

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschlussentwurf 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 15. Dezember 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
Begründung:.....	8
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	27
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	27
2.4 Therapiekosten	28
3. Bürokratiekosten	32
4. Verfahrensablauf	32

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. 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

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 27. März 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss wurde eine Befristung bis zum 1. Oktober 2015 ausgesprochen und mit Beschluss vom 19. Februar 2015 auf den 1. Juli 2016 verlängert. Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für die Arzneimittel Januvia®/Xelevia® am Tag des Fristablaufs erneut. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer am 1. Juli 2016 beim G-BA das abschließende Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Sitagliptin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingereicht (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Oktober 2016 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 und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen 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 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ 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

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Sitagliptin (Januvia®/Xelevia®) gemäß Fachinformation

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

Als Monotherapie:

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

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:

- Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
- einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPAR γ)-Agonisten (d.h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR γ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.²

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 γ -Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.²

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 Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

² 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.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

- a) 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:
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
- b) in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:
Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
- c) in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/Unverträglichkeit nicht geeignet ist:
Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)
(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)
- d) in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:
Humaninsulin + Metformin
(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).
- in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPAR γ)-Agonisten (Glitazon), mit oder ohne Metformin:
aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wird diese Kombination bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt; eine Dossievorlage ist für diese Kombination nicht erforderlich.
- e) in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:
Humaninsulin + Metformin
(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist).

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.

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

- zu 1. Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin (Humaninsulin, Insulinanaloge) sind für die Mono- und die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Mono- wie für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, u.a. Acarbose, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) und Inkretinmimetika.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen vor, die ggf. nur einzelne der zuvor genannten Patientengruppen umfassen:
- Linagliptin (Beschluss vom 21. Februar 2013: Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt, für die Kombination mit Metformin ist der Zusatznutzen nicht belegt; Beschluss vom 16. Mai 2013 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),
 - Dapagliflozin (Beschluss vom 6. Juni 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Lixisenatid (Beschluss vom 5. September 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt, für die Kombination mit oralen Antidiabetika gilt der Zusatznutzen als nicht belegt),
 - Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Vildagliptin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 21. Mai 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Vildagliptin/Metformin (Beschluss vom 1. Oktober 2013: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Dapagliflozin/Metformin (Beschluss vom 7. August 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
 - Canagliflozin (Beschluss vom 4. September 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),

- Insulin degludec (Beschluss vom 16. Oktober 2014: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Dezember 2014 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen gilt als nicht belegt),
- Canagliflozin/Metformin (Beschluss vom 5. Februar 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Albiglutid (Beschluss vom 19. März 2015: Hinweis für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin, für andere Therapieregime ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Dulaglutid (Beschluss vom 16. Juli 2015: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Insulin (mit oder ohne oralem Antidiabetikum), ansonsten ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Insulin degludec/Liraglutid (Beschluss vom 15. Oktober 2015: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt; Beschluss vom 4. Februar 2016 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Empagliflozin (Beschluss vom 1. September 2016: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln; Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung für die Kombination mit Metformin; für alle anderen Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Empagliflozin/Metformin (Beschluss vom 1. September 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt).

Es liegen weiterhin ein Verordnungsaußchluss der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) und eine Verordnungseinschränkung der Glinide (AM-Richtlinie, Anlage III) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vor.

Aus diesem Grund werden diese Wirkstoffgruppen bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht berücksichtigt.

- zu 4. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{3,4}. Für Sulfonylharnstoffe und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁵.

Vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse Metformin als auch Sulfonylharnstoffe und Insulin als zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet anzusehen. Da in der Monotherapie gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Sitagliptin der Einsatz von Metformin ungeeignet ist, ist Metformin in dieser Therapiesituation als zweckmäßige Vergleichstherapie ausgeschlossen. Es kommen die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimperid 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 unterge-

³ 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.

⁴ 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.

⁵ 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.

ordnete 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. 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 Glimperid vom G-BA in einer aktuell-gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert. Aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland ist dieser zurzeit allerdings nicht besetzt. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimperid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhten 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 oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam ist, ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen liegen bislang nur für Empagliflozin Langzeitdaten mit Vorteilen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren vor. Der Beschluss zum Zusatznutzen von Empagliflozin trat zum 1. September 2016 in Kraft. Mit diesem Wirkstoff steht für das vorliegende Anwendungsgebiet eine zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar und daher derzeit nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist. Für andere Wirkstoffe im Anwendungsgebiet fehlen Langzeitsicherheitsdaten, diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

a) Monotherapie Sitagliptin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Zweifachkombinationstherapie Sitagliptin + Metformin

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

c) Zweifachkombinationstherapie Sitagliptin + Sulfonylharnstoff

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

d) Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

e) Zwei-/Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin + Insulin ± Metformin

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Patientenübergreifende Aspekte

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den Wirkstoff Sitagliptin erstmalig zum 27. März 2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Der zu diesem Verfahren vom G-BA getroffene Beschluss vom 1. Oktober 2013 wurde befristet. Die Befristungsgründe waren fehlende gesicherte Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. 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. Bereits zum Zeitpunkt des Erstbeschlusses zu Sitagliptin lief eine Studie zur Erhebung von Langzeitdaten, die ggf. die offenen Fragestellungen hinsichtlich der kardiovaskulären Endpunkte für die relevanten Patientengruppen klären könnte.

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sowohl Studien eingereicht, die bereits zur Erstbewertung vorlagen, als auch neue Daten inklusive der Langzeitstudie TECOS. Im Folgenden werden alle für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien beschrieben und auch vor dem Hintergrund der Befristungsaufgaben bewertet.

TECOS Studie

Die TECOS Studie wurde randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind multizentrisch in Nordamerika, Lateinamerika, Osteuropa, Westeuropa sowie Asien und der Pazifikregion durchgeführt. Einschlusskriterien waren Typ 2 Diabetes mellitus mit einem HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 8 %, Mindestalter 50 Jahre sowie mindestens eine der nachfolgend definierten, vaskulären Vorerkrankungen⁶: Koronare Herzkrankheit, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Die Patienten mussten auf eine stabile Mono- oder Kombinationstherapie mit Metformin, Glitazonen, Sulfonylharnstoffen oder Insulin (\pm Metformin) für mindestens 3 Monate vor Studienbeginn eingestellt sein.

Insgesamt wurden 14.671 Patienten im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Sitagliptin 100 mg/Tag und Placebo randomisiert, welche jeweils zusätzlich zu der bereits bestehenden antidiabetischen Therapie verabreicht wurden. Bei mäßiger ($GFR^7 \geq 30$ ml/min bis ≤ 50 ml/min) oder sich verschlechternder Nierenfunktion konnte die Dosis gemäß Fachinformation auf 50 bzw. 25 mg/Tag reduziert werden. Laut Studienprotokoll sollte die Zusammensetzung und Dosierung der antidiabetischen Therapie über einen Zeitraum von 4 Monaten nach der Randomisierung möglichst stabil gehalten werden. Danach sollte eine ausreichende, in beiden Studienarmen gleichartig verlaufende Blutzuckerkontrolle („glycemic equipoise“) sichergestellt sowie die Begleitbehandlung entsprechend regionaler Leitlinienempfehlungen nach Ermessen des behandelnden Arztes durchgeführt werden.

