



zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin (erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf)

Vom 22. März 2019

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	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	20
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	21
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	21
2.4 Therapiekosten	21
3. Bürokratiekosten	24
4. Verfahrensablauf	24

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 folgenden Angaben enthalten müssen:

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

Mit Beschluss vom 15. Dezember 2016 wurde die Nutzenbewertung von Sitagliptin bis zum 15. Juni 2018 befristet. Die Geltungsdauer des Beschlusses wurde mit Beschluss vom 19. April 2018 auf den 1. Oktober 2018 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 28. September 2018 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2019 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 vorgetragenen 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Da der Beschluss vom 15. Dezember 2016 nur für die Patientengruppe b) eine Befristung vorsieht, wird nachfolgend nur für die Patientengruppe b) eine erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf durchgeführt.

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 ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken

Hinweis: Die erneute Nutzenbewertung von Sitagliptin bezieht sich ausschließlich auf die Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bei erwachsenen Patienten, zusätzlich zu Diät und Bewegung (Patientengruppe b).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
- Metformin + Empagliflozin *oder*
- Metformin + Liraglutid³

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 dagegensprechen.

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 Antidiabetika, u.a. Alpha-Glukosidaseinhibitoren, Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (Gliptine), Glinide, SGLT-2-Inhibitoren (Gliflozine) und Inkretinmimetika.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt in diesem Anwendungsgebiet als Vergleichstherapie 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:
- 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; Beschluss vom 21. Juni 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse bezogen ausschließlich auf die Zweifachkombinationstherapie mit Metformin): 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),

³ Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

- 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; Beschluss vom 21. Juni 2018 (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse): 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), Beschluss vom 20. August 2015 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist 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),
- Saxagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Saxagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt); Beschluss vom 1. Februar 2018 (neues Anwendungsgebiet): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Sitagliptin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Kombination mit Metformin; für alle weiteren Patientengruppen ist der Zusatznutzen nicht belegt),
- Sitagliptin/Metformin (Beschluss vom 15. Dezember 2016: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt),
- Insulin glargin/Lixisenatid (Beschluss vom 16. August 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)
- Ertugliflozin/Sitagliptin (Beschluss vom 1. November 2018: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt)

Es liegen weiterhin ein Verordnungsausschluss der Glitazone (AM-Richtlinie, Anlage III) und Verordnungseinschränkungen zu schnell wirkenden/lang wirkenden Insulinanaloga, Gliniden, oralen Antidiabetika und Harn- und Blutzuckerteststreifen

(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.

Für Liraglutid liegt eine Bewertung der Studie LEADER zu Liraglutid (Rapid Report des IQWiG, Auftrag A17-09 vom 23. August 2017) vor.

- zu 4. Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl^{4,5}. Für Sulfonylharnstoffe und Humaninsulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt⁶.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind demnach nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und vor dem Hintergrund des belegten Nutzens durch Beeinflussung patientenrelevanter Endpunkte wie mikro- bzw. makrovaskuläre Folgekomplikationen Metformin als auch Sulfonylharnstoffe als zweckmäßige Therapien 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.

Insulin kommt erst in nachfolgenden Therapieregimen in Betracht und wird daher im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Für Empagliflozin liegen positive Studienergebnisse der Studie 1245.28 in der Zweifachkombination mit Metformin und in der Studie EMPA-REG-Outcome hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte von Empagliflozin für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ausschließlich mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung vor. Damit liegen sowohl Kurz- als auch Langzeitdaten für diesen Wirkstoff vor, sodass die Verwendung als weiterer Standard für die entsprechende Therapiesituation des Diabetes mellitus Typ 2 neben der bisher bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie gerechtfertigt ist.

Weiterhin liegt für Liraglutid der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis der positiven Studienergebnisse von Liraglutid bei kardiovaskulären Endpunkten kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid im vorliegenden Anwendungsgebiet zusätzlich zu Metformin als zweckmäßig anzusehen ist für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren⁷. Eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung wurde dabei gemäß Einschlusskriterien der Studie LEADER operationalisiert als mind. eine der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker

arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, Koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz (eGFR \leq 60 ml/min/1,73 m²) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III), siehe Studienprotokoll, Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.

Zu den weiteren im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen fehlen bislang Langzeitsicherheitsdaten, diese werden daher im vorliegenden Bewertungsverfahren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.

Das Fortführen einer unzureichenden Therapie(-schemas) zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Eine Mehrfachkombination mit drei oder mehr blutzuckersenkenden Wirkstoffen wird aufgrund der schlechten Steuerbarkeit und einem erhöhten Risiko für Arzneimittelinteraktionen und Nebenwirkungen kritisch diskutiert.

Es wird vorausgesetzt, dass bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entsprechende patientenindividuelle Behandlung der jeweiligen Komorbiditäten (wie Hypertonie, Dyslipoproteinämien, KHK u.a.), insbesondere durch Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker, unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Erkrankung des Diabetes mellitus Typ 2, durchgeführt wird.

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

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Sitagliptin wie folgt bewertet:

b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 15.12.2016 resultierte aus fehlenden aussagekräftigen Daten zur Bewertung der diabetischen Retinopathien, Hypoglykämien und Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien.

Um die Befristungsaufgaben bezüglich Retinopathien zu adressieren, legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich zu den bereits im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Studien TECOS, HARMONY 3, P803 und P024 neue Auswertungen der Studien HARMONY 3, P803, und P024 zum Endpunkt „diabetische Retinopathien“ sowie neue Daten der Studie HARMONY 3 zum Endpunkt „Veränderung der Sehschärfe“ vor. Aufgrund der Operationalisierung werden nur die Daten zu Retinopathien der Studie HARMONY 3 berücksichtigt (siehe weitere Ausführungen zu diesen Endpunkten in den Ergebnissen der Studien).

Im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ führt der pharmazeutische Unternehmer eine systematische Vollrecherche zu randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) und zu nicht randomisierten vergleichenden Studien (Beobachtungsstudien) mit dem Wirkstoff Sitagliptin zum Endpunkt diabetische Retinopathien durch. Weiterhin stellt er eine Metaanalyse der RCTs mit Sitagliptin zum Endpunkt Retinopathien dar. Insgesamt eignen sich diese Daten jedoch nicht zur Beantwortung der Befristungsaufgaben bezüglich diabetischer Retinopathien, weil sie

nicht auf die vorliegende Fragestellung übertragbar sind. Unter anderem liegt die Studiendauer der eingeschlossenen Studien zum Teil unter 24 Wochen und ist damit zu kurz, um ggf. mögliche Effekte von Sitagliptin auf den Endpunkt Retinopathien abbilden zu können. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme der Studien in die Vollrecherchen beschränken sich nicht auf die vorliegende Fragestellung, sondern es werden andere Patientenpopulationen, Interventionen und Vergleichstherapien untersucht. Es gilt beispielsweise nicht die Einschränkung auf die vorliegend relevante Patientengruppe, nämlich Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Metformin Monotherapie den Blutzuckern nicht ausreichend senken. Auch bei der Suche nach Interventionen gilt nicht die Einschränkung auf Sitagliptin in Kombination mit Metformin, sondern es werden auch Studien mit Sitagliptin als Hinzugabe zu einer bestehenden stabilen antidiabetischen Standardversorgung oder mit Sitagliptin als Monopräparat oder mit Sitagliptin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Medikamenten eingeschlossen. Bei der Suche nach Vergleichstherapien erfolgt keine Einschränkung auf Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid oder Glipizid). Dennoch ist für die vorliegende Nutzenbewertung ein direkter Vergleich von zentraler Bedeutung, der vorzunehmen ist zwischen Sitagliptin plus Metformin und Sulfonylharnstoffe plus Metformin bezüglich des Endpunkts Retinopathien bei erwachsenen Typ 2 Diabetikern, bei denen Diät und Bewegung und eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichen senken. Demzufolge können die vorgelegten Daten im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Zum Endpunkt nicht schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien liegen zusätzlich neue Daten von Ereignissen mit einem Blutzuckergrenzwert von 50 mg/dl aus der Studie HARMONY 3 vor. In der vorangegangenen Nutzenbewertung standen Daten der Studie HARMONY 3 zu symptomatischen Hypoglykämien lediglich ab einem Blutzuckergrenzwert von 70 mg/dl zur Verfügung. Durch die Vorlage dieser neuen Daten zu symptomatische Hypoglykämien mit dem niedrigeren Blutzuckergrenzwert von 50 mg/dl ist von einer höheren Validität hinsichtlich der klinischen Relevanz dieses Endpunkts auszugehen. Daher sind diese Daten für die vorliegende Nutzenbewertung relevant und werden herangezogen.

Insgesamt werden für das vorliegende Verfahren die Studien TECOS, HARMONY 3, P803 und P024 herangezogen, die auch Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung vom 15. Dezember 2016 waren. Bei den Studien HARMONY 3, P803 und P024 handelt es sich um relevante Studien im Anwendungsgebiet, die die klinischen Effekte von Sitagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der hier zu untersuchenden Patientenpopulation darstellen. Ergänzend ist die Studie TECOS aufgrund ihrer Größe auch relevant für die vorliegende Indikation, weil sie Langzeitdaten zu kardiovaskulären Ereignissen⁸ bei Diabetes mellitus Typ 2 Patienten beinhaltet und dadurch zur Beurteilung der kardiovaskulären Sicherheit von Sitagliptin beiträgt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin werden im Folgenden alle für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien beschrieben und auch vor dem Hintergrund der Befristungsaufgaben bewertet.

TECOS

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 Vorerkrankungen⁹: 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

⁸ kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris.

⁹ Studienprotokoll veröffentlicht unter: N Engl J Med 2015; 373:232-242.DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.

antidiabetischen Therapie verabreicht wurden. Bei mäßiger ($\text{GFR}^{10} \geq 30 \text{ ml/min bis } \leq 50 \text{ ml/min}$) 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 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 ($\text{GFR} \leq 60 \text{ ml/min}$).

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 Vergleichsarm 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 NVL¹¹ 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 konnte aber auch ein höheres individuelles Therapieziel angemessen sein¹². 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 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

¹⁰ Laut Studienprotokoll: estimated glomerular filtration rate, eGFR [ml/min/1.73m²].

¹¹ Nationale Versorgungsleitlinie.

¹² Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes; Kurzfassung; Version 4 [online]. 11.2014 [Zugriff: 28.02.2018]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-kurz.pdf>.

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.

Des Weiteren ist aus den vorliegenden Unterlagen 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.

Insgesamt sind Aussagen zu einem Vergleich von Sitagliptin gegenüber einer „Standardtherapie“ (entsprechend der jeweiligen Therapieregimen bzw. Diabetesstadien der untersuchten Patienten der TECOS Studie) nicht uneingeschränkt möglich. Bei der TECOS Studie handelt es sich um eine multinational und multikontinental durchgeführte Studie, so dass man hier nicht von einem einheitlichen Standard ausgehen kann.

Es liegen zwar neue Subgruppenanalysen zu den Endpunkten „Hypoglykämien“, „Retinopathien“, „diabetesbedingte Erblindung“ und „Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien“ vor, aber es fehlen weiterhin Subgruppenanalysen zu weiteren Endpunkten, so dass diese neuen Auswertungen nicht verwertbar sind. Unabhängig davon zeigen die neuen Subgruppenanalysen keine potenzielle Effektivitätsmodifikation in den Subgruppen Alter, Geschlecht und Region.

Es liegen auch für die *post hoc* definierte Subgruppe „Westeuropa“ neue Auswertungen zu den Studienpopulationscharakteristika, zur antidiabetischen Therapie im Studienverlauf, zur Begleittherapie der kardiovaskulären Risikofaktoren und zum Verlauf des HbA1C und des systolischen Blutdrucks im Studienverlauf vor. Da diese Daten zur Subgruppe „Westeuropa“ nur deskriptiv sind, können etwaige Unterschiede im Vergleich zur Population „exklusive Westeuropa“ nicht adressiert werden. Demzufolge werden die neuen Auswertungen zu regionalen Einflüssen als unzureichend angesehen und können daher nicht abschließend bewertet werden.

Trotz der oben genannten Limitationen, und auch vor dem Hintergrund, dass im Rahmen des Studiendesigns eine Einstellung der patientenindividuellen antidiabetischen Therapie anhand des HbA1c-Werts nach regionalen Leitlinien vorgesehen war, liefert die Studie TECOS in ihrer Gesamtheit aufgrund ihrer Dauer und ihrer Größe mit ca. 14.500 eingeschlossenen Patienten sowie der Erhebung von patientenrelevanten kardiovaskulären Endpunkten¹³ wichtige Erkenntnisse für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2. Daher wird die Studie TECOS ergänzend berücksichtigt.

Zu den Ergebnissen der TECOS Studie:

Mortalität und Morbidität

Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität

Für die Endpunkte zu Gesamtmortalität, kardiovaskulärer Mortalität, der Gesamtzahl tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte sowie Schlaganfälle, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz oder instabiler Angina Pectoris zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Daten zu TIA¹⁴ liegen nicht vor.

Retinopathie

Für den Endpunkt Retinopathie (RR: 1,30 [1,06; 1,59]; 0,012) zeigte sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Sitagliptin. Dieser Endpunkt wurde mittels einer Ja-/Nein-Frage erfasst und war nicht prädefiniert in Bezug auf ein spezifiziertes diagnostisches Kriterium. Es erfolgte keine entsprechende Kodierung auf Basis des MedDRA¹⁵-Systems für berichtete unerwünschte Ereignisse (UEs) für diesen Endpunkt. Aufgrund dieser methodischen Mängel und durch das Fehlen weiterer klinischer Befunde ist die Aussagekraft des Ergebnisses zu Retinopathien eingeschränkt.

¹³ kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris.

¹⁴ Transitorische Ischämische Attacke.

¹⁵ Medical Dictionary for Regulatory Activities; System Organ Class

Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien

Für den Endpunkt Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien (RR: 0,74 [0,55; 1,00]; 0,049) ein statistisch signifikanter Vorteil für Sitagliptin.

Für die weiteren erhobenen Endpunkte zu Amputation, Gangrän, Diabetes-bedingte Erblindung, Nierenversagen sowie diabetischer Neuropathie zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Ebenso sind für die Endpunkte Pankreatitis und Infektionen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Die Ergebnisse zu UE¹⁶-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.

Hypoglykämien

Die Ergebnisse der Endpunkte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl) bzw. schwere Hypoglykämien sind nicht verwertbar, da in der Studie ausschließlich Hypoglykämien, bei denen der Patient Fremdhilfe benötigte, als schwere Hypoglykämien erfasst wurden, ohne Bestätigung mittels Blutzuckermessung.

Die Erfassung der Hypoglykämien erfolgte in einer nicht validen Operationalisierung (siehe Ausführungen in der Gesamtbewertung). Aussagen zum Endpunkt Hypoglykämien können nicht getroffen werden.

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.

Studien HARMONY 3, P803 und P024

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).

¹⁶ Unerwünschte Ereignisse bzw. SUE = schwere UE.

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 %, was eine Anfangsdosierung von 2 mg Glimepirid, auch unter Berücksichtigung des Versorgungsalltags in Deutschland, rechtfertigen kann. 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 keine Angaben zu den zeitlichen Verläufen der patientenrelevanten Endpunkte vorliegen.

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.

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 Metformin-Dosis 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 der Studie P803, Sitagliptin in einer festen Dosierung einzusetzen und Glimepirid entsprechend einer angestrebten Stoffwechseleinstellung zu dosieren, bzw. anhand eines Zielwertes aufzudosieren, entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Sitagliptin und Glimepirid.

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

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

Studie P024

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

Die Behandlung mit Sitagliptin erfolgte in einer fixen Dosierung von 100 mg/Tag. Die Metformindosis (mindestens 1500 mg/Tag) blieb während der Behandlungsdauer der Studie unverändert. Bei der Behandlung mit Glipizid war eine Dosis titration 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 metaanalytische Auswertung der drei Studien wird jedoch nicht berücksichtigt. Die unterschiedlich langen Studiendauern führen zu unterschiedlichen Effekten, die in der Metaanalyse ein verzerrtes Bild ergäben. Des Weiteren wichen in diesen Studien die Therapiekonzepte voneinander ab: In HARMONY 3 und P803 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.

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

Mortalität

In den Studien HARMONY 3 und P803 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Studie P024 traten unter Sitagliptin plus Metformin (588 Patienten) 1 Todesfall (0,2 %) und unter Glipizid plus Metformin (584 Patienten) 7 Todesfälle (1,2 %) auf, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt (RR: 0,14 [0,02; 1,15] $p = 0,033$).

Im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf der Todesfälle ist keine auffällige Häufung während der Glipizid-Titrationsphase zu Studienbeginn zu beobachten. 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.

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

Morbidität

kardiale und zerebrale Morbidität

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

Diabetische Retinopathie und zur Veränderung Sehschärfe:

Retinopathien

Bei den Studien P024 und P803 erfolgte eine Erfassung der Retinopathien lediglich als unerwünschtes Ereignis (UE) gemäß dem MedDRA¹⁷-System durch den Prüfarzt. Es erfolgte hierzu keine weitere detailliertere Dokumentation der klinischen Symptome, es gab auch keine übergreifende Erfassung von Ereignissen wie z.B. verschwommenes Sehen oder reduzierte Sehschärfe, welche auch Symptome einer fortgeschrittenen diabetischen Retinopathie sein können. Aus diesem Grund sind diese Daten zu Retinopathien der Studien P302 und P024 nicht geeignet für die vorliegende Fragestellung und werden daher nicht herangezogen.

In der Studie HARMONY 3 hingegen wurden diabetische Retinopathien präspezifiziert als vorab definiertes UE von besonderem Interesse erhoben und es wurde eine Funduskopie zu Studienbeginn und jährlich durchgeführt. Diese Daten sind relevant und werden berücksichtigt. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Endpunkt Retinopathien zwischen dem Sitagliptin-Arm und dem Vergleichsarm.

Veränderung der Sehschärfe

Der Endpunkt Sehschärfe wurde nur in der Studie HARMONY 3 erfasst. Die Erhebung dieses Endpunkts erfolgte über die sogenannte Snellen-Methode, wobei eine Umrechnung in ETDRS-Werte stattfand. Weitere genaueren Angaben zur Operationalisierung der Sehschärfenmessung liegen nicht vor. Aus den Studienunterlagen ist zum Beispiel nicht deutlich erkennbar, ob die Erfassung dieses Endpunktes standardisiert erfolgte, da nicht bekannt ist, welche Snellen-Tafel verwendet wurde, wie viele Buchstaben abgelesen werden mussten oder welches Abbruchkriterium in Form von falsch abgelesenen Buchstaben angewendet wurde. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Endpunkt Veränderung der Sehschärfe zwischen dem Sitagliptin-Arm und dem Vergleichsarm.

Insgesamt war das Design der HARMONY 3 Studie jedoch nicht darauf ausgerichtet, Unterschiede in den Endpunkten „Retinopathien“ und „Veränderung der Sehschärfe“ festzustellen.

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 „Morbidity“ 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.

Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

Symptomatische Hypoglykämien

Der pharmazeutische Unternehmer legt neue Auswertungen der Studie HARMONY 3 mit einem Blutzuckergrenzwert von ≤ 50 mg/dl vor. Somit liegen Daten zu symptomatischen, bestätigten Hypoglykämien vor, deren Operationalisierung die Bestätigung durch Messung des Blutzuckerwertes sowohl für Grenzwerte ≤ 50 mg/dl als auch ≤ 70 mg/dl beinhaltet.

In der Studie HARMONY 3 trat unter Sitagliptin plus Metformin (302 Patienten) keine einzige symptomatische Hypoglykämie ≤ 50 mg/dl auf. Im Vergleich traten unter Glimperid plus Metformin (307 Patienten) 23 symptomatische Hypoglykämien auf.

¹⁷ Medical Dictionary for Regulatory Activities; System Organ Class

In der 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.

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.

Es ergeben sich für alle drei Studien, HARMONY 3, P803 und P024, statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Sitagliptin im Vergleich zur Kontrolle bei der Vermeidung von symptomatischen Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert ≤ 50 mg/dl.

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 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 der 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. Daher lässt sich insgesamt keine Aussage zum Effekt von Sitagliptin auf schwere Hypoglykämien treffen.

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

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

Weitere UE

Es zeigen sich zu den Nebenwirkungen der drei Studien keine statistisch signifikanten Unterschiede in den UE, SUE und Abbrüchen wegen UE.

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.

Gesamtbewertung:

Zur Beantwortung noch offener Fragen bezüglich diabetischer Retinopathien, Hypoglykämien und Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien bei Diabetes mellitus Typ 2 Patienten, die durch die Behandlung von einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin, hier Metformin, zusätzlich zu Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert sind, liegen die Studien TECOS, HARMONY 3, P803 und P024 vor. Diese Studien wurden bereits im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vorgelegt und bewertet. Zusätzlich liegen neue Auswertungen der Studien HARMONY 3, P803, und P024 zum Endpunkt „diabetische Retinopathien“, neue Daten der Studie HARMONY 3 zum Endpunkt „Veränderung der Sehschärfe“ sowie neue Analysen der Studie HARMONY 3 zum Endpunkt nicht schwerwiegende symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckergrenzwert von 50 mg/dl vor. Zudem wurde eine systematische Vollrecherche zu RCTs und nicht randomisierten vergleichenden Studien mit Sitagliptin zum Endpunkt diabetische Retinopathien durchgeführt und eine Metaanalyse zu den RCTs mit Sitagliptin bezüglich des Endpunkts Retinopathien dargestellt. Relevant für die vorliegende Nutzenbewertung sind die Studien TECOS, HARMONY 3, P803 und P024. Die systematische Vollrecherche und die Metaanalyse können nicht herangezogen werden, da die Studiendauer der eingeschlossenen Studien zum Teil mit unter 24 Wochen zu kurz ist, um ggf. mögliche Effekte von Sitagliptin auf den Endpunkt Retinopathien abbilden zu können. Demzufolge können diese Daten nicht auf die vorliegende Fragestellung übertragen werden.

Retinopathien

In der Studie TECOS erfolgte die Erfassung der Retinopathien mittels einer Ja-/Nein-Frage, ohne dass ein weiteres präspezifiziertes Kriterium zur Diagnosestellung festgelegt wurde. Demzufolge können die dargestellten Ergebnisse, die einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Sitagliptin im Vergleich zur Kontrolle, nicht uneingeschränkt beurteilt werden. Es lassen sich somit keine Aussagen hinsichtlich der Schwere und Ausprägung der Ereignisse treffen. Vor diesem Hintergrund können diese Daten nicht abschließend bewertet werden.

In den Studien HARMONY 3, P803 und P024 wurden diabetische Retinopathien über die Nebenwirkungen erhoben und als UE von besonderem Interesse dargestellt. In den Studien P803 und P024 wurde keine weitere Operationalisierung der Retinopathien vorgenommen, deshalb können diese Daten nicht herangezogen werden. In der Studie HARMONY 3 war der Endpunkt Retinopathien präspezifiziert und es erfolgte eine adäquate Kontrolle der Befunde über eine zu Studienbeginn sowie jährlich durchgeführte Funduskopie. Diese Daten der Studie HARMONY 3 werden berücksichtigt. Bei den Auswertungen des Endpunkts „Veränderung der Sehschärfe“ der Studie HARMONY 3, die über die Snellen-Methode erhoben und in ETDRS-Werte umgerechnet wurden, liegen keine genaueren Angaben zur Operationalisierung vor, die darauf schließen lassen, dass die Erhebung der Sehschärfe standardisiert erfolgte. Vor diesem Hintergrund werden diese Daten ergänzend dargestellt. Insgesamt ergeben sich keine

statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Retinopathien und Veränderung der Sehschärfe zwischen dem Sitagliptin-Arm und dem Vergleichsarm der Studie HARMONY 3.

Im vorgelegten Dossier liegen Daten eines Bewertungsverfahrens durch die Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA), die sich unter anderem mit dem Signal „diabetische Retinopathien“ unter Sitagliptin befasst hat. Hierzu hat das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der EMA im Rahmen des Periodic Safety Update Report (PSUR)-Bewertungsverfahrens die vorliegende Evidenz zu Retinopathien nach einer Behandlung mit Sitagliptin bewertet. In diesem Rahmen erfolgte eine Auswertung von gepoolten klinischen Daten und Literaturrecherchen (einschließlich nicht-klinischer Studien), sowie eine Analyse von Daten aus Spontanberichten für den Zeitraum vom 4. August 2014 bis zum 3. August 2017. In diesem Zusammenhang wurden im Berichtszeitraum verschiedene Signale abgehandelt. Das Bewertungsverfahren wurde abgeschlossen, das Verfahren wurde mit Kommissionsentscheid am 16. Mai 2018 abgeschlossen, da sich anhand der vorgelegten Daten keine Evidenz einer Progression von Retinopathien unter Sitagliptin feststellen ließ.

Damit können die Befristungsaufgabe bezüglich Retinopathien als hinreichend adressiert betrachtet werden.

Symptomatische Hypoglykämien

Für die Endpunkte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) bzw. schwere Hypoglykämien liegen keine verwertbaren Daten der Studie TECOS vor. In der Studie TECOS wurden ausschließlich Hypoglykämien erhoben, bei denen die Patienten Fremdhilfe irgendeiner Art benötigten, unabhängig davon, ob diese Fremdhilfe erfolgte oder nicht, und ohne Bestätigung mittels Blutzuckermessung. Demzufolge können keine Aussagen zu Hypoglykämien in der Studie TECOS getroffen werden.

Aus den drei Studien HARMONY 3, P803 und P024 resultieren jeweils statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Sitagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimепирид in Kombination mit Metformin) bzw. gegenüber der Therapie mit Glipizid in Kombination mit Metformin, jeweils zusätzlich zu Diät und Bewegung. Damit ergibt sich für alle drei Studien hinweg, mit einer zum Teil langen Studiendauer (164 Wochen HARMONY 3, 104 Wochen P024 und 30 Wochen P803), ein geringerer Schaden von Sitagliptin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für den Endpunkt nicht schwere bestätigte symptomatische Hypoglykämien.

Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien

Die Ergebnisse zu den Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien der Studie TECOS, die einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Sitagliptin im Vergleich zum Kontrollarm zeigen, können nicht abschließend bewertet werden. Denn in den eingereichten Unterlagen finden sich keine genaueren Angaben zu den Entscheidungsgründen und zur Durchführung der antidiabetischen Therapieintensivierung in den jeweiligen Behandlungsarmen. Außerdem 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 antidiabetische Therapieeskalation nach NVL¹¹ erhielt und inwiefern dies mit den Ergebnissen zur Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien zusammenhängt.

Fazit

Bei der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen in den Studien HARMONY 3, P803 und P024, aber auch unter Berücksichtigung der TECOS Studie, verbleibt insgesamt ein Vorteil eines geringeren Schadens im Sitagliptin-Arm gegenüber dem Vergleichsarm. Dieses Ergebnis stellt eine moderate Verbesserung des therapielevanten Nutzens von Sitagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch relevante Vermeidung einer Nebenwirkung dar.

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 2013 vor und waren mit Unsicherheiten behaftet. Die Langzeitstudie TECOS ist aufgrund ihrer Größe und Länge als relevant anzusehen und adressierte einen Teil der Fragestellungen aus dem Erstbeschluss. Auch wenn die 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 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 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 Studie 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 hinsichtlich der Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien und den Ergebnissen 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 im Interventions- und Vergleichsarm, da der Sulfonylharnstoff Glimepirid auf einen Zielwert titriert, Sitagliptin dagegen in einer festgelegten Dosis angewendet wird.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Sitagliptin in Kombination mit Metformin für die Patientengruppe „Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel außer Insulin, hier Metformin, den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren“. Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 15.12.2016 für diese Patientengruppe resultierte aus fehlenden aussagekräftigen Daten zur Bewertung der diabetischen Retinopathien, Hypoglykämien und Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien.

Um die Befristungsaufgaben zu adressieren, legt der pharmazeutische Unternehmer zusätzlich zu den bereits im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Studien TECOS, HARMONY 3, P803 und P024 neue Auswertungen der Studien HARMONY 3, P803, und P024 zum Endpunkt „diabetische Retinopathien“ sowie neue Daten der Studie HARMONY 3 zum Endpunkt „Veränderung der Sehschärfe“ vor. Darüber hinaus reicht er weitere Untersuchungen zu RCTs und nicht randomisierten vergleichenden Beobachtungsstudien mit dem Wirkstoff Sitagliptin zum Endpunkt diabetische Retinopathien ein und stellt zudem eine Metaanalyse der RCTs mit Sitagliptin zum diesem Endpunkt dar. Diese weiteren Untersuchungen eignen sich aufgrund der zum Teil zu kurzen Studiendauer und einer nicht auf die Fragestellung angepassten Recherche nicht zur Beantwortung der Befristungsaufgaben.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich die vorgelegten Analysen zur Studie TECOS, HARMONY 3, P803 und P024 herangezogen.

In Bezug die Mortalität lässt sich aus den Daten der Studien kein Zusatznutzen für Sitagliptin ableiten.

In der Kategorie Morbidität lassen sich aus den Daten der Studien keine positiven oder negativen Effekte für Sitagliptin valide ableiten. Die in der TECOS Studie im Endpunkt Retinopathie festgestellten statistisch signifikanten Unterschiede zu Ungunsten von Sitagliptin bei nicht abschließend bewertbarer Operationalisierung wurden durch die vorgelegten weiteren Daten nicht gestützt. Allerdings sind die in den Studien vorgenommenen Operationalisierungen der Retinopathien zum Teil nicht abschließend beurteilbar. Dennoch ist die Fragestellung der Befristung dadurch beantwortet.

Zur Lebensqualität liegen aus den Studien keine Daten vor.

In der Kategorie Nebenwirkungen verbleiben statistisch signifikante Unterschiede im Endpunkt symptomatische Hypoglykämien zu Gunsten von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen, insbesondere auf Basis der Studien HARMONY 3 und P803 und P024, die als gering eingestuft werden.

Aufgrund verschiedener Unsicherheiten in den vorgelegten Studien, z.B. in Bezug auf die durchgeführten Titrationsschritte der Sulfonylharnstoffe oder in Bezug auf den HbA1c Wert der eingeschlossenen Patienten, wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als Anhaltspunkt eingestuft.

In der Gesamtschau wird für Sitagliptin in der Kombination mit Metformin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glibenclamid oder Glimperid in Kombination mit Metformin) festgestellt.

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

b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

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.

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: 11. Februar 2019):

Januvia®:

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/januvia-epar-product-information_de.pdf

Xelevia®:

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xelevia-epar-product-information_de.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.

Insgesamt ist die derzeitige Datenlage hinsichtlich Pankreaskarzinome nicht eindeutig^{20,21}. Im Hinblick auf das Fehlen einer abschließenden Bewertung des Risikos dieser Substanzklasse für Pankreaskarzinome bzw. Pankreasschädigungen wird eine erhöhte Überwachung der Patienten bezüglich Pankreaserkrankungen empfohlen und in Verdachtsfällen sollte auf eine DPP4-Inhibitor-basierte Therapie verzichtet werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. März 2019).

²⁰ https://cordis.europa.eu/result/rcn/183717_de.html [Zugriff: 14.02.2019]

²¹ <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201703/112.pdf> [Zugriff: 14.02.2019]

Behandlungsdauer und Verbrauch:

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten (Tabl.) bzw. Einzeldosen (Injektionen) 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.

Die Dosierung von Sitagliptin beträgt 100 mg einmal täglich.

Für Metformin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen auf bis zu 3.000 mg Metformin täglich möglich; die Gesamttagesdosis wird in der Regel auf 2 - 3 Dosen verteilt. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1.000 mg Metformin/Tablette zugrunde 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 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 soll mit einer Anfangsdosis von 1 mg begonnen werden und in Abhängigkeit von der anzustrebenden Stoffwechsellage schrittweise bis zur maximal verträglichen Tagesdosis erhöht werden. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg, jedoch stellt sich laut Fachinformation mit Glimepirid Dosen über 4 mg pro Tag nur in Einzelfällen eine Verbesserung der Wirkung ein.

Für Empagliflozin wird eine Anfangsdosierung von 10 mg einmal täglich sowohl in der Mono- als auch in der Kombinationstherapie empfohlen. Bei unzureichender Stoffwechseleinstellung kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Für die Kostendarstellung werden daher beide Wirkstärken berücksichtigt.

Die tägliche Anfangsdosis von Liraglutid beträgt 0,6 mg; nach einer Woche wird diese auf 1,2 mg erhöht. Laut Fachinformation können Patienten ggf. von einer weiteren Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Die entsprechende Dosis von Liraglutid wird täglich subkutan injiziert (Fertigpen).

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Sitagliptin	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Metformin	2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glibenclamid	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
oder Glimepirid	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Empagliflozin	1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Liraglutid	1 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sitagliptin	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin	1.000 mg	1.000 – 3.000 mg	1 – 3 x 1.000 mg	365	365 – 1095 x 1.000 mg
Glibenclamid oder Glimepirid	3,5 mg 1 – 6 mg	1,75 – 10,5 mg 1 – 6 mg	0,5 – 3 x 3,5 mg 1 x 1 mg – 1 x 6 mg	365 365	182,5 – 1095 x 3,5mg 365 x 1 mg – 365 x 6 mg
Empagliflozin	10 – 25 mg	10 – 25 mg	1 x 10 mg – 1 x 25 mg	365	365 x 10 mg – 365 x 25 mg
Liraglutid	6 mg / ml ²²	1,2 – 1,8 mg	0,2 – 0,3 x 6 mg / ml	365	365 x 1,2 – 365 x 1,8 mg

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bei der Berechnung der Therapiekosten wurde für die Wirkstoffe Metformin, Glibenclamid und Glimepirid 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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Sitagliptin	98 Tbl	137,36 €	1,77 €	0,00 €	135,59 €

²² Jeder Fertigpen enthält gemäß Fachinformation 18 mg Liraglutid in 3 ml Lösung, entsprechend 10 – 15 Einzeldosen. Es sind Packungen mit 2, 5 und 10 Fertigpens erhältlich.

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Metformin ²³ (1000 mg)	180 Tbl	18,78 €	1,77 €	0,62 €	16,39 €
Sulfonylharnstoff					
Glibenclamid ²⁴ oder	180 Tbl	14,93 €	1,77 €	0,31 €	12,85 €
Glimepirid ²⁴ (1 mg)	180 Tbl	16,87 €	1,77 €	0,47 €	14,63 €
Glimepirid ²⁴ (6 mg)	180 Tbl	82,53 €	1,77 €	5,66 €	75,10 €
Empagliflozin (10 mg)	100 Tbl	192,34 €	1,77 €	10,04 €	180,53 €
Empagliflozin (25 mg)	100 Tbl	192,34 €	1,77 €	10,04 €	180,53 €
Liraglutid	100 – 150 ED	570,64 €	1,77 €	30,99 €	537,88 €
Abkürzungen: ED = Einzeldosen; Tbl. = Tabletten.					

Stand Lauer-Taxe: 1. März 2019

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden 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 Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

keine

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 16. November 2017, eingegangen am 17. November 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Januar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 11. Januar 2018 statt.

²³ Festbetrag Stufe I.

²⁴ Festbetrag Stufe II

Am 28. September 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO 5, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Sitagliptin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 28. September 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Sitagliptin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 19. Dezember 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 2. Januar 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Februar 2019 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 12. März 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. März 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. November 2017	Änderung der zweckmäßigen Vergleichs-therapie
AG § 35a	6. Februar 2019	Information über eingegangene Stellung-nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Februar 2019 6. März 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung-nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. März 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. März 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. März 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken