



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/Metformin

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/Metformin (Janumet®/Velmetia®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	7
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	17
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	17
2.4 Therapiekosten	18
3. Bürokratiekosten	22
4. Verfahrensablauf	22

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 die zu bewertende Wirkstoffkombination 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 das Arzneimittel Janumet®/Velmetia® 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/Metformin 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/Metformin 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/Metformin 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/Metformin (Janumet®/Velmetia®) gemäß Fachinformation

Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

Janumet®/Velmetia® ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.

Janumet®/Velmetia® ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Janumet®/Velmetia® ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferatoraktivierter Rezeptor gamma (PPAR γ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPAR γ -Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.²

Janumet®/Velmetia® ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

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,

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. 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/Metformin nach § 35a SGB V.

Therapiesituationen handelt. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus wurde für jede Therapiesituation eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

- a) Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

- b) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken:

Humaninsulin + Metformin

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

- c) Dreifachkombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin 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, Insulinanaloga) sind für die Mono- und die Kombinationstherapie zugelassen. Zulassungen für die Mono- wie für die Kombinationstherapie bestehen auch für andere orale Antidiabetika, u.a. Acarbo-

se, 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 orale 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 zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet anzusehen. Es kommen die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid oder Glimepirid infrage, die vom G-BA für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie als äquivalent eingestuft werden. Die anderen verfügbaren Sulfonylharnstoffe spielen bei den Verordnungen nur eine untergeordnete Rolle. Für den Sulfonylharnstoff Glipizid besteht zurzeit in Deutschland keine Zulassung. In vielen anderen europäischen Ländern sowie in den Vereinigten Staaten wird Glipizid dagegen in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Glipizid war bis 2007 auch in Deutschland zugelassen, die Zulassung ist gesetzlich erloschen, da seit 2005 kein entsprechendes Fertigarzneimittel mehr im deutschen Markt angeboten wurde. Der Wirkstoff Glipizid ist gemeinsam mit dem Wirkstoff Glimepirid vom G-BA in einer aktuell-gültigen Festbetragsgruppe der Stufe 2 eingruppiert. Aufgrund der fehlenden Zulassung und Marktverfügbarkeit entsprechender Fertigarzneimittel in Deutschland ist dieser zurzeit allerdings nicht besetzt. Glipizid ist in der Gruppe der Sulfonylharnstoffe mit Glimepirid pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhtem Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen (insbesondere Hypoglykämien) als kritisch angesehen, so dass in dieser Therapiesituation eine Insulintherapie gegebenenfalls in Kombination mit Metformin indiziert ist. Sofern Metformin gemäß der Fachinformation unverträglich 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 ist und daher derzeit nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst ist. Für andere Wirkstoffe im

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.

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) Zweifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin + Insulin

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Patientengruppenübergreifende Aspekte

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin 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/Metformin 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.

Die Studien, die bereits für den Erstbeschluss vorlagen, sind allein nicht geeignet, die Fragestellungen aus den Befristungsgründen hinreichend zu beantworten. Folglich lassen sich aus diesen Studien keine Aussagen zur Ableitung eines Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren treffen.

Die eingereichten Daten der Studie TECOS, die etwa 14.500 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und mindestens einer vaskulären Vorerkrankung⁶ einschloss, sind ebenso nicht zur Bewertung eines Zusatznutzens für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin verwertbar.

⁶ Es musste mindestens einer der nachfolgend definierten, vaskulären Vorerkrankung vorliegen: Koronare Herzkrankheit, ischämische zerebrovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Etwa 80 % der eingeschlossenen Studienpopulation erhielt Metformin in Vorbehandlung, jedoch ist die genaue Anzahl der Patienten, die entsprechend der Zulassung für das Kombinationspräparat eine Metformin-Dosierung über 1 700 mg/Tag erhielten, aus den Angaben der Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Ein Heranziehen der Gesamtpopulation der Studie TECOS für die Ableitung des Zusatznutzens der Fixkombination Sitagliptin/Metformin ist daher nicht gerechtfertigt. Obwohl der pharmazeutische Unternehmer für die beiden Studien P803 und P024 die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/Metformin bereits mit der Dossiereinreichung vorlegte, fehlen im Dossier entsprechende Analysen für diese Teilpopulation der Studie TECOS und auch der Studie HARMONY 3. Stattdessen legte der pharmazeutische Unternehmer jeweils die Daten der Gesamtpopulation der Studien für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V vor. Aus den im Dossier vorgelegten Unterlagen lässt sich jedoch die für die Fixkombination relevante Patientengruppe (Patienten, die ausschließlich eine Metformindosis $\geq 1\,700$ mg erhielten) aus der Gesamtstudie nicht extrahieren.