Primärer Endpunkt der Studie war die Zeit bis zum Auftreten eines der folgenden Ereignisse des kombinierten Endpunktes Major Adverse Cardiovascular Events (MACE)-plus: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris. Die Studiendauer war ereignisgesteuert

⁶ Studienprotokoll veröffentlicht unter: N Engl J Med 2015; 373:232-242.DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.

⁷ Laut Studienprotokoll: estimated glomerular filtration rate, eGFR [ml/min/1.73m²].

geplant, bis 1300 Patienten den primären kombinierten Endpunkt MACE-plus erreicht hatten sowie mindestens 36 Monate nach Einschluss von mindestens 2000 Patienten mit einer Metformin-Monotherapie in der Vorbehandlung. Es wurde angenommen, dass die durchschnittliche Studiendauer dann bei 4 Jahren liegen würde. Ein Großteil der Patienten wurde über 24 Monate beobachtet, nach 30 Monaten nahmen nur noch etwa 55 % der westeuropäischen Patienten an der Studie teil.

Primäres Ziel der Studie TECOS war der Nachweis der Nichtunterlegenheit einer antidiabetischen Standardversorgung inklusive Sitagliptin im Vergleich zu einer antidiabetischen Standardversorgung exklusive von Sitagliptin hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte. Bei Erreichen der Nichtunterlegenheit sollte zudem die Überlegenheit von Sitagliptin für diesen Endpunkt gezeigt werden.

Ca. 64 % der eingeschlossenen Patienten wiesen zu Studienbeginn einen HbA1c-Wert unter 7,5 % auf. Bei ca. 80 % der Patienten war der Diabetes mellitus bereits seit mehr als 5 Jahren bekannt. Nahezu 30 % der Patienten erhielten zu Studienbeginn eine antidiabetische Therapie in Form einer Monotherapie mit Metformin, ca. 35 % erhielten eine Zweifachkombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff und ca. 22 % der Patienten Insulin (\pm Metformin).

Bei etwa 23 % der Studienteilnehmer lag anhand der GFR-Werte eine moderate bis schwere Nierenfunktionsstörung vor ($GFR \leq 60$ ml/min). Dies ist insbesondere für mit Metformin behandelte Patienten von Bedeutung. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung durfte Metformin nur bei einer GFR über 45 ml/min eingesetzt werden, für Patienten im Bereich zwischen GFR 45 bis 59 ml/min musste die Dosis auf maximal 1000 mg täglich reduziert sein. Diese Anwendungseinschränkung ist während des laufenden Bewertungsverfahrens nochmals angepasst worden, wobei dies vom pharmazeutischen Unternehmer nicht mehr berücksichtigt werden konnte. Aus den Studienunterlagen des Pharmazeutischen Unternehmers geht nicht zweifelsfrei hervor, ob und wie viele Patienten mit moderater oder schwerer Nierenfunktionsstörung entgegen der Zulassung mit Metformin behandelt wurden.

In der Studie TECOS erfolgte eine Kontrolle des Blutzuckers ausschließlich über die Ermittlung des HbA1c-Werts. Aus dessen Verlauf im Interventions- wie auch im Kontrollarm (zu Studienbeginn, nach Monat 4 und über den weiteren Studienverlauf) lässt sich ableiten, dass die beabsichtigte gleichartige Blutzuckersenkung in beiden Behandlungsarmen zumindest im ersten Studienjahr nicht erreicht wurde. In den ersten 4 Monaten nach Randomisierung sollte die antidiabetische Therapie möglichst stabil gehalten werden, sodass nur die Patienten im Sitagliptin-Arm eine zusätzliche antidiabetische Therapie erhielten. Entsprechend zeigt sich zu Studienbeginn eine Senkung des HbA1c-Wertes, während dieser im Placebo-Arm zunächst sogar leicht ansteigt und auch im späteren Verlauf (nach Monat 4) weitgehend unverändert bleibt. Dies lässt jedoch nicht direkt auf eine Unterversorgung schließen, da der Zielkorridor der NVL⁸ zu Diabetes mellitus Typ 2 einen HbA1c-Wert zwischen 6,5 % und 7,5 % vorsieht, der in den Einschlusskriterien nur marginal überschritten wurde (6,5 bis 8 %). Je nach Patient könnte aber auch ein höheres individuelles Therapieziel angemessen sein⁹. Bei ca. 2/3 der Patienten lag der HbA1c-Wert zu Studienbeginn innerhalb des oben genannten Zielkorridors ($< 7,5$ %). Daher könnten die nur im geringen Ausmaß vorgenommenen Therapieoptimierungen (zusätzliche antidiabetische Therapie im

⁸ Nationale Versorgungsleitlinie.

⁹ Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes; Kurzfassung; Version 4 [online]. 11.2014 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-kurz.pdf>.

Sitagliptin-Arm bei 22 % der Patienten, im Vergleichsarm bei 28 % der Patienten) auch darauf hindeuten, dass bei einem Teil der Patienten weder zu Studienbeginn noch im Studienverlauf ein Eskalationsbedarf der antidiabetischen Therapie bestand. Jedoch ist Sitagliptin laut Fachinformation nur für Patienten indiziert, bei denen eine entsprechende vorherige Therapie den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Demgegenüber kann nicht ausgeschlossen werden, dass für einen Teil der Patienten in der Studie TECOS insbesondere bzgl. der antidiabetischen Therapie noch weiterer Eskalationsbedarf bestand, sodass Unterschiede in regionalen Versorgungsstandards in dieser Studie eine Rolle spielen könnten. Im Dossier fehlen Subgruppenanalysen bzgl. der Regionen für die meisten Endpunkte, insbesondere für den Verlauf des HbA1c-Werts sowie der antihyperglykämischen Therapieeskalation. Auswertungen liegen nur zum primären Endpunkt („MACE plus“) sowie zum Endpunkt Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz vor. Der Einfluss der Region war dabei jeweils statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Des Weiteren ist den vorliegenden Studienunterlagen nicht sicher zu entnehmen, in welchem Ausmaß eine Optimierung der antihypertensiven Begleitbehandlung der Patienten im Studienverlauf erfolgte, da unklar ist, ob und wann Patienten mit einem erhöhten systolischen Blutdruck eine Dosissteigerung oder Gabe eines weiteren Wirkstoffs erhielten.

Die Ergebnisse der TECOS-Studie werden aufgrund der nachstehenden Erwägungen in die Gesamtschau der Bewertung des Zusatznutzens für die einzelnen Patientengruppen mit einbezogen:

Aufgrund der Dauer und Größe der Studie mit ca. 14.500 eingeschlossenen Patienten und der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten¹⁰ wird die Studie für die Nutzenbewertung als relevant für die Beantwortung der offenen Fragestellungen des Erstbeschlusses von Sitagliptin erachtet, auch vor dem Hintergrund, dass im Rahmen des Studiendesigns eine Einstellung der patientenindividuellen antidiabetischen Therapie anhand des HbA1c-Werts nach regionalen Leitlinien vorgesehen war. Insgesamt lassen sich somit aus der Studie Aussagen für die Nutzenbewertung von Sitagliptin ableiten, die über die Aussagen des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 hinausgehen.

