal täglich), bei jedoch gleichzeitig erhöhtem Auftreten

	von hypoglykämischen Ereignissen unter Premix Insulin Therapie. • Premix Analoga verglichen mit Premix Humaninsulin zeigen einen gleichwertigen Effekt auf den HbA1c-Wert, bei gleichzeitig niedrigerem postprandialen Glukoselevel und ohne einen negativen Effekt auf das Körpergewicht oder hypoglykämischen Ereignissen.
	• Anmerkungen der Autoren • Keine der Studien testete auf Langzeiteffekte wie z.B. mikrovaskuläre und makrovaskuläre Komplikationen. • Lebensqualität wurde in kaum einer Studie als Endpunkt berichtet.
• Boussageon, 2012 [6] Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials	• Fragestellung • The aim was to review all available evidence to evaluate the risk-to-benefit balance of metformin in T2DM patients based on cardiovascular morbidity and mortality using a systematic review and meta-analysis of controlled trials.
	• Methodik • systematische Literaturrecherche 1950- Juli 2010 • Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 • Vergleich: Metformin vs Diät allein, vs Plazebo, vs Nichtbehandlung; Metformin als Add-on Therapie • Endpunkte: • Primärer Endpunkt: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität • Sekundäre Endpunkte: Myokardinfarkte, Schlaganfälle, kongestives Herzversagen, periphere vaskuläre Erkrankung, Beinamputationen, mikrovaskuläre Komplikationen
	• Ergebnisdarstellung (basierend auf 13 Studien mit N= 13,110 Patienten): • Allgemein: 9.560 Patienten bekamen Metformin; 3.550 Patienten bekamen eine konventionelle Behandlung oder Placebo. • Es zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter einer Metformintherapie hinsichtlich der Gesamtmortalität und der kardiovaskulären Mortaliät • Hinsichtlich der sekundären Endpunkte, zeigten sich keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin. • Hinweis: Für die Endpunkte Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität lag eine stat. signifikante He terogenität vor, wenn die UKPDS Studien eingeschlossen wurden (I2 = 41% und 59%). Nach Ausschluss dieser Studie, zeigte sich weiterhin keine Signifikanz.
	• Anmerkungen der Autoren und Hinweise durch FBMed: • Wenige Studien in der Metaanalyse • Allgemein wenige Ereignisse
• Deacon, 2012 [8] Glycaemic efficacy of	• Fragestellung • • The aim of this study was to compare improvements in glycaemic control and changes in body weight, as well as adverse events, in comparable studies with incretin-based therapy as add-on to metformin.

glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta-analysis	
	• Methodik • Systematische Literaturrecherche bis Dez. 2011 • Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 • Vergleich: GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren als Add-on zu einer Metformintherapie • Studiendauer: 16-30 Wochen • Endpunkte: HbA1c; Gewicht, Nebenwirkungen
	• Ergebnisdarstellung (basierend auf 21 Studien): • Allgemein: 7 Studien mit kurzwirksamen GLP-1 Agonisten; 7 Studien mit langwirksamen GLP-1 Agonisten; 14 Studien mit DPP-4 Inhibitoren • In allen Studien zeigte sich eine Reduktion hinsichtlich des HbA1c-Wertes. Diese Reduktion war stat. signifikant größer unter einer Therapie mit langwirksamen GLP-1 Agonisten, im Vergleich zu den anderen beiden Behandlungsgruppen (beide <0.001). • Es zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Exenatid BID und DPP-4 Inhibitoren. • Der Nüchtern-Glukose-Wert reduzierte sich stat. signifikant mehr in allen Studiengruppen bei denen eine Therapie mit Liraglutid oder Exenatid gegeben wurde, wenn verglichen wurde mit einer Exenatid BID oder DPP-4 Inhibitor-Gabe (beide <0.001). • Hinsichtlich des Körpergewichtes, zeigte sich eine vergleichbare Reduktion unter den beiden GLP-1 Agonisten Behandlungsgruppen; bei gleichzeitig keiner Gewichtszunahme unter einer DPP4-Gabe. • Nebenwirkungen traten, bis auf vermehrte Ereignisse von Übelkeit und Erbrechen unter GLP-1 Agonisten, selten auf.
	Anmerkungen der Autoren/Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed • Keine detaillierte Evaluation der Nebenwirkungen, da diese nicht standardisiert in den Studien erfasst wurden. • Keine einheitliche Erhebung und daher unzureichende Information zu anderen Endpunkten wie: Blutdruck, Lipidwerte etc.
• Goossen, 2012 [20] Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis	• Fragestellung A systematic review of randomized, controlled trials was undertaken to comprehensively profile the safety of chronic treatment of type 2 diabetes mellitus with DPP-4 inhibitors.
	• Methodik Systematische Literaturrecherche bis Okt. 2011 Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs. Placebo, vs. Gliptin, vs. anderes Antidiabetikum Studiendauer >18 Wochen Endpunkte: Safety outcomes (Hypoglykämien, Nebenwirkungen)
	• Ergebnisdarstellung (basierend auf 67 RCTs; davon 4 Studien zu Alogliptin, 8 Studien zu Linagliptin, 8 Studien zu Saxagliptin, 20 Studien zu Sitagliptin und 27 Studien zu Vildagliptin): • Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Infektionen unter

	einer Gliptintherapie im Vergleich zu Placebo bzw. einem anderen Antidiabetikum. • Asthenie (RR 1.57; 1.09, 2.27) und kardio- (RR 1.37; 1.00, 1.89) -bzw. vaskuläre Erkrankungen (RR 1.74; 1.05, 2.86) traten vermehrt unter DPP-4 Inhibitoren auf, im Vergleich zu Linagliptin. • Kein erhöhtes Risiko unter DPP-4 Inhibitoren hinsichtlich Hypoglykämien, wenn verglichen wird gegen Placebo bzw. stat. signifikant geringeres Risiko unter DPP-4 Inhibitoren gegenüber Sulfonylharnstoffen (RR: 0.20; 0.17-0.24). Das Risiko auf eine Hypoglykämie unter DPP-4 Inhibitoren war insgesamt niedrig, solang diese nicht mit Sulfonylharnstoffen bzw. einer Insulintherapie kombiniert wurden. Bei einer Kombination aus Sitagliptin oder Linagliptin mit Sulfonylharnstoffen oder Insulin, zeigte sich ein stat. signifikant erhöhtes Hypoglykämierisiko, wenn verglichen wird gegenüber Placebo (RR 1.86; 1.46-2.37).
	• Anmerkungen der Autoren/Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed • Es wurden publizierte, gepoolte Daten genutzt. • Allgemein wenige Ereignisse in den Studien. • Nebenwirkungen wurden anhand des Organsystems klassifiziert (nicht individuell).
• Hemmingsen, 2012 [21] Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses	• Fragestellung • To compare the benefits and harms of metformin and insulin • versus insulin alone as reported in randomised clinical trials of patients • with type 2 diabetes.
	• Methodik • Basierend auf einer systematischen Literaturrecherche • Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 • Vergleich: Metformin und Insulin vs. Insulin alleine (mit oder ohne Placebo) • Endpunkte: • Primärere Endpunkte: Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität • Sekundäre Endpunkte: Makrovaskuläre und mikrovaskuläre Erkrankungen gemessen als Kombinationsendpunkt und als Einzelendpunkte (nicht tödliche Myokardinfarkte, nicht tödliche Schlaganfälle, abdominale Aorta Aneurysmen, Amputation der lower extremity, kardiale und periphere Revaskulation, Bestätigung und Progression einer Nephrophathie, Nierenerkrankung (Endstadium), Bestätigung und Progression einer Retinopathie, oder Fotokoagulation der Netzhaut); Nebenwirkungen, Krebs, Lebensqualität, Kosten der Intervention, Insulin Dosis, glykämische Kontrolle, Gewicht und Blutdruck
	• Ergebnisdarstellung (basierend auf 23 Studien mit N= 2117 Patienten): • Keine stat. signifikanten Effekte unter Metformin und Insulin vs. Insulin alleine hinsichtlich der Gesamtmortalität oder kardiovaskulären Mortalität. • Es zeigten sich stat. signifikant mehr schwere Hypoglykämien unter einer Metformin und Insulin Therapie, wenn verglichen wird gegen Insulin alleine (2.83; 1.17-6.86).

	• Eine Kombination aus Metformin und Insulin führte zu einer stat. signifikanten Reduktion des HbA1c Wertes (−0.60%, 95% KI: −0.89; −0.31, p<0.001), Gewichtszunahme (−1.27, 95% KI:−2.07;−0.47, p=0.002) und einer Insulin Dosisreduktion (18.65 U/Tag, 95% KI: −22.70; −14.60,P<0.001), wenn verglichen wurde gegen Insulin alleine; bei jedoch hoher Heterogenität zwischen den Studien.
	• Anmerkungen der Autoren/Schlussfolgerungen und Hinweise durch FBMed • • Alle Studien hatten ein hohes Verzerrungspotential. • Hohe Heterogenität zwischen den Studien. • Wenige Daten zu den patientenrelevanten Endpunkten. • Studien teilweise von kurzer Dauer. • Metabolische Wirksamkeit meist der primäre Endpunkt in den Studien. •
• Karagiannis, 2012 [30] Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis	• Fragestellung • • To assess the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 • (DPP-4) inhibitors compared with metformin as monotherapy, or with • other commonly used hypoglycaemic drugs combined with metformin, • in adults with type 2 diabetes mellitus.
	• Methodik • • Systematische Literaturrecherche 1980-2011 • • Population: Erwachsene mit Diabetes Mellitus Typ 2 • • Vergleich: DPP-4 Inhibitoren vs Metformin Monotherapie oder einer Kombination aus Metformin mit anderen hypoglykämischen AM • • Endpunkte: • Primäre Endpunkt: Veränderung des HbA1c- Wertes • Sekundäre Endpunkte: Anteil Patienten die einen HbA1c-Wert von <7% erreichen; Körpergewicht, Abbruchrate aufgrund jeglichen Nebenwirkungen; Auftreten von ernsten Nebenwirkungen; Gesamtmortalität, Hypoglykämien, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, upper respiratory infection, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle •
	• Ergebnisdarstellung (basierend auf 19 Studien mit N= 7136 Patienten): • • HbA1c: Verglichen mit Metformin als Monotherapie, zeigte sich einer stat. signifikant geringere Abnahme des HbA1c-Wertes (WMD:0.20, 95% KI; 0.08- 0.32) und des Körpergewichtes (1.5, 0.9 - 2.11) unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie. • Als Zweitlinientherapie, zeigte sich eine Unterlegenheit der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den GLP-1 Agonisten (0.49, 0.31-0.67) und eine Vergleichbarkeit gegenüber Pioglitazon (0.09, −0.07 - 0.24) Es zeigten sich keine Vorteile der DPP-4 Inhibitoren gegenüber den Sulfonylharnstoffen hinsichtlich dem Erreichen eines HbA1c-Wertes von <7%; jedoch in Bezug auf das Körpergewicht sowohl gegenüber Sulfponylharnstoffen (WMD: −1.92, −2.34; −1.49) als auch Pioglitazon (−2.96, −4.13; −1.78), nicht aber gegenüber GLP-1 Agonisten (1.56, 0.94 - 2.18).

	• Allgemein traten nur wenige Hypoglykämien in den Behandlungsgruppen auf. In den meisten Studien zeigte sich eine höhere Hyoplykämierate, wenn kombiniert wurde mit Sulfonylharnstoffen. • Das Auftreten von ernsten Nebenwirkungen war niedriger unter einer DPP-4 Inhibitor Therapie, wenn verglichen wurde mit Pioglitazon. • Das Auftreten von Übelkeit, Durchfällen und Erbrechen war höher unter einer Metformin oder GLP-1 Agonist Therapie, wenn verglichen wurde gegen DPP-4 Inhibitoren. • Keine Unterschiede zwischen den Behandlungen hinsichtlich des Risikos auf Nasopharyngitis, upper respiratory tract infection, oder Harnwegsinfektionen
	• Anmerkungen der Autoren und Hinweise durch FBMed • Keine separaten Analysen zu den jeweiligen DPP-4 Inhibitoren. • Variabilität des Verzerrungspotentials der Studien. • Keine Sensitivitätsanalysen bzw. Metaregression um den Einfluss der Ausgangscharakteristiken zu untersuchen.
• Aroda, 2012 [2] Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review	• Fragestellung • This meta-analysis was performed to support the understanding of the overall evidence by summarizing the findings from studies of the incretin-based therapies.
	• Methodik Systematische Literaturrecherche 1990-2011 Population: Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 Vergleich: Wirksamkeit von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren (zum Ausgangswert) Endpunkte: HbA1c, FPG, Gewicht Studiendauer > 12 Wochen
	Ergebnisdarstellung (basierend auf 80 Studien): • Allgemein: Durchschnittliche Ausgangs-HbA1c-Werte variierten zwischen 7.4% - 10.3% (GLP-1 Agonisten Studien) und 7.2% - 9.3% (DPP-4 Inhibitor Studien). In den meisten Studien (76%; 61/80 Studien) wurden orale glukosesenkende AM-Therapien in Kombination mit GLP-1 Agonisten oder DPP-4 Inhibitoren gegeben. • Unter der höchsten Erhaltungstherapie-Dosierung von GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren zeigten sich in beiden Behandlungsgruppen vorteilhafte Veränderungen hinsichtlich des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zwischen -1.1% bis -1.6% (GLP-1 Agonisten) und -0.6% bis -1.1% (DPP-4 Inhibitoren). • Es zeigten sich durchschnittlich größere Reduktion des FPG unter Exenatid (einmal wöchentlich) oder Liraglutid (einmal täglich), als unter Exenatid (zweimal täglich) und DPP-4 Inhibitoren; mit der Ausnahme von Vildagliptin. • Die durchschnittliche Gewichtsabnahme mit GLP-1 Agonisten und DPP-4 Inhibitoren lagen bei >–2.0 (GLP-1 Agonisten) und -0.2 bis -0.6 kg (DPP-4 Inhibitoren).
	Anmerkungen der Autoren und Hinweise durch FBMed • Keine Adjustierung für Placebo/ andere nicht AM-bezogene Verbesserungen in HbA1c, FPG oder Gewicht • Teilweise hohe Heterogenität zwischen den Studien

	•
• CADTH, 2010 [7] Clinical Review: Third-Line Therapy for Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Metformin and a Sulfonylurea	• Fragestellung What is the comparative efficacy and safety of third-line antidiabetes drugs in children and adults with type 2 diabetes mellitus treated with a combination of metformin and sulfonylureas who require additional or alternative glucose-lowering therapy due to inadequate glycemic control on existing therapy or intolerable adverse effects/contraindications to metformin and/or sulfonylureas? •
	• Methodik Suchzeitraum: 1980-2009 Population: Patienten, die unzureichend eingestellt sind oder eine Unverträglichkeit gegen Metformin/ Sulfonylharnstoff aufweisen Studien: aktive oder nicht-aktive RCTs, mind. 4 Wochen Beobachtungszeitraum Endpunkte: HbA1C, Hypoglykämien, Gewicht, BMI, Zufriedenheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, langfristige Komplikationen des Diabetes Mellitus,
	• Ergebnisdarstellung The systematic review of third-line antidiabetes drugs included 33 unique RCTs (reported in 36 full-text articles). We identified evidence for the following drug classes: • alpha-glucosidase inhibitors (four RCTs), • meglitinides (one RCT), • TZDs (nine RCTs), • DPP-4 inhibitors (one RCT), • 41 GLP-1 analogues (six RCTs), • basal insulin (18 RCTs), bolus insulin (one RCT), and biphasic insulin (12 RCTs). The evidence within these eight drug classes was further stratified based upon the following three scenarios: • addition of a third-line agent while continuing metformin and sulfonylurea • treatment with a third-line agent upon discontinuation of metformin or sulfonylurea (but not both) • treatment with a third-line agent upon discontinuation of both metformin and sulfonylurea (e.g., insulin monotherapy). The first scenario was the most common amongst the included RCTs, with RCTs reporting comparisons of interventions added onto existing metformin and sulfonylurea therapy. **Long-term complications of diabetes:** There were no adequately powered RCTs evaluating the comparative efficacy of any class of thirdline antidiabetes drug for reducing clinically important long-term complications of diabetes. Longerterm studies with larger sample sizes are required to determine if any of the agents have an advantage over another in limiting diabetes-related complications. **Hemoglobin A1C:** • Compared with metformin and a sulfonylurea alone, basal insulin,

	biphasic insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, TZDs, or bolus insulin combined with metformin and a sulfonylurea produced statistically significant reductions in A1C (range: -0.9% to -1.2%), but meglitinides and alphaglucosidase inhibitors did not. Biphasic insulin was also effective in reducing A1C (-1.9%) when given in combination with metformin alone (i.e., patients ceased taking sulfonylureas). • There were no statistically significant differences in A1C reductions between basal insulin, biphasic insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, TZDs, and bolus insulin. • The amount and quality of evidence was insufficient to draw conclusions regarding the relative efficacy of the add-on, partial-switch, and switch regimens in the initiation of insulin. **Body weight:** When added to metformin and sulfonylurea therapy, treatment with basal insulin, biphasic insulin, bolus insulin, and TZDs was associated with statistically significantly greater increases in body weight than treatment with metformin and sulfonylurea alone. DPP-4 inhibitors, and alpha-glucosidase inhibitors were not associated with significant weight gain, and GLP-1 analogues were associated with statistically significant weight loss. **Hypoglycemia:** • TZDs, GLP-1 analogues, DPP-4 inhibitors, and basal insulin were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than placebo when given in combination with metformin and a sulfonylurea. • The various insulin-containing strategies were typically associated with a greater risk of overall hypoglycemia relative to other active comparators. • Biphasic and bolus insulins were associated with a significantly greater risk of overall hypoglycemia than basal insulin. • Events of severe and nocturnal hypoglycemia were relatively rare for all drug classes, limiting the ability to make meaningful comparisons between drug classes.
•	

Leitlinien

Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes -Kurzfassung (Version 1.0 13. März 2013) [35]	Derzeit liegt ausschließlich die Kurzfassung vor. Die Langfassung ist für 2013 angekündigt. Zu den Details der Methodik/Suchstrategie wird auf den Methodenreport verwiesen, der zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Synopse (April 2013) noch nicht veröffentlicht ist. „Die in der NVL Therapie des Typ-2-Diabetes verwendeten Empfehlungsgrade orientieren sich, wie im aktuellen Methodenreport zum Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien beschrieben (www.versorgungsleitlinien.de), soweit möglich an der Einteilung nach GRADE (http://www.gradeworkinggroup.org/)."

Empfehlungs-grad	Beschreibung	Formulierung	Symbol
A	Starke	„soll"	⇑⇑
	Empfehlung	„soll nicht"	⇓⇓
B	Empfehlung	„sollte"	⇑
		„sollte nicht"	⇓
0	Offen	„kann"	⇔

Orale Antidiabetika **mit** gesicherter günstiger Beeinflussung klinischer Endpunkte

Metformin
Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechsel-einstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird heute Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Bei nicht ausreichender Plasmaglukosekontrolle sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM).
Als sehr häufige Nebenwirkungen treten gastrointestinale Beschwerden auf, Geschmacksveränderungen werden als häufige Nebenwirkungen genannt. Kontraindikationen sind wegen des Risikos von letalen Laktatazidosen besonders sorgfältig zu beachten.

Sulfonylharnstoffe (SH)
Die dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstoff-therapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid und Gliclazid) nachgewiesen werden.
Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt in der Regel im Behandlungsverlauf nach. Sie sind deshalb als Langzeitmono-therapie des Typ-2-Diabetes nur bedingt geeignet.
Sulfonylharnstoffe sind für Patienten zu empfehlen, die Metformin nicht vertragen oder Kontraindikationen für diese Wirkstoff aufweisen. Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen.

Orale Antidiabetika **ohne** gesicherte günstige Beeinflussung klinischer Endpunkte

Alpha-Glukosidasehemmer
Diese Substanzen haben eine relativ schwache plasmaglukose-senkende Wirkung. Wirksamkeitsbelege zur Reduktion klinischer Endpunkte liegen nicht vor.
Häufig treten vor allem bei Therapiebeginn unerwünschte Wirkungen in Form von gastrointestinalen Beschwerden mit Völlegefühl, Flatulenz und Bauchkrämpfen auf. Diese sind reversibel und in der Regel vermeidbar. Bei Kombination mit Metformin treten diese Nebenwirkungen gehäuft auf.

	DPP-4-Inhibitoren (Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren, Gliptine) Langzeitdaten aus randomisierten Studien zur Wirksamkeit bezüglich klinischer Endpunkte (diabetesbedingte Komplikationen, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität) liegen derzeit nicht vor. Gastrointestinale Nebenwirkungen kommen häufig, eine gesteigerte Infekthäufigkeit gelegentlich vor und können zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen. Saxagliptin ist in Deutschland nur in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Insulin oder gegebenenfalls Glitazonen zugelassen, wenn die Plasmaglukose durch nichtmedikamentöse Maßnahmen plus Monotherapie nicht ausreichend gesenkt werden konnte. Sitagliptin und Vildagliptin sind bei Unverträglichkeit von Metformin auch als Monotherapie und in Ergänzung zu einer bestehenden, aber unzureichenden Insulintherapie (nur Sitagliptin) zugelassen. SGLT2 – Inhibitoren (Gliflozine) Erkenntnisse zum klinischen Nutzen über die Wirkung auf klinische Endpunkte liegen für SGLT2-Inhibitoren nicht vor. Dapagliflozin wurde als erster Vertreter der SGLT2-Inhibitoren Ende 2012 in Deutschland auf den Markt gebracht, Die Substanz wirkt antihyperglykämisch durch Hemmung der renalen Glukosereabsorption. Dapagliflozin ist zugelassen für die Monotherapie bei Unverträglichkeit / Kontraindikationen von Metformin sowie in Kombination mit anderen antihyperglykämisch wirkenden Substanzen inklusive Insulin. Auf Grund des Wirkmechanismus hat Dapagliflozin kein intrinsisches Hypoglykämie-Risiko. Bei Kombination mit hypoglykämisierenden Substanzen (Sulfonylharnstoffe, Glinide, Insulin) muss deren Dosierung angepasst werden. Dapagliflozin ist bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zugelassen als: • Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren bei Patienten, bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird; • Add-on-Kombinationstherapie in Kombination mit anderen blutzucker-senkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin, wenn diese den Blutzucker, zusammen mit einer Diät und Bewegung, nicht ausreichend kontrollieren. Dapagliflozin kann nach Aussage der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) als Mittel der 3. Wahl eingesetzt werden, wenn Metformin oder Glibenclamid als Monotherapie oder die Kombination von Metformin und Glibenclamid nicht angezeigt sind oder nicht vertragen werden. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) hat für Dapagliflozin bisher keine Zulassung erteilt. Die FDA verlangt die Vorlage weiterer Daten, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Dapagliflozin besser beurteilen zu können. Glinide Erkenntnisse zum klinischen Nutzen über die Wirkung auf klinische Endpunkte liegen für Glinide nicht vor. Glinide haben eine den Sulfonylharnstoffen ähnliche Wirkung. Der Wirkungseintritt ist jedoch rascher und die Wirkungsdauer kürzer. Die Nebenwirkungen der Glinide sind denjenigen der

29

	Sulfonylharnstoffe (Hypoglykämien, leichte Gewichtszunahme) ähnlich. Hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien, Gewichtszunahme, Lebensqualität und Therapiezufriedenheit findet sich kein gesicherter Vorteil gegenüber Vergleichsmedikamenten. Sie sind deshalb als Langzeittherapie des Typ-2-Diabetes nicht vorteilhaft gegenüber Sulfonylharnstoffen und ihr Einsatz kann derzeit nur in Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit von Vergleichsmedikamenten) empfohlen werden. Glitazone (Thiazolidendione) Der Vertrieb von Rosiglitazon wurde aufgrund des ungünstigen Nutzen-Schaden-Profils am 01. 11. 2010 eingestellt. Pioglitazon kann nach einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses seit April 2011 nur noch in begründeten Ausnahmefällen zu Lasten der GKV verordnet werden.
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 2009 Arzneiverordnung in der Praxis – Diabetes Mellitus [3]	Angaben zur Methodik finden sich im kurzgefassten „Leitlinien-Report zur Methodik“, keine Angeben zum Suchzeitraum der Literaturrecherche Kategorien zur Evidenz ↑↑ Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt. ↑ Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt. ↓↓ Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt. ↔ Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse. Zusammenfassend lassen sich aus den klinischen Studien folgende Empfehlungen ableiten: Bei ausreichender HbA1c-senkender Wirksamkeit von oralen Antidiabetika können aus Gründen der Akzeptanz und Compliance orale Antidiabetika als primäre Pharmakotherapie bevorzugt werden. Bei der Insulintherapie gibt es keine Daten, die die Überlegenheit einer bestimmten Insulintherapieform belegen. Sie kann deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden. Metformin ist insbesondere bei übergewichtigen und adipösen Patienten mit Typ-2-Diabetes derzeit die Pharmakotherapie der

30

	ersten Wahl. Die günstige Wirkung von Metformin auf die Stoffwechsel-parameter Nüchternblutzucker und HbAC bei Diabetes mellitus Typ 2 ist durch zahlreiche Studien belegt. (↑↑) Bei Vorliegen von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit von Metformin werden Sulfonylharnstoffe empfohlen. Sulfonylharnstoffe (SH): Die dosisabhängige Senkung der Blutglukose und des HbA1c durch SH ist gut belegt. (↑↑) Die Wirksamkeit einer SH-Therapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte nachgewiesen werden. (↑) Für neuere Antidiabetika konnte bislang im Vergleich zu älteren Wirkstoffen (Metformin, Sulfonylharnstoffe) keine therapeutische Überlegenheit hinsichtlich mikro- oder makrovaskulärer Endpunkte gesichert werden. Glinide senken die Blutglukose postprandial und nüchtern sowie den HbA1c-Wert. Die HbA1c- Senkung von Repaglinid entspricht derjenigen durch Glibenclamid,Gliclazid und Glibornurid. (↑↑) Ergebnisse zu harten klinischen Endpunkten aus Langzeit-untersuchungen liegen derzeit nicht vor. (↔) Glitazone (*Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet)* Gliptine (Dipeptidyl- Peptidase-4-Inhibitoren, DPP-4-Inhibitoren) In 12- bis 24-wöchigen plazebokontrollierten Studien führten Sitagliptin und Vildagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu einer signifikanten Reduktion von Nüchternblutzucker und HbA1c. (↑↑) Ergebnisse zu relevanten klinischen Endpunkten wie z. B. diabetesbedingten Komplikationen oder zur kardiovaskulären Morbidität/ Mortalität liegen für Gliptine nicht vor. (↔) Alpha-Glukosidase-Hemmer: Die dosisabhängige Senkung der postprandialen Hyperglykämie ist gut belegt. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass Acarbose auch den Blutglukose-nüchternwert und das HbA1c reduziert. (↑↑) Die Beeinflussung klinischer Endpunkte wie z. B. die Reduktion von Gesamt- oder diabetesbedingter Mortalität oder diabetesbedingten Komplikationen ist bei Typ-2-Diabetikern für Alpha-Glukosidase-Hemmer nicht belegt. (↔)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 [38] Management of diabetes - A national clinical guideline	Recherche im Suchzeitraum 2004-2008 (Angaben zur Literaturrecherche in einem Extradokument auf der Webseite) LEVELS OF EVIDENCE 1^{++} High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias 1^{+} Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias 1^{-} Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias

	2^{++} High quality systematic reviews of case control or cohort studies; High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal 2^{+} Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal 2^{-} Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal 3 Non-analytic studies, eg case reports, case series 4 Expert opinion GRADES OF RECOMMENDATION A At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1^{++}, and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1^{+}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results B A body of evidence including studies rated as 2^{++}, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 1^{++}or 1^{+} C A body of evidence including studies rated as 2^{+}, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 2^{++} D Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2^{+}
	Pharmacological management of glycaemic control in people with type 2 diabetes Metformin: • Für übergewichtige Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 sollte eine Behandlung mit Metformin die erste Wahl sein (Empfehlungsgrad A) Sulfonylharnstoffe: • Sulfonylharnstoffe sollten bei nicht übergewichtigen Patienten als Behandlung erster Wahl in Betracht gezogen werden wenn Metformin wegen Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht eingesetzt werden kann (Empfehlungsgrad A). (Thiazolidinedione: *Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet (Kommentar FBMed))* DPP-4 Inhibitoren: • DPP-4 Inhibitoren sollte bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden um die Blutglukose Kontrolle zu verbessern (Empfehlungsgrad A) Alpha-glukosidase Inhibitoren: • Alpha-Glukosidase Inhibitoren können als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 gegeben werden, wenn sie vertragen werden (Empfehlungsgrad B).

	Meglitinide: *Keine Empfehlung dazu in der Leitlinie angegeben.* Glucagon Like Peptide (GLP)-1: • Zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m2) die bereits eine Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung bekommen. GLP-1 Agonisten werden normalerweise als Drittlinientherapie gegeben, bei Patienten bei denen eine Zweifachkombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung geführt hat (Empfehlungsgrad A). • Liraglutid kann als Drittlinientherapie nach unzureichender Blutzuckersenkung unter Metformin und Thiazolidinedione gegeben werden, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei übergewichtigen Patienten (BMI ≥ 30 kg/m2) zu erzielen (Empfehlungsgrad A). Insulin: • Die Gabe von oralem Metformin und Sulfonylharnstoffen sollte fortgeführt werden, wenn eine Insulintherapie angezeigt ist (Ziel: Verbesserung/Beibehaltung glykämische Kontrolle) (Empfehlungsgrad A). • Einmal tägliches NPH Insulin zur Nacht sollte gegeben werden, wenn zusätzlich zu einer Metformin und/oder Sulfonylharnstoff Behandlung gegeben wird. Die Gabe von Basal Insulin Analoga sollte in Betracht gezogen werden wenn Bedenken auf ein Hyoglykämie Risiko besteht (Empfehlungsgrad A). • Lösliches Insulin oder schnellwirksame Insulin Analoga können bei einer Intensivierung der Insulin Therapie gegeben werden, um die glykämische Kontrolle beizubehalten oder zu verbessern (Empfehlungsgrad A).
NICE Guideline: National clinical guideline for management in primary and secondary care (CG66), 2009 [33] & Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes, 2010 (CG87) [34]	(Guideline 87 aktualisiert teilweise Guideline 66) Suchzeitraum bis 2009 (Zulassungrelevante Informationen wie „withdrawal of market authorisation" wurden auch nach 2009 ergänzt; Detaillierte Angaben zur Methodik und Suchstrategie finden sich in Online-Appendices)
	Empfehlungen zu den einzelnen Antidiabetika ohne Einstufung: • Metformin: Metformin als Erstlinien Option bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2. Sollte keine ausreichende Blutzuckersenkung erfolgen soll Metformin weiter mit einem anderen Antidiabetikum gegeben werden. Hier werden als Zweitlinien-Option Sulfonylharnstoffe genannt. • Sulfonylharnstoffe: Sulfonylharnstoffe als Erstlinientherapie bei Patienten, die nicht übergewichtig sind oder bei denen eine Metformin Unverträglichkeit/Kontraindikation oder ein schnelles Ansprechen aufgrund hypoglykämischer Symptome vorliegt. Sulfonylharnstoffe sollen als Zeitlinien Option gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit Metformin erzielt werden konnte. Sollte unter der Sulfonylharnstoffbehandlung keine ausreichende Blutzuckersenkung erzielt werden, soll ein zusätzliches Antidiabetikum gegeben werden.

	• Acarbose: Sollte gegeben werden, wenn Patienten nicht in der Lage sind andere glukosesenkenden Mittel einzunehmen. • DPP-4 Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin): Sollten als Zweitlinientherapie zu einer Metformin/Sulfonylharnstoff Erstlinientherapie gegeben werden, wenn der Patient ein signifikantes Risiko auf Hypoglykämien oder dessen Konsequenzen aufweist, oder eine Sulfonylharnstoff/ Metformin Kontraindikation/ Unverträglichkeit vorliegt. Sitagliptin* sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn keine ausreichende Blutzuckersenkung mit einer Metformin (Erstlinientherapie) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinientherapie) erzielt wurde und eine Insulintherapie keine Option darstellt. • *Thiazolidinedione: Verordnungsausschluss, nicht weiter betrachtet.* • GLP-1 (Exenatid): Sollte als Drittlinienoption gegeben werden, wenn eine Metformin (Erstlinien) und Sulfonylharnstoff (Zweitlinien) Behandlung nicht zu einer ausreichenden Blutzuckersenkung führt. • Insulintherapie: Bei Start einer Insulintherapie soll mit Metformin (und Acarbose, wenn gegeben) und/oder Sulfonylharnstoffen (beenden bei Auftreten von Hypoglykämien) weiterbehandelt werden. *Sitagliptin war zu dem Publikationszeitpunkt dieser Leitlinie das einzige in den UK zugelassene Gliptin
American Diabetes Association, 2012 [1] Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2012	Systematische Literaturrecherche bis 2011 (Update einer älteren Version)

ADA evidence grading system for clinical practice recommendations	
A	Clear evidence from well-conducted, generalizable, RCTs that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted multicenter trial • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., "all or none" rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including: • Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions • Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies • Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry • Evidence from a well-conducted meta-analysis of

		cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study
	C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies • Evidence from RCTs with one or more major or three or more minor methodological flaws that could invalidate the results • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison with historical controls) • Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation
	E	Expert consensus or clinical experience
	Therapy for type 2 diabetes Recommendations • At the time of type 2 diabetes diagnosis, initiate metformin therapy along with lifestyle interventions, unless metformin is contraindicated. (A) • In newly diagnosed type 2 diabetic patients with markedly symptomatic and/or elevated blood glucose levels or A1C, consider insulin therapy, with or without additional agents, from the outset. (E) • If noninsulin monotherapy at maximal tolerated dose does not achieve or maintain the A1C target over 3–6 months, add a second oral agent, a GLP-1 receptor agonist, or insulin. (E)	

Ergänzende Dokumente zu möglichen Komparatoren

G-BA, 2010 [16] Beschluss: Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und –ausschlüsse; Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 IQWiG, 2008 [25] Abschlussbericht (Auftrag A05-05A): Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Nutzenbewertung der Glitazone bei Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2 durch IQWiG im Jahr 2008. • → Verordnungsausschluss der Glitazone: „Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung" zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für einen Ausschluss der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind."
IQWiG, 2009 [26] Abschlussbericht (Auftrag A05-05C): Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Nutzenbewertung der Glinide durch das IQWiG ergab: Keinen Beleg für einen Nutzen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Glinide Gründe: Es lagen zu vorab definierten Zielgrößen keine relevanten Studien vor und unzureichende Datenlage. Kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber anderen Therapieoptionen (Vergleichsstudien gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoffen) vorhanden.
G-BA, 2010 [14,15] Beschluss und tragende Gründe: Anlage III – Übersicht der Verordnungs-einschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Der Unterausschuss Arzneimittel ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind. Ausgeschlossen nach Anlage III sind Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hierzu zählen: - Nateglinid - Repaglinid Ausgenommen ist die Behandlung von nieren-insuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist."
G-BA, 2008 [10] Beschluss: Änderung	Unwirtschaftlichkeit von Exenatide: „Einsatz sollte Typ-2-Diabetikern vorbehalten bleiben, bei denen unter

der AM-RL in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide	Ausschöpfung einer Therapie mit oralen Antidiabetika eine adäquate Blutzuckerkontrolle nicht erreicht werden konnte und die klinischen Befunde bei massivem Übergewicht (BMI > 30) vorrangig für eine Insulinresistenz sprechen, sodass bei Zugabe von Insulin mit einer weiteren Gewichtszunahme und hohen Insulindosierungen zu rechnen ist. unwirtschaftlich."
IQWIG, 2007 [24] Bericht (Rapid Report): Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide	• Wirkung von Exenatide als Blutzucker-senkende Therapie ist belegt, allerdings kein Beleg für eine bessere Wirkung (ähnliche Ergebnisse) von Exenatide gegenüber Insulin. Daten zu einem Vergleich mit anderen oralen Antidiabetika liegen nicht vor. • Nutzen oder Zusatznutzen von Exenatide bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Folgekomplikationen des Diabetes, Mortalität, stationäre Behandlungen, hyperosmolare und ketoazidotische Komata sowie zur durch chronische Hyperglykämie bedingten Symptomatik (unzureichende Datenlage) • Als Schaden der Therapie mit Exenatide ist das Auftreten gastrointestinaler unerwünschter Ereignisse belegt. • Ein Langzeitnutzen oder –schaden bzw. ein Fehlen des Langzeitnutzens oder –schaden ist nicht belegt und bleibt unklar.
G-BA, 2008 [11] Beschluss: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Nach diesem Beschluss sind kurzwirksame Insulinanaloga nicht verordnungsfähig, solange sie mit Mehrkosten im Vergleich zu kurzwirksamem Humaninsulin verbunden sind. In den tragenden Gründen zu diesem Beschluss hat der G-BA ausgeführt, in welchen medizinisch begründeten Einzelfällen Insulinanaloga ausnahmsweise weiterhin verordnet werden können."
IQWIG, 2005 [23] Abschlussbericht: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	• Kurze Beobachtungsdauer der Studien (5,5 -12 Monate): Ein möglicher positiver Effekt von kurzwirksamen Insulinanaloga hinsichtlich der Reduktion diabetischer Folgekomplikationen oder der Gesamtsterblichkeit kann nicht belegt ermittelt werden (Langzeitnutzen). • Keine Unterschiede bzw. unzureichende Daten hinsichtlich Lebensqualität, Gewichtszunahme, hypoglykämischen, schwerwiegender, symptomatischer noch nächtlicher Hypoglykämien bei den untersuchten Therapieoptionen. • Tendenziell mehr Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter AM-Nebenwirkungen bzw. schwerwiegende unerwartete Ereignisse unter Insulin-

	Glulisin und Insulin-Lispro als unter Humaninsulin.
G-BA, 2010 [17] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der AM-RL: Anlage III – Übersicht der Verordnungs-einschränkungen und -ausschlüsse Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	„Da das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 mit lang wirkenden Insulinanaloga ebenso zweckmäßig mit Humaninsulin, aber kostengünstiger, zu erreichen ist, sieht der Unterausschuss „Arzneimittel" die zitierten tatbestandlichen Voraussetzungen für die Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von lang wirkenden Insulinanaloga als erfüllt an." •
IQWIG, 2009 [22] Bericht: Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2	Kein Beleg eines Zusatznutzens der Langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin (NPH Insulin) bzw. der beiden Insulinanaloga (Glargin und Detemir) untereinander. Langzeitnutzen und -schaden hinsichtlich diabetischer Folgekomplikationen von langwirksamen Insulinanaloga gegenüber Humaninsulin bzw. den Insulinanaloga gegeneinander generell nicht ausreichend untersucht.
G-BA, 2005 [9] DMP (Stand 2005): Anforderungen an strukturierte Behandlungs-programme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2	Blutglukosesenkende Therapie: „Zur Erreichung der individuellen Therapieziele sollen nach Möglichkeit zunächst nichtmedikamentöse Maßnahmen ausgeschöpft werden. Das Ziel der antihyperglykämischen Therapie, gemessen am HbA1c-Wert, ist individuell festzulegen. Wenn die Verhinderung mikrovaskulärer Komplikationen ein Therapieziel ist, ist eine norm-nahe Einstellung der Blutglukose anzustreben. Vorrangig sollen unter Berücksichtigung der Kontraindikationen und der Patientenpräferenzen Medikamente zur Blutglukosesenkung verwendet werden, deren positiver Effekt und deren Sicherheit im Hinblick auf die Erreichung der unter Ziffer 1.3.1 ' genannten Therapieziele in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Langzeitstudien nachgewiesen wurden. Es handelt sich in der primären Monotherapie hierbei um folgende Wirkstoffe zur blutglukosesenkenden Behandlung: - Glibenclamid (beim nicht übergewichtigen Patienten), - Metformin (beim übergewichtigen Patienten), - Human-Insulin. Sofern im Rahmen der individuellen Therapieplanung andere

	als die o.g. Wirkstoffe verordnet werden sollen (z. B. Insulin-Analoga, weitere orale Antidiabetika), ist die Patientin oder der Patient darüber zu informieren, dass derzeit hierfür keine ausreichenden Belege zur Sicherheit im Langzeitgebrauch sowie zur Risikoreduktion klinischer Endpunkte vorliegen. Sie oder er ist im Übrigen darüber zu informieren, ob für den jeweiligen Wirkstoff Daten zur Wirksamkeit, Steuerbarkeit und Verträglichkeit vorliegen. Therapieziele: Die Therapie dient der Erhöhung der Lebens-erwartung sowie der Erhaltung oder der Verbesserung der von einem Diabetes mellitus beeinträchtigten Lebensqualität. Dabei sind in Abhängigkeit z. B. von Alter und Begleit-erkrankungen der Patientin oder des Patienten individuelle Therapieziele anzustreben: a) Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie,Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechsel-entgleisungen, b) Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität, c) Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie), d) Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen."
G-BA, 2008 [12] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin	• „Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzucker-kontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein."
G-BA, 2008 [13] Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses	„Vildagliptin ist nicht zur Monotherapie oder Kombination mit Insulin zugelassen. Aufgrund von Bedenken der Europäischen Zulassungsbehörde (EMEA) wurden die Anträge für diese Indikationen vom Hersteller wieder zurückgezogen. Die Zulassung der fixen Kombination mit

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin	Metformin umfasst nur die Gabe nach Versa-gen einer Monotherapie mit Metformin und nicht die initiale Therapie. Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-Line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Vildagliptin eine Alternative sein, siehe auch Therapiehinweis zu Sitagliptin. In diesen Fällen ist der wirtschaftlicheren Fixkombination Metformin/Vildagliptin Vorrang zu geben."
IQWIG, 2011 [27] Dossierbewertung Linagliptin G-BA, 2011 [18] Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Linagliptin	• Der pU bezieht sich in den dafür vorgesehenen Abschnitten des Dossiers auf eine andere als die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Daher gibt es insgesamt keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA.
IQWIG, 2012 [29] Linagliptin – Erneute Nutzen-bewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V & G-BA, 2013 [19] Beschluss des G-BA über eine Änderung der AM-RL: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a	• (Erneute Nutzenbewertung nach § 35 a Absatz 5b SGB V) • Zweckmäßige Vergleichstherapie von Linagliptin: Monotherapie → Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) Zweifachkombinationstherapie von Linagliptin + Metformin → Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

SGB V – Linagliptin	
•	
IQWIG, 2011 Rapid Report (A05-07): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzucker-senkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 [28]	Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Nutzenbewertung von Maßnahmen mit der Intention zu einer langfristigen, „normnahen" Blutzuckereinstellung im Vergleich zu einer Maßnahme mit einer weniger intensiven (oder keinen) Intention zur Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele. Fazit: Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist für keinen der hier untersuchten patientenrelevanten Endpunkte ein Nutzen bzw. Schaden einer „normnahen" Blutzuckersenkung belegt, d. h. weder für die Gesamtmortalität noch für Folgekomplikationen des Diabetes mellitus (tödliche oder nicht-tödliche Myokardinfarkte, tödliche oder nicht-tödliche Schlaganfälle, terminale Niereninsuffizienz, Amputationen oder Erblindung) und auch nicht für die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Ein belegter Nutzen bzw. Schaden hinsichtlich therapieassoziierter Faktoren (schwere Hypoglykämien oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse) liegt ebenfalls nicht vor. Auch ein vorteilhafter bzw. nachteiliger Effekt auf Surrogate wie Vorstufen der Erblindung oder Vorstufen der terminalen Niereninsuffizienz ist nicht nachgewiesen. Allerdings bestehen Hinweise auf einen Schaden durch vermehrte schwere Hypoglykämien und vermehrte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unabhängig von Hypoglykämien. Dem steht ein Hinweis auf einen Nutzen bezüglich der Vermeidung nicht-tödlicher Herzinfarkte gegenüber.
•	

Relevante Primärstudien:

- **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) → Zitierte Studie im Cochrane Review von Saenz et al. (2009).**
  - N=4075 rekrutierte Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten, davon 1704 Patienten übergewichtig, wurden N=753 in die Studie eingeschlossen (mediane Dauer der Studie: 10.7 Jahre).
  - Vergleich:
    - Konventionelle Therapie (Diät; N= 411) vs. intensivierte Therapie (Metformin; N= 342).
    - Eine zweite Analyse verglich N= 342 Patienten unter Metformin mit N=951 übergewichtige Patienten die eine intensivierte Therapie mit Chlorparamid (N= 265); Glibenclamid (N=277) oder Insulin (N= 409) bekamen.
    - Zusätzliche Studie: Es wurden N= 537 (übergewichtige/nicht-übergewichtige) Patienten die mit Sulfonylharnstoffen bereits maximal ausbehandelt wurden und trotzdem eine FPG Progression zeigten, zu einer fortführenden Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (Monotherapie; N=269) oder einer Kombinationstherapie mit Metformin (N=268) randomisiert.
  - Ziel: FPG unter 6 mmol/L
  - Endpunkte: Primärer Endpunkt war jedes Diabetes bezogenes Ereignis, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität.
  - Hauptergebnisse:
    - Vergleich von konventioneller Therapie vs. intensivierter Therapie:
      - HbA1c Wert (median): 7·4% (Metformin) vs. 8·0% (konventionelle Therapie).
      - Jedes Diabetes bezogenes Ereignis: **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie** (Reduktion: 32%; 95% KI 13-47, p=0·002).
      - Diabetes bezogene Mortalität: **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie** (Reduktion: 42%; 95%KI: 9-63, p=0·017).
      - Gesamtmortalität: **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie** (Reduktion: 36%; 95%KI: 9-55, p=0·011).
    - Vergleich Metformin vs. intensivierte Therapie mit Chlorparamid, Glibenclamid oder Insulin:
      - **Metformin zeigte einen stat. signifikanten Vorteil gegenüber Chlorpropamid, Glibenclamid, oder Insulin,** hinsichtlich Diabetes bezogener Ereignisse (p=0·0034), der Gesamtmortalität (p=0·021), und Schlaganfällen (p=0·032).
    - Vergleich Sulfonylharnstoffen (Monotherapie) vs. Kombinationstherapie mit Metformin
      - **Eine frühe Gabe von Metformin zu einer Sulfonylharnstoff Therapie, zeigte gegenüber einer Sulfonylharnstoff Monotherapie ein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität** (96%; 95%KI: 2-275; p= 0.039).
        - → Kombinierte Analyse von Haupt- und Zusatzstudien zeigte, dass Patienten die zu einer Metformin-Gruppe zugeordnet wurden, ein **stat. signifikant niedrigeres Risiko aufwiesen eine Diabetes bezogene Komplikation zu erfahren** (Risikoreduktion: 19%; 95%KI: 2-33; p= 0.033).
        - → Epidemiologische Bewertung (bei 4416 Patienten) zu einer möglichen Assoziation zwischen Tod durch eine Diabetes bezogene Ursache und der Therapie, zeigte kein stat. signifikant erhöhtes Risiko hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität, wenn

Patienten mit einer Sulfonylharnstoff plus Metformin Kombinationstherapie behandelt werden (Risikoreduktion: 5%; 95%KI: -33,32; p= 0.78).

- **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) → Zitierte Studie im Cochrane Review von Saenz et al (2009).**
  - 3867 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2.
  - Vergleich: Intensivierte Therapie mit Sulfonylharnstoffen (Chlorpropamid, Glibenclamid oder Glipizid) oder Insulin vs. einer konventionellen Therapie (Diät).
  - Ziel: In der intensivierten Gruppe: FPG unter 6 mmol/L ; in der konventionellen Therapiegruppe: Bester erreichbarer FPG.
  - (Aggregat-)Endpunkte:
    - Jede Diabetes bezogene Komplikation, Diabetes bezogene Mortalität und Gesamtmortalität
  - Hauptergebnisse (nach 10 Jahren):
    - HbA1c- Wert: Eine **11 %ige Reduktion zugunsten der intensivierten Therapie** (Sulfonylharnstoffe oder Insulin) gegenüber der konventionellen Therapie (7.0% (6.2-8.2) vs. 7.9% (6.9-8.8).
    - Jede Diabetes bezogene Komplikation: **Stat. signifikanter Vorteil der intensivierten Therapie** gegenüber der konventionellen Therapie (Risikoreduktion: 12%; 95%KI: 1-21: p= 0.029).
      - Vor allem **bestimmt du eine Abnahme der mikrovaskulären Folgen** (25%; 95%KI: 7-40; p=0.0099).
      - **Keine stat. signifikanten Ergebnisse hinsichtlich der Diabetes bezogenen Mortalität und Gesamtmortalität.**
      - **Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Chlorpropamid, Glibenclamid oder Insulin, hinsichtlich der drei aggregierten Endpunkte.**
    - Hypoglykämische Ereignisse: Es traten **mehr hypoglykämische Ereignisse unter der konventionellen Therapie** auf (p<0.00001). Bedeutsame **hypoglykämische Ereignisse** pro Jahr traten mit **0.7% in der konventionellen Therapie** auf, gegenüber **1.0% unter Chlorpropamid, 1.4 % unter Glibenclamid** und **1.8 % unter Insulin**.
    - Gewichtszunahme: **Stat. signifikant mehr Gewichtszunahme unter der intensivierten Therapie** (Ø: 2.9 kg; p< 0.001).
      - Patienten **unter Insulin** nahmen **mehr** an Gewicht zu (4.0 kg), **als Patienten unter Chlorparamid** (2.6 kg) bzw. unter **Glibenclamid** (1.7 kg).

- **Scheen et al. (2010): Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus.**
  - Phase III Studie: Patienten mit Typ 2 Diabetes Mellitus (N= 801) die eine Metformin Behandlung bekamen, wurden zu einer Add-on Therapie mit Saxagliptin oder Sitagliptin randomisiert (Dauer: 18 Wochen).
  - Primärer Endpunkt: HbA1c Wert (Unterschied Ausgangswert- Wert nach 18 Wochen →Nichtunterlegenheitsstudie)
    - Nicht Unterlegenheit erreicht wenn: Obere Grenze des zweiseitigen 95% KIs der HbA1c-Differenz zwischen den Vergleichstherapien < 0.3%.
  - Ergebnisse: Metformin plus Saxagliptin zeigte einen durchschnittlichen Unterschied des HbA1c-Wertes von -0.52 und Metformin plus Sitagliptin -0.62%. **Saxagliptin zeigte keine Unterlegenheit gegenüber Sitagliptin** (Differenz: 0.09% (95% KI: - 0.01 -0.20%). Die **Inzidenz von Nebenwirkungen war vergleichbar** zwischen den Gruppen. **Hypoglykämische**

Ereignisse (meistens mild), traten bei ca. 3 % der Patienten in beiden Therapien auf. Das **Körpergewicht reduzierte ich bei beiden Gruppen um durchschnittlich 0.4 kg.**

Weitere gesichtete Quellen:

- **Siebenhofer et al. (2009): Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus (Cochrane Review)**
  - In total 8274 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ1 oder Typ 2 in 49 RCTs eingeschlossen. Die meisten RCTs waren von schlechter methodologischer Qualität (interne Studienbewertung durch die Autoren) bei teils hoher Heterogenität aufgrund unterschiedlichen Studiendesigns.
  - Dauer der Intervention: ≥. 4 Wochen.
  - Primäre Endpunkte: Glykämische Kontrolle, hypoglykämische Ereignisse, Lebensqualität / Sekundäre Endpunkte: Nebenwirkungen, Diabetes bezogene Komplikationen, Diabetes bezogene Mortalität, Gesamtmortalität, Kosten.
    - ❖ **Keine der Studien war darauf ausgelegt. Langzeiteffekte wie Mortalität oder Diabetes bezogene Komplikationen zu identifizieren.**
  - Ergebnisse zu Typ 2 Diabetes Mellitus: Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen kurzwirksamen Insulin Analoga und Humaninsulin hinsichtlich des HbA1c (WMD: 0% (95%KI: -0.1-0.0). Keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen kurzwirksamen Insulin Analoga und Humaninsulin hinsichtlich der hypoglylämischer Ereignisse (Patient/Monat) (WMD: -0.2 (95% KI: -0.5 - 0.1). Die Inzidenz von schweren Hypoglykämien lag zwischen 0 und 30.3 (Median: 0.3) Ereignisse/100 Personenjahre für kurzwirksame Insulin Analoga und zwischen 0 und 50.4 (Median:1.4) für Humaninsulin.
    - Sensitivitätsanalyse mit qualitative hochwertigen Studien (LoE: B) zeigte keine Verbessrungen von kurzwirksamen Insulin Analoga verglichen mit Humaninsulin hinsichtlich des HbA1c-Wertes gegenüber Studien mit schlechterer Qualität (LoE: C).
  - Keine stat. signifikanten Ergebnisse bzw. Angaben zu Lebensqualität.

- **Horvath et al. (2009): Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Cochrane Review)**
  - Total 8 RCTs mit N= 2293 Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 2.
    - Sechs Studien verglichen Insulin Glargin (N= 1715) gegenüber NPH (Neutral Protamine Hagedorn) Insulin und 2 Studien verglichen Detemir (N= 578) gegenüber NPH Insulin.
  - Dauer: Mindestens 24 Wochen bis 52 Wochen
  - Primäre Endpunkte: Hypoglykämierate, HbA1c-Wert/ Sekundäre Endpunkte: Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität, Diabetes bezogene Komplikationen, Lebensqualität, Nebenwirkungen, Kosten
  - Ergebnisse: Stat. signifikanter Unterschied hinsichtlich des HbA1c-Wertes unter Detemir (Ø-Differenz: 0.12; 95%KI: 0.01, 0.23; p= 0.029) nicht aber unter Glargin im Vergleich zu langwirksamen Insulin Analoga. Keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen und der schweren Hypoglykämien zwischen langwirksamen Insulin Analoga und NPH Insulin. Stat. signifikante Unterschiede zugunsten von Glargin hinsichtlich der symptomatischen (Ø-Differenz:0.84;95%KI: 0.75, 0.95; p= 0.0048) und nächtlichen Hypoglykämien (Ø-Differenz: 0.66; 95%KI: 0.55, 0.80; p= 0.000026) im Vergleich zu NPH Insulin. Stat. signifikanter Unterschied zugunsten von Detemir gegenüber NPH Insulin, hinsichtlich der Gesamt- (Ø- Differenz: 0.82; 95%KI: 0.74, 0.90; p= 0.000027) und nächtlichen Hypoglykämien (Ø- Differenz: 0.63; 95%KI: 0.52, 0.76; p < 0.00001).
  - Keine Angaben zu einem möglichen vorteilhaften Effekt von langwirksamen Insulin Analoga zu den relevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität und Lebensqualität (und Kosten).

- **Zietemann et al. (2006): Health Technology Assessment (HTA): Bewertung des Mehrnutzens der Therapie mit Glitazonen im Vergleich mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen bei der Behandlung des Typ 2 Diabetes Mellitus.**
  - Systematische Literaturrecherche bis 2005. Es wurden sowohl RCTs, system. Reviews/Metaanalysen als auch HTA-Berichte eingeschlossen.
  - Eingeschlossen: Insgesamt 38 Vollpublikationen (plus 25 zusätzliche Abstracts). Es wurden nur RCTs zu Surrogatendpunkten, nicht aber zu den Langzeitendpunkten wie Mortalität und Morbidität identifiziert.

  - Ergebnisse: Glitazone zeigen eine gleichwertige Wirksamkeit gegenüber Metformin im Bezug auf die Blutzuckerkontrolle, bei einer teilweise leichten Überlegenheit gegenüber Metformin oder Sulfonylharnstoffe hinsichtlich anderer Surrogatendpunkte.

- **Eskesen et al. (2006): What is the role of combination therapy (insulin plus oral medication) in type 2 diabetes?**
  - Systematische Literaturrecherche nach RCTs. Es wurden 20 RCTs eingeschlossen mit N= 1811 Patienten
  - Primärer Endpunkt: Glykämische Kontrolle (HbA1c-Wert)
  - Vergleich: Sulfonylharnstoffe, Metformin, oder beides
  - Ergebnisse:
    - Kombinationstherapie Insulin plus Metformin, Sulfonylharnstoff oder beidem, führt zu einer vergleichbaren glykämischen Kontrolle gegenüber einer Insulin Monotherapie, bei jedoch geringeren Gewichtzunahmen unter Metformin.
    - Größere Reduktion des HbA1c-Wertes unter der Kombinationstherapie Insulin plus Pioglitazon gegenüber Insulin alleine oder der Kombinationstherapie Pioglitazon plus Sulfonylharnstoff. Es zeigte sich jedoch eine größere Gewichtszunahme unter der Kombinationstherapie Insulin plus Pioglitazon.
      - Eine Kombinationstherapie mit Glargin zeigte ein geringeres Auftreten an nächtlichen hypoglykämischen Ereignissen gegenüber einer Kombinationstherapie mit NPH Insulin, bei gleichzeitig einem vergleichbaren Effekt auf den HbA1c-Wert.

- **Bolen et al. (2007): Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus.**
  - *Siehe Ergebnisse AHRQ (2007) in Evidenztabelle.*

- **Richter et al. (2008): Emerging role of dipeptide peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes.**
  - *Siehe Ergebnisse Cochran Review von Richter et al. (2008/2009).*

- **Wane et al. (2008): Dipeptide Peptidase-4 as a new target of Action for Type 2 Diabetes Mellitus: A systematic review.**
  - Systematische Literaturrecherche bis 2008 nach RCTs bei Diabetes Patienten die mit DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin) behandelt werden.

  Sitagliptin:
  - Eine 24 wöchige Studie mit N= 1091 Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten, zeigte bei der Erstlinientherapie mit Sitagliptin und Metformin als Mono- oder in Kombinationstherapie einen vorteilhaften Effekt auf die ß-Zellenfunktion, die Insulin Resistenz, und der glykämischen Kontrolle. Metformin war mit einem Gewichtsverlust assoziiert, Sitagliptin zeigte einen neutralen Effekt auf das Körpergewicht.
  - Ein 24 wöchige Studie mit N= 441 Diabetes Mellitus Typ 2 Patienten die unzureichend mit einer Glimepirid Monotherapie oder einer Kombinationstherapie mit Metformin behandelt wurden, zeigte sich unter Sitagliptin ein vorteilhafter Effekt auf die glykämische Kontrolle und die ß-Zellenfunktion. Sitagliptin führte zu einem leichten Anstieg des Körpergewichtes und der Rate an Hypoglykämie (*Hinweis hier: Grund für Anstiege durch Sulfonylharnstoff*). Dieselben Ergebnisse zeigte eine zusätzliche Studie (52-Wochen, N= 1172, Patienten unter unzureichender Metformin Monotherapie), mit dem Sulfonylharnstoff „Glipizid".
  - Sitagliptin als Add-on zu Pioglitazon wurde in einer 24-wöchigen Studie mit N= 175 Patienten getestet. Dabei zeigte die Kombinationstherapie eine Reduktion des HbA1c-Wertes von 0.70% (Range: 7.82% - 7.17%). In der Kombinationstherapie erreichten 45.4% der Patienten

einen HbA1c-Wert von <7%, verglichen mit 23% in der Pioglitazon Gruppe. Die Kombination Sitagliptin und Rosiglitazon wurde nicht in Studien untersucht.
- Erhöhte Inzidenz von Entzündungen im Nasenrachenraum, Rückenschmerzen, Arthrose und Schmerzen in den Extremitäten unter Sitagliptin, wenn verglichen wird gegen Placebo.

Vildagliptin:
- In einer 52-wöchigen Studie, zeigten Vildagliptin und Metformin eine HbA1c-Wert Reduktion von 1% (P< 0.001) bzw. 1.4% (≤ 0.001), bei vergleichbarem Auftreten von Nebenwirkungen (Vildagliptin: 70.1 % / Metformin: 75.4%). Unter Metformin wurde ein vermehrtes Auftreten an Durchfall, Übelkeit und Unterleibsschmerzen identifiziert.
- Bei einem Vergleich von Vildagliptin mit Pioglitazon als Monotherapie (24-Wochen, N=786), zeigten beide Substanzen eine vergleichbare Reduktion des HbA1c-Wertes (Vildagliptin: 1.1%; p< 0.0001 / Rosiglitazon: 1.3; p<0.001). Eine größere Reduktion hinsichtlich des FPG war unter Rosiglitazon zu verzeichnen (2.2.3 mmol/L vs. 1.3 mmol/L). Unter Rosiglitazon wurde eine Gewichtszunahme identifiziert, nicht aber unter Vildagliptin. Ödeme traten unter Rosiglitazon vermehrt auf, bei vergleichbarem Auftreten an Nebenwirkungen zwischen den beiden Gruppen.
- Vildagliptin als Add-on Therapie mit Metformin bei unzureichender Metformin Monotherapie, zeigte Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle. In einer Studie in der Vildagliptin als Add- on Therapie zu Pioglitazon (bei unzureichender Pioglitazon Monotherapie) getestet wurde, zeigte auch hier Vildagliptin einen Vorteil hinsichtlich der glykämischen Kontrolle. Ergebnisse von Studien in denen Vildagliptin zusätzlich zu Insulin gegeben wurde (unzureichende Monotherapie mit Insulin) zeigen sich Vorteile hinsichtlich der glykämischen Kontrolle, bei gleichzeitig geringerem Auftreten von Hypoglykämien.

- **Rao et al. (2008): Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of Cardiovascular disease or all-cause mortality?**
  - Literaturrecherche nach Beobachtungsstudien zwischen 1966-2007.
    - 9 Studien wurden in die Metaanalyse eingeschlossen.
  - Vergleich: Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoffe vs. Kontrolle (z.B. Diät, Metformin Monotherapie oder Sulfonylharnstoff Monotherapie)
  - Endpunkte: Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität, Kombinationsendpunkt [bestehend aus: Krankenhauseinweisungen aufgrund kardiovaskulärer Ursachen (erstes tödliches oder nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis und Mortalität)].
  - Ergebnis: Die Kombinationstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff zeigte ein stat. signifikant erhöhtes Risiko auf den Kombinationsendpunkt (RR: 1.43; 95%KI: 1.10-1.85), wenn gegen Kontrolle verglichen wurde. Hinsichtlich der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität wurden keine stat. signifikanten Ergebnisse identifiziert.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library am 15.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	7534
2	diabetes mellitus type 2:ti,ab,kw or type 2 diabet*:ti,ab,kw or diabetes mellitus type II:ti,ab,kw or type II diabet*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11733
3	diabet*:ti,ab,kw and mellitus*:ti,ab,kw and (typ*2 or type*2 or T2 or typ*II or type*II or TII):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32
4	#1 or #2 or #3	11745
5	MeSH descriptor: [Metformin] explode all trees	1321
6	metformin: ti,ab,kw	1871
7	#5 or #6	1871
8	MeSH descriptor: [Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors] explode all trees	196
9	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl-Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors:ti,ab,kw or (Dipeptidyl-Peptidase 4 or Dipeptidyl Peptidase 4 or Dipeptidyl-Peptidase IV or Dipeptidyl Peptidase IV):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	256
10	(gliptin*):ti,ab,kw or (DPP*):ti,ab,kw	196
11	#8 or #9 or #10	353
12	MeSH descriptor: [Sulfonylurea Compounds] explode all trees	1233
13	sulfonylurea:ti,ab,kw	880
14	#12 or #13	1472
15	MeSH descriptor: [Insulins] explode all trees	8179
16	insulin*:ti,ab,kw or hyperglycemia:ti,ab,kw or hyperglycemic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18324
17	#15 or #16	18372
18	#7 or #11 or #14 or #17	19524
19	#4 and #18	6740
20	#4 and #18 from 2008 to 2013	2012
?	MeSH descriptor **Receptors, Glucagon** explode all trees	
?	(glucagon):ti,ab,kw	

Cochrane Reviews [45] | Other Reviews [71] | Clinical Trials [1811] | Methods Studies [4] | Technology Assessments [24] | Economic Evaluations [57] | Cochrane Groups [0]
→ importiert: 29 Cochrane Reviews, 40 Other Reviews, 20 Technology Assessments

SR, HTAs in PubMed am 15.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]	75754
2	((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])	68937
4	((#1) OR #2	101506
5	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]	9115
6	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]	1235

7	((((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]	3183
8	(#6) OR #7	3523
9	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea[Title/Abstract]	17280
10	Insulins[MeSH Terms]	153499
11	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]	274169
12	(#10) OR #11	205814
13	(((#5) OR #8) OR #9) OR #12	321829
14	(#4) AND #13	40663
15	(#14) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	923
16	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR ((((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))	145722
17	(#14) AND #16	754
18	(#15) OR #17	1221
19	((((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*)[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract]	3588231
20	(#18) AND #19	765
21	(#20) AND ("2008/04/01"[PDAT] : "2013/04/15"[PDAT])	455

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 385 von 455 Treffer

Leitlinien in PubMed (Medline) am 15.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
1	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]	75754
2	(((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])	68937
4	((#1) OR #2	101506
5	(Metformin[MeSH Terms]) OR Metformin[Title/Abstract]	9115
6	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors[MeSH Terms]	1235
7	((((((Dipeptidyl*Peptidase IV Inhibitor*[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4 Inhibitor*[Title/Abstract]) OR	3183

	Dipeptidyl*Peptidase IV[Title/Abstract]) OR Dipeptidyl*Peptidase 4[Title/Abstract]) OR DPP*4[Title/Abstract]) OR gliptin*[Title/Abstract]	
8	(#6) OR #7	3523
9	(Sulfonylurea[MeSH Terms]) OR Sulfonylurea[Title/Abstract]	17280
10	Insulins[MeSH Terms]	153499
11	((insulin*[Title/Abstract]) OR hyperglycemia*[Title/Abstract]) OR hyperglycemic*[Title/Abstract]	274169
12	(#10) OR #11	205814
13	(((#5) OR #8) OR #9) OR #12	321829
14	(#4) AND #13	40663
15	(#14) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])	51
16	(#14) AND guideline*[Title]	101
17	(#15) OR #16	132
18	(#17) AND ("2008/04/15"[PDAT] : "2013/04/15"[PDAT])	61

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 50 von 61 Treffer

Nachrecherche zu SGLT2 am 25.04.2013

#	Suchfrage	Treffer
3	diabetes mellitus, type 2[MeSH Terms]	75754
4	(((((diabetes[Title/Abstract]) OR DM[Title/Abstract]) OR (diabet*[Title/Abstract] AND mellitus*[Title/Abstract]))) AND (((((((Type2[Title/Abstract]) OR Type*2[Title/Abstract]) OR T*2[Title/Abstract]) OR T2[Title/Abstract]) OR TypeII[Title/Abstract]) OR Type*II[Title/Abstract]) OR TII[Title/Abstract]) OR T*II[Title/Abstract])	68937
5	((#3) OR #4	101506
6	("sglt*2"[Title/Abstract]) OR "sglt2"[Title/Abstract]	317
7	("sodium glucose cotransporter2"[Title/Abstract]) OR "sodium glucose co*transporter*2"[Title/Abstract]	50
8	((sodium AND glucose AND cotransporter AND 2[Title/Abstract])) OR (sodium AND glucose AND co*transporter AND 2[Title/Abstract])	581
9	((#6) OR #7) OR #8	740
10	(#5) AND #9	216
11	(#10) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])	9
12	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR ((((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))	146396
13	(#10) AND #12	5
14	(#11) OR #13	12

15	(#14) AND ("2008/04/01"[PDAT] : "2013/04/25"[PDAT])	12

→ nach Dublettenkontrolle importiert: 12 von 12 Treffer (RefID_1001-1012)

Literatur:

1. **American Diabetes Association**. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2012; 35 (Suppl 1): 11-63.

2. **Aroda VR, Henry RR, Han J, Huang W, Deyoung MB, Darsow T, Hoogwerf BJ**. Efficacy of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors: Meta-Analysis and Systematic Review. Clin Ther 2012; 34 (6): 1247-58.

3. **Arzneimittelkommision der deutschen Ärzteschaft**. Diabetes Mellitus: Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Arzneimittelkommision der deutschen Ärzteschaft 2009; Arzneiverordnung in der Praxis (Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)): http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf#page=1&view=fitB, Zugriff am 25.04.2013.

4. **Belsey J, Krishnarajah G**. Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin + sulphonylurea: a meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2008; 10 (Suppl 1): 1-7.

5. **Bennett WL, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Singh S, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhan MA, Ranasinghe P, Nicholson WK, Block L, Odelola O, Dalal DS, Ogbeche GE, Chandrasekhar A, Hutfless S, Bass EB, Segal JB**. Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes: An Update. Rockville,MD (US): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2011; Comparative Effectiveness Review Number 27.

6. **Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, Boissel JP, Kassai B, Moreau A, Gueyffier F, Cornu C**. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med 2012; 9 (4): e1001-204.

7. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**. Third-line therapy for patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and a sulfonylurea. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2010; (1): http://www.cadth.ca/media/pdf/Diabetes_TR_Clinical_Report_Final_e.pdf, Zugriff am 18.04.2013.

8. **Deacon CF, Mannucci E, Ahren B**. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. Diabetes Obes Metab 2012;

9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Aktualisierung von Anlage 1 der Zwölften Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (12. RSA-ÄndV). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss, 2005

10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel -Richtlinie (AM - RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Exenatide. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008;

11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 10: Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008.

12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008;

13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2008;

14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2010;

15. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2010.

16. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2010;

17. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Langwirkende Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2010.

18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin. Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2012; http://passthrough.fw-notify.net/download/907728/http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf, Zugriff am 12.04.2013.

19. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. 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 - Linagliptin (Absatz 5b). Berlin (Ger): Gemeinsamer Bundesausschuss 2013;

20. **Goossen K, Graber S**. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab 2012;

21. **Hemmingsen B, Christensen LL, Wetterslev J, Vaag A, Gluud C, Lund SS, Almdal T**. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomised clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ 2012; 344 e1771.

22. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen**. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-03 Version 1.1. Köln (Ger): Institut fuer Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009; https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf, Zugriff am 12.05.2011.

23. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-04 Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2005;

24. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Bewertung des therapeutischen Nutzens von Exenatide. Rapid Report. Auftrag A05-23 Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2007;

25. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht. Auftrag A05-05A. Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2008; https://www.iqwig.de/download/A05-05A_AB_Glitazone_zur_Behandlung_des_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf, Zugriff am 11.05.2011.

26. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 Abschlussbericht Auftrag A05-05C. Version 1.0. Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2009;

27. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Linagliptin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011.

28. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Nutzenbewertung einer langfristigen, normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 - Rapid Report (A05-07). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2011; https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf, Zugriff am 11.04.2013.

29. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Linagliptin - Erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Absatz 5b SGB V (Dossierbewertung). Köln (Ger): Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012;

30. **Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A**. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ 2012; 344 e1369.

31. **Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E**. Dipeptydil peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2010; 20 (4): 224-35.

32. **Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E**. Diabetes Res Clin Pract 2008; 79 (2): 196-203.

33. **National Collaborating Centre for Chronic Conditions**. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. (This guideline partially updates NICE clinic al guideline 66 and replaces it.). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009; -(Clinical guideline; no. 87).

34. **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)**. Type 2 diabetes: newer agents. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes (CG66 in NICE clinical guideline 87). London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence 2010;

35. **Nationales VersorgungsLeitlinien-Programm der Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)**. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ - 2 - Diabetes. Kurzfassung, Version 1.0 (NVL-001g). Berlin (Ger): Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2013; http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-kurz-1.0.pdf, Zugriff am 17.04.2013.

36. **Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI**. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. JAMA 2010; 303 (14): 1410-8.

37. **Richter B, Bandeira EE, Bergerhoff K, Lerch C**. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (3):

38. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network**. Management of diabetes. A national clinical guideline; No.116. Edinburgh: SIGN 2010; http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf, Zugriff am 15.02.2013.

39. **van Avendonk MJ, Rutten GE**. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? Diabetes Obesity and Metabolism 2009; 11 (5): 415-32.