In seiner schriftlichen Stellungnahme reichte der pharmazeutische Unternehmer Daten der Teilpopulation der Studie TECOS nach, die laut Angaben des Unternehmers den Patienten entsprechen, die gemäß Zulassung mit der Fixkombination Sitagliptin/Metformin behandelt wurden. Um die Befristungsaufgaben vom Erstbeschluss zu erfüllen, hätten die Daten der relevanten Teilpopulation für Sitagliptin/Metformin jedoch schon fristgemäß zur Dossiereinreichung vorliegen müssen. Die erst mit der schriftlichen Stellungnahme eingereichten Unterlagen werden folglich nicht für die Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin berücksichtigt.

Insgesamt liegen für Patienten aus der Studie TECOS, die einen entsprechend zulassungskonformen Einsatz der Fixkombination von Sitagliptin/Metformin erhielten, keine Daten vor. Die Studie kann somit für die Ableitung eines Zusatznutzens sowie für die Beantwortung der offenen Fragestellungen nicht herangezogen werden.

Nachfolgend werden die auswertbaren Daten ergänzend für die einzelnen Patientengruppen beschrieben:

a) Zweifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin

Für Patienten, die mit einer Zweifachkombinationstherapie bestehend aus Sitagliptin/Metformin behandelt werden, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

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

Da im Dossier für die Studien HARMONY 3 und TECOS keine auswertbaren Daten für den Anteil der Patienten vorliegen, die einen zulassungskonformen Einsatz der Fixkombination von Sitagliptin/Metformin erhielten, können diese Studien nicht zur Beantwortung der Fragestellungen des vorliegenden Verfahrens herangezogen werden. Folglich liegen für die Fixkombination nur die bereits zur Erstbewertung vorliegenden Ergebnisse der direkten

vergleichenden Studien P803 und P024 vor. Diese sind jedoch nicht geeignet, die Fragestellungen der Befristung zu adressieren und können somit auch nicht für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Verfahren herangezogen werden.

Dessen unbenommen werden im Folgenden die Ergebnisse der Studien P803 und P024 ergänzend dargestellt, da Auswertungen entsprechend der Zulassung für die Sitagliptin/Metformin Kombination vorliegen.

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. 324 (62,8 %) Patienten der 516 Patienten im Interventionsarm (Sitagliptin plus Metformin) sowie 333 (64,3 %) der Patienten im Kontrollarm (Glimepirid plus Metformin) erhielten im Verlauf der Studie eine tägliche Metformin-Dosis ≥ 1700 mg und entsprechen daher der Zielpopulation.

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 Dosis titration 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 Dosiserhöhung 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 (Gesamtpopulation) 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 geringfügig unterschied-

lichen HbA1c-Verläufe zwischen beiden Behandlungsarmen kann die Studie zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Studie P024

Bei der Studie P024 handelt es sich um eine randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Studie mit einer Laufzeit von 104 Wochen, in der die Kombination Sitagliptin plus Metformin mit der Kombination Glipizid plus Metformin verglichen wurde. Wie bereits unter dem Punkt „Zweckmäßige Vergleichstherapie“ ausgeführt, stellt der G-BA fest, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist.

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 somit keine Angaben dazu vor, welcher Anteil der in die Studie eingeschlossenen Patienten trotz einer maximal tolerierten Dosis von Metformin eine unzureichende Blutzuckerkontrolle hatte.

429 (73,0 %) Patienten der 588 Patienten im Interventionsarm (Sitagliptin plus Metformin) sowie 427 (73,1 %) der Patienten im Kontrollarm (Glimepirid plus Metformin) erhielten im Verlauf der Studie eine tägliche Metformin-Dosis ≥ 1700 mg und entsprechen daher der Zielpopulation.

Die Behandlung mit Sitagliptin erfolgte in einer fixen Dosierung von 100 mg/Tag. Die Metformindosis (mindestens 1500 mg/Tag, bzw. in der relevanten Zielpopulation ≥ 1700 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 möglich, um den Zielwert von < 110 mg/dl Nüchternblutglukose zu erreichen. Der in der Studie gewählte Nüchtern-Blutzuckerzielwert von ≥ 110 mg/dL, ab dem eine Dosiserhöhung des Sulfonylharnstoff 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 Glimepirid-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. Hypogly-

kämien) korrespondiert. Daher ist die Betrachtung des zeitlichen Verlaufes der HbA1c-Werte im Zusammenhang mit den jeweiligen patientenrelevanten Ereignissen (z.B. Hypoglykämien), insbesondere während der Glipizid-Titrationsphase zu Studienbeginn, relevant. Die Verläufe des HbA1c-Werts erscheinen in den beiden Behandlungsgruppen weitgehend einheitlich und zeigen ein rasches Absinken des HbA1c-Wertes, einen parallelen Verlauf in den ersten 6 Wochen, eine etwas stärker ausgeprägte Absenkung im weiteren Verlauf im Glipizid-Arm mit einer maximalen Differenz zu Woche 24 bei grober Abschätzung von ca. 0,17 Prozentpunkten. Ab Studienmitte gleichen sich jedoch die Verläufe beider Behandlungsarme wieder auf eine zum Studienende nicht statistisch signifikante Differenz [95 %-KI] von 0,01 % [-0,08; 0,10] an. Somit ergibt sich weitgehend ein einheitliches Bild der HbA1c-Verläufe. Aufgrund der nur geringfügig unterschiedlichen HbA1c-Verläufe zwischen beiden Studien-Armen kann die Studie zur Bewertung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

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

Zu den Ergebnissen der Studien P803 und P024:

Mortalität

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

In der Studie P024 traten unter Sitagliptin plus Metformin (429 Patienten) 0 Todesfälle und unter Glipizid plus Metformin (427 Patienten) 7 Todesfälle (1,6 %) auf, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt (RR: 0,13 [0,03; 0,59]), 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 kardiovas-

kulärer Risiken. Todesfälle wurden nur als Sicherheitsendpunkte erfasst. Somit erfolgte keine Adjudizierung durch ein unabhängiges Komitee.

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 in der Studie P803 diese Ergebnisse nicht bestätigt wurden, sind die Ergebnisse hinsichtlich der Mortalität als nicht ausreichend valide anzusehen und werden daher bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Morbidität

Für die Zielpopulation wurden keine Angaben zu Morbiditätsendpunkten vorgelegt. Da jedoch die Mehrheit der Patienten in den Studien P024 und P083 der Zielpopulation entspricht und kein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die Metformin-Dosis festgestellt werden konnte und die Daten der Gesamtpopulation auf die relevante Zielpopulation übertragbar sind, werden die Daten zur Morbidität auf die Teilpopulation übertragen.

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

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

Im Dossier führt der pharmazeutische Unternehmer die Daten zur Morbidität als gemeinsame Betrachtung der Studien P803 und P024 entsprechend der MACE⁷-Darstellung als schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf. Dies betrachtet die kardialen und zerebralen Ereignisse nicht als separate Endpunkte sondern fasst diese als einen kombinierten Endpunkt zusammen. Dies führt zu einem hoch verzerrten Ergebnis, da nicht abgeschätzt werden kann, ob und ggf. in welchem Ausmaß sich ein Zusatznutzen für kardiale und/oder zerebrale Ereignisse ableiten lässt. Da die Einzelkomponenten nicht separat ausgewertet wurden, ist diese Darstellung für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Im IQWiG Bericht wurde daher auf eine Darstellung der MedDRA⁸ SOC Herzerkrankungen und der Erkrankun-

⁷ Major Adverse Cardiovascular Events, U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration

⁸ Medical Dictionary for Regulatory Activities; System Organ Class

gen des Nervensystems, je ohne Todesfälle, zurückgegriffen. Diese SOC-Auswertungen stellen keine prädefinierten Endpunkte der Studien dar.

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

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 keine aussagekräftigen Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

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

In der Studie P803 traten in der relevanten Zielpopulation unter Sitagliptin plus Metformin (324 Patienten) 3 symptomatische Hypoglykämien und unter Glimepirid plus Metformin (333 Patienten) 22 symptomatische Hypoglykämien auf (Peto-OR [95% KI]: 0,21 [0,10; 0,47]; p-Wert: < 0,001).

In der Studie P024 traten unter Sitagliptin plus Metformin (429 Patienten) 5 symptomatische Hypoglykämien und unter Glipizid plus Metformin (427 Patienten) 34 symptomatische Hypoglykämien bis zu Woche 104 auf (Peto-OR [95% KI]: 0,21 [0,11; 0,40]; p-Wert: < 0,001).

Schwere Hypoglykämien waren in den Studien a priori derart operationalisiert, dass diese eine Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. Diese Operationalisierung entsprach den Kriterien der EMA-Guideline⁹. 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. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da dies den Endpunkt schwere Hypoglykämien nicht valide abbildet. Aus dem Studienbericht ließen sich jedoch die Ereignisse entnehmen, die einer medizinischen Assistenz bedurften oder als schwer eingestuft wurden. Diese Angaben wurden für die Bewertung berücksichtigt.

⁹ 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

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

Schwere Hypoglykämien bis Woche 104 traten in der Studie P024 unter Sitagliptin plus Metformin bei 1 von 429 Patienten auf, unter Glipizid plus Metformin bei 6 von 427 Patienten, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt (Odds Ratio [95% KI]: 0,24 [0,05; 1,04]; 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 dennoch nicht ausgeschlossen werden. Die für Patienten besonders relevanten schweren Hypoglykämien traten nur selten auf. Zum zeitlichen Verlauf dieser schweren Hypoglykämien wurden keine Daten vorgelegt. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der schweren Hypoglykämien durch die Dosistitration des Glipizids bedingt wurde.

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

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

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

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

Ergänzende Endpunkte:

Der in den Studien P803 und P024 gewählte primäre Endpunkt HbA1c (Veränderung des HbA1c-Wertes im Vergleich zum Ausgangswert zu Studienbeginn nach Woche 30) stellt in der Behandlung des Diabetes mellitus einen Surrogatparameter dar. Zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich in beiden Studien für die Gesamtpopulation kein signifikanter Unterschied in den HbA1c-Werten. Für die Zielpopulation lagen weder Angaben zum HbA1c-Verlauf noch zur Differenz der HbA1c-Werte zwischen Studienbeginn und –ende vor.

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

Fazit

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der Studien P024 und P803 ergibt sich durch die geringere Anzahl von bestätigten, nicht schweren Hypoglykämien unter Sitagliptin/Metformin eine moderate Verbesserung gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Es erscheint jedoch in den beiden Studien nach heutigen Erkenntnissen fraglich, ob für einen Teil der Patienten in beiden Behandlungsgruppen überhaupt eine Therapieintensivierung angezeigt war, da die in den Studien verwendeten HbA1c-Einschlusskriterien $\geq 6,5\%$ in dem laut Leitlinien empfohlenen Zielkorridor von $6,5\%$ bis $7,5\%$ lagen. In Studie P803 hatten 22 – 24 % der Patienten in der Gesamtpopulation 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 die Studie P024 liegen keine Angaben zum Anteil der Patienten in der Gesamtpopulation vor, die bereits zu Studienbeginn einen HbA1c $\leq 7,0\%$ hatten. Aus Angaben zur PP-Population (Seck et al. 2010) lässt sich schließen, dass dieser in beiden Armen mindestens 15 % betrug.

Zudem liegen für die Studie P024 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.

Des Weiteren ist für die Studie P803 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 in dieser Studie verbunden war.

Da laut aktueller bzw. zuletzt gültiger Fachinformation von Glimepirid bzw. Glipizid im Gegensatz zu Sitagliptin/Metformin eine Dosis-Titration vorgesehen ist, kann für einen Teil der beobachteten Hypoglykämien in beiden Studien 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.

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde im Erstbeschluss ein Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen von Sitagliptin ausgesprochen und dieser Beschluss wurde aufgrund der genannten Unsicherheiten befristet. Da der pharmazeutische Unternehmer für die erneute Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin nach Fristablauf keine adäquaten Auswertungen, die über die Daten des Erstbeschlusses hinausgehen, vorlegte, können die offenen Fragestellungen für die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin weiterhin nicht beantwortet werden. Für die Studien TECOS und HARMONY 3 hätten im Dossier bereits Auswertungen für die Teilpopulation vorliegen müssen, die entsprechend der Fixkombination Sitagliptin/Metformin eine Metformin-Tagesdosis von mindestens 1 700 mg erhalten haben. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die relevante Teilpopulation ist nicht auszugehen, weshalb ein Heranziehen der Ergebnisse der Gesamtpopulationen zur Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin/Metformin nicht gerechtfertigt ist.

Die geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil zur Beantwortung der Fragestellungen der Befristung liegen somit für die Fixkombination Sitagliptin/Metformin nicht vor. Die Daten aus dem Erstbeschluss allein sind nicht hinreichend um erneut von einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen auszugehen.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA fest, dass für die Zweifachkombination Sitagliptin/Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken, ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

b) Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff

Für Patienten, die mit einer Dreifachkombination bestehend aus Sitagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoff behandelt werden, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Es wurde keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens einer Therapie bestehend aus Sitagliptin/Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin bzw. nur Humaninsulin) geeignet gewesen wäre.

c) Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin + Insulin

Für Patienten, die mit einer Dreifachkombination bestehend aus Sitagliptin/Metformin mit Insulin behandelt werden, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens der Kombination von Sitagliptin/Metformin mit Insulin (mit und ohne Metformin) hat der pharmazeutische Unternehmer die Studie P260 vorgelegt. Hierbei handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte 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. Gemäß Zulassung wäre nur die Teilpopulation der Patienten relevant, die mindestens 1 700 mg/Tag Metformin erhalten haben, was auf etwa Dreiviertel der eingeschlossenen Patienten in der Studie P260 zutrifft, genauere Analysen fehlen jedoch. Eine weitere Limitation besteht darin, dass im Interventionsarm die Patienten mit Sitagliptin eine Therapieintensivierung erfuhren, im Vergleichsarm keine

Eskalation vorgesehen war. Eine unzureichende Therapie fortzuführen entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

In Anbetracht dieser methodischen Mängel kann die Studie für die Ableitung eines Zusatznutzens nicht herangezogen werden.

Fazit:

Zusammengenommen kommt der G-BA zum Ergebnis, dass für die Kombination Sitagliptin/Metformin mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken, der Zusatznutzen 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 Janumet®/Velmetia® (Wirkstoffkombination: Sitagliptin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2016):

Janumet®:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000861/WC500038805.pdf

Velmetia®:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000862/WC500048250.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 EMA¹⁰ 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-Steuer (Stand: 15. November 2016).

Behandlungsdauer und Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten bzw. I.E.¹¹ 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 die Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin wird eine Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamtdosis) Sitagliptin sowie eine Metformin-Dosis ähnlich der bereits eingenommenen Dosis empfohlen.

Janumet®/ Velmetia® ist mit einer Wirkstärke von 50 mg Sitagliptin/ 850 mg Metformin sowie 50 mg Sitagliptin/ 1000 mg Metformin erhältlich. Aufgrund der Fixdosierung von Sitagliptin/Metformin ist eine tägliche Dosierung von 1 700 mg bis 2000 mg Metformin vorgegeben. Bei der Kostendarstellung für die Vergleichstherapie werden deshalb nur Metformindosierungen mit einer Wirkstärke von 850 mg - 1000 mg Metformin/Tablette 2 mal täglich zugrunde gelegt.

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

¹⁰ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

¹¹ I.E. = Internationale Einheit.

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 bis 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation¹² liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 bis 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) Zweifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin:

Sitagliptin/Metformin vs. Glibenclamid oder Glimepirid + Metformin

b) Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff:

Sitagliptin/Metformin + Glibenclamid oder Glimepirid vs. Humaninsulin + Metformin

c) Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin + Insulin:

Sitagliptin/Metformin + Humaninsulin vs. Humaninsulin ± Metformin

Behandlungsdauer:

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

¹² Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand: Dezember 2013.

Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ¹³	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/ Metformin	50/850 mg; 50/1000 mg	100/1 700 mg – 100/2000 mg	196	730
Glibenclamid oder Glimepirid	3,5 mg 1 - 6 mg	1,75 - 10,5 mg 1 - 6 mg	180 180	182,5 - 1 095 365
Metformin	850 - 1 000 mg	1 700 - 2000 mg	180	730
Humaninsulin (NPH-Insulin) ¹³	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) ¹³	100 I.E./ml	38,15 - 76,3 I.E.	3 000 I.E.	13 924,75 – 27 849,50 I.E.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

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 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/Metformin 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.

¹³ Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 kg KG („Mikrozensus 2013“).

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Sitagliptin/Metformin (50 mg/850 mg; 50/1000 mg)	153,47 €	151,70 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,00 € ¹⁵]
Glibenclamid ¹⁶ oder Glimepirid ¹⁶	14,93 € 16,87 - 82,53 €	12,85 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,31 € ¹⁵] 14,63 €- 75,10 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,47 ¹⁵ - 5,66 € ¹⁵]
Metformin ¹⁶	18,05 - 18,78 €	15,72 - 16,39 € [1,77 € ¹⁴ ; 0,56 ¹⁵ - 0,62 € ¹⁵]
Humaninsulin ¹⁶ (NPH-Insulin)	89,64 €	81,65 € [1,77 € ¹⁴ ; 6,22 € ¹⁵]
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) ¹⁶	89,64 €	81,65 € [1,77 € ¹⁴ ; 6,22 € ¹⁵]

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, 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.

¹⁴ Rabatt nach §130 SGB V

¹⁵ Rabatt nach §130a SGB V

¹⁶ Festbetrag

zu b) Dreifachkombinationstherapie Sitagliptin/Metformin + Sulfonylharnstoff:

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen			
	Bezeichnung	Kosten/Packung ¹⁷	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
	Einmalnadeln	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/Metformin 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 zur Wirkstoffkombination Sitagliptin/Metformin beauftragt.

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

¹⁷ 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

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	15. November 2016 29. 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