Zu den Ergebnissen der Studie:

Mortalität und Morbidität

Für den Endpunkt Retinopathie (RR: 1,30 [1,06; 1,59]; 0,012) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Sitagliptin, für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien (RR: 0,74 [0,55; 1,00]; 0,049) ein statistisch signifikanter Vorteil.

Für die weiteren erhobenen Endpunkte zu Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Mortalität, der Gesamtzahl tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte sowie Schlaganfälle, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder instabiler Angina Pectoris, Amputation, Gangrän, Diabetes-bedingte Erblindung, Nierenversagen sowie diabetischer Neuropathie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Daten zu TIA¹¹ liegen nicht vor.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

¹⁰ kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris.

¹¹ Transitorische Ischämische Attacke.

Nebenwirkungen

Die Ergebnisse zu UE¹²-Gesamtraten sind nicht verwertbar, da bei diesem Endpunkt ausschließlich schwerwiegende UE sowie UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, erhoben wurden. Die SUE und Abbrüche wegen UE zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Ebenso sind die Ergebnisse der Endpunkte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl) bzw. schwere Hypoglykämien nicht verwertbar, da in der Studie ausschließlich Hypoglykämien, bei denen der Patient Fremdhilfe benötigte, als schwere Hypoglykämien erfasst wurden, ohne Bestätigung mittels Blutzuckermessung. Für die Endpunkte Pankreatitis und Infektionen zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Ergänzende Endpunkte

HbA1c

Die Patienten wiesen in beiden Studienarmen einen HbA1c-Wert zu Studienbeginn von 7,3 % auf. Zum Studienende konnte der HbA1c-Wert bei Patienten im Sitagliptin-Arm um 0,1 % gesenkt werden, wohingegen bei Patienten im Kontrollarm der Wert um 0,1 % stieg. Eine mittlere Differenz ist jedoch aus den Daten des pharmazeutischen Unternehmers nicht zu berechnen.

Der Endpunkt „HbA1c“ ist ein Surrogatparameter und nicht per se patientenrelevant und für die Langzeitstudie auch nicht statistisch bewertbar, Aussagen zu einem relevanten Endpunkt sind nicht abzuleiten.

Körpergewicht

Zu Studienbeginn wogen die Patienten im Sitagliptin-Arm im Mittel 84,9 kg und im Kontrollarm 85,1 kg. Bis zum Studienende reduzierte sich das Körpergewicht durchschnittlich in beiden Behandlungsarmen um 0,5 kg. Auch hier sind keine Aussagen zu Effektschätzern oder Wahrscheinlichkeit möglich.

Fazit:

Die vorgelegten Ergebnisse der kardiovaskulären Langzeitstudie TECOS adressieren die offenen Fragestellungen des Erstbeschlusses vom 1. Oktober 2013 bzgl. der fehlenden gesicherten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil (auch zu dem Endpunkt „Pankreatitis“) von Sitagliptin im Vergleich zur Standardtherapie. Auch wenn Aussagen gegenüber der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie in den einzelnen Therapieregimen aus dieser Studie nicht direkt abgeleitet werden können, da ausschließlich Typ-2-Diabetiker mit kardiovaskulären Vorerkrankungen unterschiedlicher Diabetesstadien und -therapien eingeschlossen und patientenindividuell behandelt wurden, so liefert sie doch in ihrer Gesamtheit für die Nutzenbewertung neue Erkenntnisse und ist aufgrund der Größe und der Erhebung patientenrelevanter Endpunkte heranzuziehen.

Insgesamt resultieren aus der TECOS Studie keine belastbaren Unterschiede bzgl. der patientenrelevanten und insbesondere der kardiovaskulären Endpunkte im Vergleich zu den Ergebnissen aus den anderen vorgelegten Studien. Die Vorteile hinsichtlich der symptomatischen Hypoglykämien, die sich aus den anderen vorgelegten Studien für die Patientenpopu-

¹² Unerwünschte Ereignisse bzw. SUE = schwere UE.

lation Sitagliptin in Kombination mit Metformin ableiten, können durch diese Langzeitdaten nicht bestätigt und nicht widerlegt werden, da der pharmazeutische Unternehmer für diesen Endpunkt wie auch für schwere Hypoglykämien sowohl im Dossier als auch in der schriftlichen und mündlichen Stellungnahme keine geeigneten Daten vorlegt. Die dargestellten Ergebnisse zu Retinopathien, die einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Sitagliptin zeigen, lassen sich hinsichtlich der Schwere und Ausprägung nicht valide beurteilen, da die Auswertungen auf den Angaben des elektronischen Patientenfragebogens basieren und keine Vorgaben einer Operationalisierung enthalten. Die Patientenrelevanz kann daher nicht abschließend beurteilt werden. Die Entscheidungsgründe und Durchführung der antidiabetischen Therapieintensivierung werden für beide Behandlungsarme im Dossier nicht aufgeführt, weshalb auch die Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie, die einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Sitagliptin zeigt, nicht abschließend bewertet werden kann. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten, ob einerseits ein Teil der eingeschlossenen Patienten gemäß den deutschen Leitlinien keine antidiabetische (gemessen am HbA1c-Wert) Therapieintensivierung benötigt hätte und andererseits ein Teil der Patienten eine weitere Eskalation der antidiabetischen Therapie nach NVL⁸ erhielt und inwiefern dies mit den Ergebnissen zur Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien zusammenhängt.

Somit wirft die TECOS Studie weitere Fragestellungen in Bezug auf die Aussagesicherheit des Zusatznutzens von Sitagliptin auf.

Zu den einzelnen Therapieregimen:

a) Für die Monotherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Patienten, die Sitagliptin in Monotherapie erhalten, wurden in der Studie TECOS nicht untersucht, weshalb zur Bewertung des Zusatznutzens diese Studie nicht herangezogen und nur die dafür im Dossier vorgelegten Studien berücksichtigt werden können, die sämtlich bereits zur Erstbewertung vorlagen. Somit liegen für die Monotherapie mit Sitagliptin keine Daten vor, die über die des Erstbeschlusses hinausgehen und die Fragestellungen der Befristung beantworten könnten. Dessen ungeachtet sind die für die vorliegende Nutzenbewertung eingereichten Analysen zur Monotherapie von Sitagliptin nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens von Sitagliptin geeignet, wie nachfolgend erläutert wird:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Sitagliptin als Monotherapie reichte der pharmazeutische Unternehmer wie auch schon im ersten Dossier die Studien P010, P063, P073 (vs. Glipizid) und P251 (vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimpirid))) ein.

Unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ 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.

In der Studie P010 und P251 muss davon ausgegangen werden, dass die Mehrheit der Patienten keine Metformin-Unverträglichkeit oder Metformin-Kontraindikation aufwies und

daher nicht der Zielpopulation entsprach. Daten für etwaige zulassungskonform behandelte Studienteilpopulationen wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

In der Studie P073 wurden nur Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz untersucht, die damit nicht der Studienpopulation für einen Vergleich mit Glipizid entsprechen (s.u.).

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. Glipizid ist bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (GFR < 30 ml/min). Daher waren für die Ableitung des Zusatznutzens des Erstbeschlusses nur die vorgelegten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für die Studienteilpopulation mit mäßiger Niereninsuffizienz (GFR ≥ 30 ml/min) relevant.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung war aufgrund der Kontraindikation für Metformin¹³ bei Nierenfunktionsstörung der Einsatz von Sitagliptin nur bei Patienten mit einer GFR < 45 ml/min zulassungskonform, bzw. eine reduzierte Metformin-Gabe von 1000 mg täglich war bei einer GFR von 45 bis 59 ml/min angezeigt. Aus den Studienunterlagen des pharmazeutischen Unternehmers geht jedoch nicht zweifelsfrei hervor, ob und wie viele Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung entgegen den Zulassungen mit Sitagliptin oder auch Metformin (GFR unter 45 ml/min) behandelt wurden. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigte diese Zulassungsänderung zwar im Dossier in Modul 3 (Patientenzahlen), legte jedoch in Modul 4 keine Analysen dazu vor. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Die Ergebnisse der relevanten Studienteilpopulation mit mäßiger Niereninsuffizienz hätten bereits bei Dossiereinreichung vorliegen können und sollen. Der pharmazeutische Unternehmer legte sie jedoch erst im schriftlichen Stellungnahmeverfahren vor.

Darüber hinaus wurde die Anwendungseinschränkung von Metformin während des laufenden Bewertungsverfahrens nochmals angepasst.¹⁴ Die Kontraindikation von Metformin besteht nur noch bei einer GFR unter 30 ml/min; bei einer GFR über 30 ml/min ist die Metformin-Dosis entsprechend der Nierenfunktion anzupassen.

Diese Änderung reduziert zum heutigen Zeitpunkt die relevante Patientenpopulation nochmals. Deswegen bleiben die nachgereichten Daten des pharmazeutischen Unternehmers zu den Daten der Patienten mit einer GFR zwischen 30 und 45 ml/min unberücksichtigt. Insgesamt können die vorgelegten Daten der Studie P063 für die Gabe von Sitagliptin als Monotherapie daher nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Fazit:

In der Gesamtbetrachtung liegen keine neuen, verwertbaren Daten für die Monotherapie mit Sitagliptin bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausrei-

¹³ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Metformin: Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation hinsichtlich der Kontraindikation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (27.03.2015):

<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-metformin.html>.

¹⁴ Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Anwendung von Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes wird auf Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ausgeweitet (3. November 2016) nach positive Opinion des CHMP vom 14. Oktober 2016:

http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/metformin.html.

chend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist, vor. Ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoffe) ist daher nicht belegt.

b) Zweifachkombination Sitagliptin + Metformin:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens der Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin legte der pharmazeutische Unternehmer die direkt vergleichenden Studien P803 (aus Erstbeschluss) und HARMONY 3 (vs. zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid oder Glibenclamid))) sowie P024 (aus Erstbeschluss) (vs. Metformin plus Glipizid) vor.

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.

Patienten, die Sitagliptin in Kombination mit Metformin erhalten, wurden auch in der Studie TECOS untersucht. Aussagen, spezifisch für die vorliegende Patientengruppe, können wie bereits beschrieben nicht aus der Studie abgeleitet werden, jedoch werden die Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens aufgrund der Dauer, Größe und Endpunkterhebung der Studie ergänzend berücksichtigt.

Die Studienergebnisse aller drei direkt vergleichenden Studien (P803, P024 und HARMONY 3) werden nachfolgend dargestellt.

Studie P803

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

Bei einem Teil der Patienten (max. 20 %) erfolgte die Glimepirid-Dosistitration in Schritten von 2 mg, obwohl gemäß Fachinformation empfohlen wird, mit einer niedrigen Dosierung

anzufangen und die Dosis langsam zu erhöhen. Dosiserhöhungen um 1 mg wären ebenso möglich gewesen. Es ist fraglich, ob ein Titrationsschritt von 2 mg anstelle einer möglichen Dosierungserhöhung um 1 mg für alle diese Patienten geeignet war, oder ob dieser Titrationsschritt mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko für einen Teil der Patienten verbunden war.

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

Studie HARMONY 3

Es handelt sich um eine randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte, doppelblinde vierarmige Zulassungsstudie mit einer 4-wöchigen Einleitungs- und 156-wöchiger Behandlungsphase sowie eine Nachbeobachtung von 8 Wochen. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, bei denen trotz stabiler Vorbehandlung mit 1500 mg/Tag Metformin über mindestens 8 Wochen keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten (HbA1c-Wert $\geq 7\%$ und $\leq 10\%$ zu Beginn der Run-in-Phase). Eine Interimsanalyse war gemäß Protokoll geplant nachdem alle Patienten mindestens Woche 104 erreicht hatten.

Es wurden insgesamt 1049 Patienten im Verhältnis 3:3:3:1 in die 4 Behandlungsarme Albiglutid + Metformin, Glimepirid + Metformin, Sitagliptin + Metformin und Placebo + Metformin randomisiert. In den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Behandlungsarmen wurden 313 Patienten mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin sowie 317 Patienten mit Glimepirid in Kombination mit Metformin behandelt. Die Patienten erhielten nach der Randomisierung zulassungskonform entweder eine fixe Dosis von 100 mg/Tag Sitagliptin oder eine Dosis von 2 mg/Tag Glimepirid, die ab Woche vier maskiert auf 4 mg/Tag erhöht werden konnte. Zusätzlich erhielten alle Patienten ≥ 1500 mg/Tag Metformin. Weiterhin war eine hyperglykämische Notfallmedikation innerhalb definierter Glukosegrenzwerte und mindestens vier Wochen nach Standarddosiserhöhung erlaubt.

Der HbA1c-Wert lag in beiden Studienarmen zum Studienbeginn im Mittel bei 8,1 %. Unter Berücksichtigung des Versorgungsalltags in Deutschland kann eine Anfangsdosierung von 2 mg Glimepirid grundsätzlich gerechtfertigt sein. Bei etwa 50 % der Patienten lag der Wert zu Studienbeginn unter 8 %. Als Bedingungen für eine Dosiserhöhung galt ab Woche 12 ein HbA1c-Wert über 7,5 %. Die HbA1c-Verläufe sind in den beiden Behandlungsarmen

weitgehend einheitlich, die maximale Differenz lag bei ca. 0,2 Prozentpunkten. Hinsichtlich Alter (im Durchschnitt 54 Jahre), Geschlecht, Körpergewicht, BMI, Diabetesdauer (durchschnittlich 6 Jahre), sowie Anzahl der Therapie- und Studienabbrecher besteht zwischen den Behandlungsarmen kein maßgeblicher Unterschied.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Veränderung des HbA1c-Wertes nach 104-wöchiger Behandlung.

Es verbleibt eine Unsicherheit hinsichtlich der Frage, ob die im Kontrollarm durchgeführte Titration (Startdosierung 2 mg/Tag, mögliche einmalige Aufdosierung mit max. 2 mg Glimepirid) geeignet oder für einen Teil der Patienten mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden war, da die im Dossier vorgelegten Daten zu beiden Behandlungsarmen keine Angaben zu zeitlichen Verläufen patientenrelevanter Endpunkte enthalten.

Dennoch eignet sich die Studie HARMONY 3 aufgrund ihrer methodischen Güte insgesamt für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber Glimepirid in Kombination mit Metformin.

Studie P024

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

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

Nur bei den Patienten im Glipizid-Vergleichsarm wurde demnach in der Titrationsphase eine zielwertorientierte, intensive blutzuckersenkende Therapie verfolgt (Nüchternblutglukose ≤ 110 mg/dl). Das Vorgehen, Sitagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glipizid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. anhand eines

Zielwertes aufzudosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Sitagliptin bzw. der zuletzt in Deutschland sowie der in Österreich aktuell gültigen Fachinformation von Glipizid.

Für die Bewertung eines möglichen Einflusses der blutzuckerzielwertgesteuerten Titration von Glipizid auf patientenrelevante Endpunkte ist entscheidend, ob hierdurch eine stärkere Blutzuckersenkung gegenüber der festen Sitagliptin-Dosierung induziert worden ist und ob diese im zeitlichen Verlauf mit dem Auftreten patientenrelevanter Ereignisse (z.B. Hypoglykämien) korrespondiert. Daher ist die Betrachtung des zeitlichen Verlaufes der HbA1c-Werte im Zusammenhang mit den jeweiligen patientenrelevanten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), insbesondere während der Glipizid-Titrationsphase zu Studienbeginn, relevant. Die Verläufe des HbA1c-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 drei Studien wird jedoch nicht berücksichtigt. Die unterschiedlich langen Studiendauern führen zu unterschiedlichen Effekten, die in der Meta-Analyse ein verzerrtes Bild ergäben. Des Weiteren wichen in diesen Studien die Therapiekonzepte voneinander ab: In P803 und HARMONY 3 wurde eine Dosisanpassung des Sulfonylharnstoffes anhand eines zu erreichenden HbA1c-Wertes 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.

Ausmaß des Zusatznutzens

Zu den Ergebnissen der Studien P803, HARMONY 3 und P024:

Mortalität

In den Studien P803 und HARMONY 3 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) 7 Todesfälle (1,2 %) auf, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt (RR: 0,14 [0,02; 1,15] $p = 0,033$), wobei nur männliche Patienten betroffen waren. 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). 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.

Vor dem Hintergrund der oben genannten Unsicherheiten und der Tatsache, dass weder in der Studie P803 noch in HARMONY 3 signifikante Unterschiede in der Mortalität vorliegen und damit die Studie P024 nicht bestätigt wurde, sind die Ergebnisse hinsichtlich der Mortalität als nicht ausreichend valide anzusehen.

In der Gesamtwürdigung der Langzeitergebnisse der TECOS Studie für kardiovaskulär vorerkrankte Patienten aus der TECOS Studie zeigte sich sowohl für die Gesamtmortalität als auch für den kardiovaskulären Tod als Teil des kombinierten primären Endpunktes weder ein Vor- noch Nachteil.

Ein Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin ist damit für das Gesamtüberleben nicht belegt.

Morbidität

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

Die drei direkt vergleichenden Studien 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 Sulfonylharnstoff plus Metformin erlaubt. In den Studien der Erstbewertung wurden kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse als Sicherheitsendpunkte erfasst und post hoc analysiert,

somit lag keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee vor. Für HARMONY 3 legt der pharmazeutische Unternehmer keine Daten vor, da diese nicht vergleichbar den anderen Studien P803 und P024 operationalisiert seien.

Im Dossier führt der pharmazeutische Unternehmer die Daten zur Morbidität als gemeinsame Betrachtung der Studien P803 und P024 entsprechend der MACE¹⁵-Darstellung als „schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ auf. Für den kombinierten Endpunkt aus kardialen und zerebralen Ereignissen stellt der pharmazeutische Unternehmer 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 bei den drei direkt vergleichenden Studien auf eine Darstellung der MedDRA¹⁶ SOC Herzerkrankungen und der Erkrankungen des Nervensystems, je ohne Todesfälle, zurückgegriffen. Diese SOC-Auswertungen stellen keine prädefinierten Endpunkte der Studien dar und weichen für HARMONY 3 von den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers ab.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die Ergebnisse der visuellen Analog-Skala (VAS) und des EQ-5D Fragebogens werden im Rahmen der Nutzenbewertung zur Beurteilung des Gesundheitszustandes in der Bewertungskategorie „Morbidität“ herangezogen.

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

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, aus den Studien P803, P024 und HARMONY 3 keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

In der Gesamtwürdigung der Langzeitergebnisse der Studie TECOS können die signifikanten Ergebnisse hinsichtlich Retinopathie und Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie wegen fehlender Operationalisierung nicht abschließend bewertet werden, für andere patientenrelevante, insbesondere kardiovaskuläre Morbiditätsendpunkte, zeigen sich weder Vor- noch Nachteile.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben, auch nicht in der Langzeitstudie TECOS.

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

Nebenwirkungen

Symptomatische Hypoglykämien

Die Ergebnisse zu symptomatischen bestätigten Hypoglykämien sind in allen drei direkt vergleichenden Studien statistisch signifikant.

In Studie P803 traten unter Sitagliptin plus Metformin (516 Patienten) 3 symptomatische Hypoglykämien ≤ 50 mg/dl und unter Glimepirid plus Metformin (518 Patienten) 33 symptomatische Hypoglykämien auf (Peto-OR [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 ≤ 50 mg/dl und unter Glipizid plus Metformin (584 Patienten) 48 symptomatische Hypoglykämien auf (Peto-OR [95% KI]: 0,18 [0,10; 0,32]; p-Wert: $< 0,001$).

Für HARMONY 3 werden die Ergebnisse der Endpunkte zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien berücksichtigt, deren Operationalisierung sowohl die Symptomatik als auch eine Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) beinhaltet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen mit einem Blutzuckergrenzwert von ≤ 70 mg/dl vor (Peto-OR [95% KI]: 0,14 [0,07; 0,27]; p-Wert: $< 0,001$). Eine Analyse der Hypoglykämien mit einem niedrigeren Blutzuckerswellenwert (≤ 54 mg/dl) besäße zwar eine höhere Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz, entsprechende Ergebnisse für den Sitagliptinarm sind jedoch nicht publiziert. Die Analyse einer Worst-case-Betrachtung stellt 9 Fälle im Sitagliptin-Arm 24 Fällen im Glimepirid-Arm gegenüber (Maximum der unter Sitagliptin aufgetretenen Ereignisse mit einem Blutzucker ≤ 54 mg/dl)¹⁷. Es ergibt sich auch hier ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Sitagliptin (RR [95% KI] 0,38 [0,18; 0,81], $p = 0,009$). Die Aussagen zu symptomatischen Hypoglykämien auf Basis der Daten zum Blutzuckergrenzwert ≤ 70 mg/dl werden daher nicht infrage gestellt. Weiterhin sind die Ergebnisse der Studien P803 und P024 dem der Studie HARMONY 3 gleichgerichtet.

Schwere Hypoglykämien

In die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien schließt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier, übereinstimmend mit der im Studienbericht als Operationalisierung herangezogenen Definition der American Diabetes Association (ADA)¹⁸, 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 Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten. Aus dem Studienbericht zur HARMONY 3 Studie ist jedoch ersichtlich, dass die einzige in der Studie aufgetretene schwere Hypoglykämie ein SUE war und somit per Definition davon auszugehen ist, dass es sich bei der notwendigen Fremdhilfe um medizinische Hilfe handelte. Ganz ähnlich waren in den beiden Studien P803

¹⁷ Abschätzung durch das IQWiG, Werte aus dem Beschluss zu Albiglutid vom 19. März 2015.

¹⁸ American Diabetes Association (ADA). Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the ADA Workgroup on Hypoglycemia. Diabetes Care 2005; 28(5): 1245-1249.

und P024 schwere Hypoglykämien a priori analog den Kriterien der EMA-Guideline¹⁹ operationalisiert, wonach Fremdhilfe erforderlich ist oder neuroglykopenische Symptome einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorliegt oder nicht. Aus den Studienberichten ließen sich die Ereignisse entnehmen, die einer medizinischen Assistenz bedurften oder als schwer eingestuft wurden. Diese Angaben wurden für die Bewertung berücksichtigt.

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-OR [95% KI]: 0,20 [0,06; 0,69]; p-Wert: 0,011). Für eine valide Interpretation dieser Ergebnisse ist der zeitliche Verlauf der Hypoglykämien im Verhältnis zur Blutzuckersenkung wesentlich, da das Auftreten von Hypoglykämien mit dem Ausmaß der Blutzuckersenkung korreliert. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der Hypoglykämien und der intensiveren Blutzuckersenkung im Glipizid-Arm zu Studienbeginn in der Titrationsphase kann 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 statistisch signifikante Ergebnis zu schweren Hypoglykämien zeigte sich nur in dieser einen Studie und konnte in den Studien P803 und HARMONY 3 nicht bestätigt werden. Insgesamt werden die Endpunkte der schweren und symptomatischen Hypoglykämien aufgrund der Unsicherheiten zum Dosierungsschema des jeweiligen Sulfonylharnstoffs in den Studien als potenziell verzerrt eingestuft. Die Änderung des HbA1c-Werts verlief in allen drei Studien zwischen den beiden Behandlungsgruppen weitestgehend einheitlich, die aufgetretenen Hypoglykämien scheinen daher nicht allein auf die Behandlung im Vergleichsarm zurückzuführen zu sein und bleiben daher, mit bestehenden Unsicherheiten, interpretierbar. Damit ergibt sich für den Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ein geringerer Schaden von Sitagliptin in Kombination mit Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff in Kombination mit Metformin).

Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die Studienpopulation bei P803 und P024 im Durchschnitt einen HbA1c zwischen 7,6 % und 7,7 % 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.

In der Studie P024 verblieben nach Woche 52 nur noch 65 % der Patienten im Sitagliptin-Arm und 69 % der Patienten im Glipizid-Arm; 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 UE und unter Glimperid plus Metformin (518 Patienten) 2 Therapieabbrüche wegen UE auf. Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant (RR [95% KI]:

¹⁹ 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

3,86 [1,24; 12,05]; p-Wert = 0,02) zuungunsten von Sitagliptin in Kombination mit Metformin. In der längeren Studie HARMONY 3 waren Therapieabbrüche hingegen in beiden Behandlungsarmen gleichverteilt.

In der Studie HARMONY 3 wurde Pankreatitis als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse erhoben und mittels eines unabhängigen Adjudizierungskomitees bewertet, die Ergebnisse liegen jedoch nicht vor. Die Operationalisierung ist im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht genau beschrieben, jedoch zeigen sich mit insgesamt wenigen Ereignissen wie für die anderen im Rahmen der Studien untersuchten Endpunkte zu Nebenwirkungen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Ergänzende Endpunkte

Der in den Studien gewählte primäre Endpunkt HbA1c-Veränderung im Studienverlauf stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Der HbA1c-Wert 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. Die HbA1c-Verläufe sind jeweils in den beiden Behandlungsarmen weitgehend einheitlich, es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

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

In der Gesamtwürdigung der Langzeitergebnisse der Studie TECOS zu Nebenwirkungen für kardiovaskulär vorerkrankte Patienten lassen sich die Vorteile hinsichtlich der symptomatischen Hypoglykämien weder bestätigen noch widerlegen. Auch zu den schweren Hypoglykämien sind keine Aussagen möglich, da für diese beiden Endpunkte vom pharmazeutischen Unternehmer keine ausreichende Operationalisierung vorgelegt wurde. Hinsichtlich der sonstigen Nebenwirkungen, insbesondere auch zu dem Endpunkt Pankreatitis, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

Fazit:

In der Betrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen verbleibt für die Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken, ein Vorteil eines geringeren Schadens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimperid in Kombination mit Metformin) bzw. gegenüber der Therapie mit Glipizid in Kombination mit Metformin hinsichtlich bestätigter, symptomatischer Hypoglykämien durch die Studien P803 und P024, was eine moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch eine relevante Vermeidung einer Nebenwirkung darstellt. Dieses Ergebnis, das die Feststellung eines Anhaltspunktes für einen geringen Zusatznutzen im Erstbeschluss rechtfertigt, wird durch die neu vorgelegte Studie HARMONY 3 bestätigt.

Wie bereits ausgeführt, liefert die TECOS Studie aufgrund der Dauer, Größe und Endpunkterhebung in ihrer Gesamtheit für die Nutzenbewertung neue Erkenntnisse und wird deshalb ergänzend berücksichtigt. Für den Endpunkt zu Hypoglykämien liegen allerdings keine adäquaten Operationalisierungen (schwere, schwerwiegende und symptomatische, bestätigte Hypoglykämien) vor, so dass ein bisher gezeigter Vorteil mit diesen Ergebnissen

allein nicht bestätigt und nicht widerlegt werden kann. Die statistisch signifikanten Endpunkte Retinopathie und Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie der TECOS Studie können abschließend nicht valide beurteilt werden. Zudem zeigen sich in der Studie keine Vor- oder Nachteile in den relevanten kardiovaskulären Endpunkten, sodass insgesamt anhand des statistisch signifikanten Ergebnisses aus den Studien P024, P803 und HARMONY 3 zugunsten von Sitagliptin im Endpunkt symptomatische Hypoglykämien ein vorteilhafter Gesichtspunkt verbleibt. Das Ausmaß wird als gering eingestuft.

Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

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

Für die Nutzenbewertung von Sitagliptin in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken, werden die Studien P024, P803 und HARMONY 3 als auch die TECOS-Studie zu Grunde gelegt, jeweils separat betrachtet.

Die Studien P024 und P803 lagen bereits für die Erstbewertung vor und waren mit Unsicherheiten behaftet. Die Langzeitstudie TECOS ist aufgrund ihrer Größe und Länge als relevant anzusehen und adressiert einen Teil der Fragestellungen aus dem Erstbeschluss, birgt aber Unsicherheiten in Bezug auf den festgestellten Zusatznutzen hinsichtlich des Endpunktes Hypoglykämien. Zudem bestehen weitere Fragestellungen bezüglich der Operationalisierung und Patientenrelevanz des Endpunktes Retinopathien. Auch wenn die jetzt vorgelegte HARMONY 3 Studie bei vergleichbarer Studiendauer die gleiche Effektrichtung bezüglich der symptomatischen Hypoglykämien aufweist wie die Studien P024 und P803, ist die Anzahl der eingeschlossenen Patienten jedoch im Vergleich zur TECOS Studie deutlich geringer, sodass insgesamt weiterhin nur Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen bestehen, eine Einstufung als „Hinweis“ ist somit nicht gerechtfertigt.

Verschiedene Unsicherheiten der direkt vergleichenden Studien sind zu berücksichtigen:

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 ist 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.

Da laut aktueller bzw. zuletzt gültiger Fachinformation von Glimepirid bzw. Glipizid im Gegensatz zu Sitagliptin eine Dosis-Titration vorgesehen ist, kann für einen Teil der beobachteten Hypoglykämien in beiden Studien P024 und P803 nicht abschließend geklärt werden, ob diese nicht doch durch die zusätzliche Gabe eines Sulfonylharnstoffs bedingt sein können, sodass eine Unsicherheit bzgl. der Interpretation des Endpunktes „Hypoglykämien“ besteht.

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 Studien P803 und HARMONY 3 verbunden war.

Darüber hinaus lag der als Einschlusskriterium zu Studienbeginn (Studie P803 und P024) gewählte untere Wert des HbA1c (6,5 %) im dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von

6,5 % bis 7,5 %. Daher erscheint fraglich, ob überhaupt für einen Teil der Patienten eine Therapieintensivierung angezeigt war.

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

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

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

Darüber hinaus wird in der HARMONY 3 Studie der Endpunkt Hypoglykämien als potenziell verzerrt eingestuft. Dies ergibt sich aus zwei Gesichtspunkten: Zum einen, wie bereits beschrieben, aus dem in der Studie angewendeten starren Dosierungsschema von Glimperid und zum anderen durch die unterschiedlichen Therapieregimes im Interventions- und Kontrollarm, da der Sulfonylharnstoff Glimperid auf einen Zielwert titriert, Sitagliptin dagegen in einer festgelegten Dosis angewendet wird.

Fazit:

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 Glimperid 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 therapielevanten Nutzens festgestellt wird.

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. Dabei soll das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie verglichen werden, die zuvor vom G-BA gemäß 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO bestimmt wird. 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.

Für die erneute Bewertung des Zusatznutzens nach Fristablauf von Sitagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei erwachsenen Patienten legte der pharmazeutische Unternehmer unter anderem die Studie HARMONY 3 vor. Diese bestätigt die Ergebnisse zum Endpunkt symptomatische Hypoglykämien in der Behandlung Sitagliptin plus Metformin

im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus dem Erstbeschluss. Die Befristungsaufgaben des ersten Beschlusses waren jedoch auf Langzeitdaten bezüglich patientenrelevanter Endpunkte bezogen, um eine abschließende Beurteilung des Zusatznutzens treffen zu können.

Hierzu legt der pharmazeutische Unternehmer ergänzend im Dossier die Studie TECOS vor. In dieser Langzeitstudie wurden Effekte einer zusätzlichen Gabe von Sitagliptin oder Placebo zur Standardtherapie bei etwa 14.500 Typ 2 Diabetikern mit definierten kardiovaskulären Vorerkrankungen untersucht. Der primäre, kombinierte Endpunkt erfasste kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödliche Myokardinfarkte, nicht-tödliche Schlaganfälle, und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris). Damit sind die Befristungsaufgaben des Erstbeschlusses zu Sitagliptin hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit und zum Gesamtüberleben adressiert. Weitere patientenrelevante Endpunkte verbleiben hingegen nicht abschließend beurteilbar: Der Vorteil hinsichtlich der Vermeidung von Hypoglykämien aus den Studien P024, P803 und HARMONY 3 kann mit den vorliegenden Daten nicht bestätigt, aber auch nicht widerlegt werden. Die Operationalisierung dieses Endpunktes sollte symptomatische, durch Blutzuckermessung bestätigte (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl), schwere (z. B. Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränkt (wie z. B. die intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten), und schwerwiegende Hypoglykämien umfassen. Differenziertere Daten sind ebenso für die Risikobeurteilung der diabetischen Folgekomplikationen erforderlich, auch gerade für die beiden statistisch signifikanten Endpunkte Retinopathie (z. B. nach Schweregrad) und Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien. Da aussagekräftige Daten zu diesen Endpunkten weder im Dossier, noch im schriftlichen oder mündlichen Stellungnahmeverfahren eingereicht wurden, hält es der G-BA daher für sachgerecht, den Beschluss über den Zusatznutzen von Sitagliptin erneut zu befristen. Die Befristung ermöglicht es dem Unternehmer, aussagekräftige Daten in einem neuen Dossier vorzulegen, da aufgrund des chronischen Verlaufes der Diabetes mellitus Erkrankung und der erforderlichen Langzeitbehandlung der Patienten diese Langzeitdaten weiterhin erforderlich sind.

Der G-BA erachtet hierfür eine Frist von 18 Monaten als angemessen.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für das Arzneimittel Sitagliptin aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

Gemäß § 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Sitagliptin erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein erneutes Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Sitagliptin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

c) Zweifachkombination Sitagliptin + Sulfonylharnstoff:

Der Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Patienten, die Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff erhalten, wurden in der Studie TECOS untersucht. Aufgrund der Dauer, Größe und Designs der Studie würden die Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens ergänzend zu anderen berücksichtigt.

Es wurde jedoch 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 + Sulfonylharnstoff + Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Patienten, die Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin erhalten, wurden in der Studie TECOS untersucht. Aufgrund der Dauer, Größe und Designs der Studie würden die Ergebnisse hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens ergänzend zu anderen berücksichtigt.

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

e) Zwei-/Dreifachkombination Sitagliptin + Insulin ± Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Patienten, die Sitagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin erhalten, wurden in der Studie TECOS untersucht. Aufgrund der Dauer, Größe und Designs der Studie würden die Ergebnisse ergänzend zu anderen hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte zur Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Für den Nachweis eines Zusatznutzens der Kombination von Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin) hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie P260 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen, in der erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die trotz bestehender Therapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin bzw. Sulfonylharnstoff) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreichten, untersucht wurden. Einschlusskriterium war der HbA1c-Wert zwischen 7,5 % und 11,0 % (10 % bei zusätzlicher Vorbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff, der ausgeschlossen wurde). Darüber hinaus wurden alle Patienten mit Insulin glargin behandelt, unabhängig von ihrer Vortherapie.

Die Patienten wurden zu einer zusätzlichen Therapie mit Sitagliptin 100 mg/Tag oder Placebo randomisiert, unter Fortführung der Insulintherapie mit Insulin glargin, eine ggf.

bestehende Metformin-Therapie wurde ebenfalls fortgeführt. Während der Behandlungsphase sollten die Patienten ihre abendliche Insulindosis eigenständig anpassen, um einen Zielwert von morgendlichem Nüchternplasmaglukose-Wert ≥ 72 mg/dl und ≤ 100 mg/dl zu erreichen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Insulindosis nach 24 Wochen Behandlung. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Einsatz von Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff zum Zeitpunkt des Screenings. Da die Patienten bei einem mittleren HbA1c-Wert zu Studienbeginn von 8,8 % und mindestens 10-wöchiger Insulintherapie eingeschlossen wurden, entsprechen sie der Zielpopulation. Im Interventionsarm erfuhren die Patienten mit Sitagliptin eine Therapieintensivierung, im Vergleichsarm war jedoch keine Eskalation vorgesehen, zum Teil reduzierte sich die Dosis vielmehr. Eine unzureichende Therapie fortzuführen entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Fazit:

In Anbetracht dieser methodischen Mängel kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für diese Patientenpopulation keine relevanten Daten vorliegen. Der Zusatznutzen von Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin bzw. nur Humaninsulin) nicht belegt ist.

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 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 frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2016):

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

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

In einer Stellungnahme der EMA²⁰ wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer DPP4-Inhibitor-basierter 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: 15. November 2016).

Behandlungsdauer und Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. I.E.²¹ 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 sowohl für die Monotherapie als auch in Kombination mit Metformin, und/oder PPAR γ -Agonist, Sulfonylharnstoff oder Insulin empfohlen. Für Metformin und/oder PPAR γ -Agonist bleibt die Dosis dieser beiden Wirkstoffe konstant, in der Kombination mit Sulfonylharnstoff oder Insulin muss die Dosis dieser Wirkstoffe ggf. angepasst werden.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin/Tablette zu Grunde gelegt.

Die Therapie mit Glibenclamid soll mit 1,75 – 3,5 mg begonnen und bei unzureichender Stoffwechseleinstellung auf bis zu 10,5 mg Glibenclamid pro Tag erhöht werden. Es wird für

²⁰ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

²¹ I.E. = Internationale Einheit.

die Berechnung eine Wirkstärke von 3,5 mg zu Grunde gelegt, da mit dieser Dosierung alle laut Fachinformation empfohlenen Dosierungen abgedeckt werden können.

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 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 „1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation²² liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 - 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für die Berechnung des Verbrauchs von gewichtsabhängig zu dosierenden Arzneimitteln legt der G-BA grundsätzlich nicht indikationsspezifische Durchschnittsgewichte zu Grunde. Für das Körpergewicht wird deshalb ein durchschnittliches Körpergewicht von 76,3 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013“ 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 76,3 kg liegen kann, für die Kostenberechnung unberücksichtigt.

Für die jeweiligen Patientengruppen kommen folgende Möglichkeiten bzgl. des zu bewertenden Arzneimittels bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage:

a) Für die Monotherapie:

Sitagliptin vs. Glibenclamid od. Glimepirid

b) Zweifachkombination Sitagliptin + Metformin:

Sitagliptin + Metformin vs. Glibenclamid od. Glimepirid + Metformin

c) Zweifachkombination Sitagliptin + Sulfonylharnstoff:

Sitagliptin + Glibenclamid od. Glimepirid vs. Humaninsulin + Glibenclamid od. Glimepirid

d) Dreifachkombination Sitagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin:

Sitagliptin + Glibenclamid od. Glimepirid + Metformin vs. Humaninsulin ± Metformin

e) Zwei-/Dreifachkombination Sitagliptin + Insulin ± Metformin:

Sitagliptin + Humaninsulin ± Metformin vs. Humaninsulin ± Metformin

²² Fachinformation zu Insuman[®] Basal, Stand: Dezember 2013.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Sitagliptin	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid oder Glimepirid	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	2 - 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ²⁵	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Dosis/Tag (mg/I.E.)	Menge pro Packung (Tabletten/I.E.)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/I.E.)
Sitagliptin	100 mg	100 mg	98	365
Glibenclamid ²³ oder Glimepirid	3,5 mg	1,75 – 10,5 mg	180	182,5 - 1 095
Metformin ²⁴	1 000 mg	1000 – 3000 mg	180	365 - 1 095
Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁵	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,50 I.E.
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ²⁵	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,50 I.E.

Kosten:

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

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der

²³ Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1,75 - 10,5 mg.

²⁴ Für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 1000 mg zugrunde gelegt. Dosis nach Fachinformation 1000 - 3000 mg.

²⁵ Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“).

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 Sitagliptin mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt.

Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin 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 der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sitagliptin	153,47 €	151,70 € [1,77 € ²⁶ ; 0,00 € ²⁷]
Glibenclamid ²⁸ oder Glimepirid ²⁸	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 € ²⁶ ; 0,31 € ²⁷] 14,63 - 75,10 € [1,77 € ²⁶ ; 0,47 - 5,66 € ²⁷]
Metformin ²⁸	18,78 €	16,39 € [1,77 € ²⁶ ; 0,62 € ²⁷]
Humaninsulin (NPH-Insulin) ²⁸	89,64 €	81,65 € [1,77 € ²⁶ ; 6,22 € ²⁷]
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ²⁸	89,64 €	81,65 € [1,77 € ²⁶ ; 6,22 € ²⁷]

Kosten für zusätzliche notwendige GKV-Leistungen:

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

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen,

²⁶ Rabatt nach § 130 SGB V.

²⁷ Rabatt nach § 130a SGB V.

²⁸ Festbetrag.

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, Lanzetten und Einmalnadeln werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der jeweils preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

zu c) Zweifachkombinationstherapie Sitagliptin + Sulfonylharnstoff

und

zu d) Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
	Bezeichnung	Kosten/Packung ²⁹	Anzahl/Tag	Verbrauch/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker-teststreifen	17,90 €	1 – 3	365 – 1.095
	Lanzetten	3,80 €	1 – 3	365 – 1.095
	Einmal-nadeln	22,80 €	1 – 2	365 – 730

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 9. Februar 2016 überprüft und bestätigt.

Am 1. Juli 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sitagliptin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Juli 2016 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.

²⁹ Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.; Anzahl Lanzetten/Packung = 200 St.; Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 St.; Darstellung der jeweils preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe, Stand: 15. November 2016.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 4. Juli 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Oktober 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Oktober 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 7. November 2016 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 6. Dezember 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Bestätigung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	1. November 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. November 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	16. November 2016 30. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Dezember 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken