

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

Vom 10. April 2008

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	2
4.	Würdigung der Stellungnahmen	4
5.	Literatur	57
6.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	62

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat sich in seinen Beratungen einen Überblick über die zugelassenen Indikationen im Markt befindlicher Präparate verschafft und die vorliegende Literatur insbesondere zum Einsatz von Januvia® (Sitagliptin) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bewertet sowie die eingereichten Stellungnahmen incl. Literatur ausgewertet.

Sitagliptin ist ein Vertreter einer Wirkstoffklasse oraler Antidiabetika, welche die Aktivität des Enzymes Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4) hemmen, den so genannten DPP-4 Inhibitoren. Substrate der DPP-4 sind unter anderem die Inkretine.

Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen. Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-line-Therapie nicht in Frage kommen und die Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.

3. Verfahrensablauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Oktober 2007 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-

Richtlinie in der Fassung vom 31. August 1993 (BANz. S. 11 155) wie in der Anlage 6.2 aufgeführt beschlossen.

Mit Schreiben vom 24. Oktober 2007 wurde den Stellungnahmeberechtigten nach § 92 Abs. 3a (Anhang 6.1) SGB V bis zum 26. November 2007 Gelegenheit zur Stellungnahme zur Richtlinienänderung gegeben (Anhang 6.2).

Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
Gesellschaft f. Phytotherapie (keine inhaltliche Stellungnahme)	30.10.2007
BPI	26.11.2007
VFA	26.11.2007

Nicht-Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
Asklepios Klinikum, Hamburg	26.11.2007

Nach Fristende

Nicht-Stellungnahmeberechtigte Organisation:	Datum des Posteingangs
Bundesverband niedergelassener Diabetologen e. V.	27.11.2007
Dr. Rößmann, Diabetologe, Dinslaken	10.12.2007

Nach Auswertung der Stellungnahmen wurde der Entwurf des Therapiehinweises zu Sitagliptin im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 4. März 2008 abschließend beraten.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
38. Sitzung UA „Arzneimittel“	24. Mai 2007	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
42. Sitzung UA „Arzneimittel“	20. September 2007	Konsentierung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
38. Sitzung des G-BA in der Besetzung nach § 91 Abs.5 SGB V	18. Oktober 2007	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
48. Sitzung UA „Arzneimittel“	4. März 2008	Beratung und Konsentierung des Therapiehinweises

4. Würdigung der Stellungnahmen

	Auswertung des Stellungnahmeverfahrens zum Therapiehinweis Sitagliptin, Stellungnahmen MSD, Novonordisk, BPI, BDD, Dr. Rießmann
	Formale, rechtliche Argumente
BPI, GA Prof. Gassner	<p>Erstellung von Therapiehinweisen durch den GBA:</p> <p>„Der G-BA unterliegt bei der Durchführung eigener Nutzenbewertungen den inhaltlichen und verfahrensrechtlichen Anforderungen des § 35b SGB V. Da der G-BA weder eine den Anforderungen der § 35b SGB V entsprechende Methodik zur Arzneimittelbewertung in seiner Verfahrensordnung geregelt noch die in den § 35b SGB V vorgesehenen Beteiligungsrechte bei der Arzneimittelbewertung gewährt hat und damit das Transparenzgebot in mehrfacher Hinsicht verletzt, ist der Therapiehinweis bereits aus diesen Gründen rechtswidrig.“</p> <p>„C. Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Nutzenbewertung von Arzneimitteln sollte jedenfalls bei Therapiehinweisen mit Eingriffscharakter unter Einbindung des IQWiG durchgeführt werden. • Wird das IQWiG nicht eingeschaltet, ist der G-BA jedenfalls verpflichtet, die für das Institut insofern einschlägigen prozeduralen und inhaltlich-methodischen Rahmenvorgaben entsprechend zu beachten.“
	Eine unmittelbare Geltung der Vorgaben an Methodik und Inhalt von Nutzenbewertungen in den §§ 35b, 139a ff. SGB V besteht nicht, weil diese Normen die Arbeiten des IQWiG, nicht jedoch die Umsetzung der Nutzenbewertungen des IQWiG durch den Gemeinsamen Bundesausschuss noch dessen eigene Bewertungen von Arzneimitteln thematisieren. Eine analoge Anwendung dieser Vorschriften auf Beschlüsse des G-BA in Form von Therapiehinweisen oder Verordnungsausschlüssen ist auch nicht geboten, weil der Gesetzgeber an verschiedenen Stellen

des SGB V präzise Vorgaben an die Methodik von Nutzenbewertungen durch den G-BA aufgestellt hat. So lässt sich § 35 Abs. 1b Sätze 4 bis 5 SGB V, der sich mit der Bewertung von therapeutischen Verbesserungen im Rahmen der Bildung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 1 SGB V befasst, der verallgemeinerungsfähige Grundsatz entnehmen, dass die Bewertung des therapeutischen Nutzens von Arzneimitteln grundsätzlich auf der Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung, einschließlich der Fachinformationen und unter vorrangiger Berücksichtigung randomisierter kontrollierter Studien, insbesondere direkter Vergleichsstudien mit anderen Arzneimitteln oder Behandlungsmöglichkeiten mit patientenrelevanten Endpunkten nach den Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin erfolgt. Diese vom G-BA in der Vergangenheit bei der Erstellung von Therapiehinweisen und Verordnungsausschlüssen von Arzneimitteln berücksichtigten Grundsätze gewährleisten, dass seine Bewertungen dem in § 2 Abs. 1 Satz 3 i. V. m. § 12 Abs. 1 SGB V festgelegten Versorgungsstandard entsprechen. Danach setzt die Feststellung, dass der therapeutische Nutzen eines Arzneimittels dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht, voraus, dass hierüber in den einschlägigen Fachkreisen ein durch wissenschaftliche Studien hinreichend untermauerter Konsens besteht.

Um sicherzustellen, dass bei der Erarbeitung von Richtlinien zur Verordnung von Arzneimitteln die Sachkenntnis der pharmazeutischen Hersteller berücksichtigt wird, wird der Bundesausschuss in § 92 Abs. 3a SGB V gesetzlich verpflichtet, die Vertreter der für die Wahrnehmung der Interessen gebildeten maßgeblichen Organisationen der pharmazeutischen Hersteller auf Bundesebene in die Erarbeitung der Richtlinien einzubeziehen, indem er ihnen vor einer Entscheidung über die Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels Gelegenheit zur Stellungnahme gibt. Die Stellungnahmen sind in die Entscheidungen mit einzubeziehen. Im Rahmen dieses Stellungnahmeverfahrens bleibt es den pharmazeutischen Herstellern unbenommen, sich wissenschaftlichen Sachverständigen zu bedienen, um die Einwände gegen die Sachgerechtigkeit einer Entscheidung des G-BA wissenschaftlich zu begründen. Damit ist sichergestellt, dass eine angemessene Betroffenenpartizipation stattfindet (vgl. BSG, Urteil v. 31. Mai 2006, B 6 KA 13/05 R -

	<p>Therapiehinweis zu Clopidrogel).</p> <p>Inhaltlich-methodisch liegt dem Therapiehinweis eine systematische Literatursuche über die Datenbanken EMBASE und MEDLINE zugrunde. Relevante Studien wurden extrahiert und bewertet. Leitlinien zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 wurden u. a. über das National Guidelines Clearinghouse (www.guideline.gov/) und die Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF, www.awmf-online.de/) recherchiert.</p>
MSD, BPI	<p>Verstoß gegen die EU-Transparenzrichtlinie:</p> <p>„Aufgrund der unzureichenden Begründung für den vorliegenden Therapiehinweis verstößt der G-BA gegen die formellen Anforderungen der EU-Transparenzrichtlinie. Dem G-BA fehlt aufgrund der unvollständigen G-BA-Verfahrensordnung die Basis, Therapiehinweise mit der faktischen Wirkung einer Negativliste in der rechtsstaatlich und europarechtlich geforderten Form ordnungsgemäß zu bescheiden.“</p> <p>„Schließlich ist der Therapiehinweis mangels Beachtung der formellen Anforderungen der EU-Transparenz-Richtlinie für Negativlisten rechtswidrig. Diese beanspruchen bereits im Anhörungsverfahren Geltung. Es fehlt vorliegend an einer nach diesen Vorschriften erforderlichen auf objektiv nachvollziehbaren Begründung für die vorliegende Entscheidung.“</p> <p>Zur Anwendbarkeit der EU-Transparenzrichtlinie</p> <p>Die EU-Transparenzrichtlinie findet auf das Verfahren zur Erstellung von Therapiehinweisen nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V hingegen keine Anwendung; bei dem Therapiehinweis handelt es sich weder um eine Positivliste im Sinne des Art. 6, noch um eine Negativliste im Sinne des Art. 7 Richtlinie 89/105 EWG.</p> <p>Mit der Regelung in § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V wird der G-BA nicht ermächtigt, konstitutiv über die Verordnungsfähigkeit eines Arzneimittels zu entscheiden dergestalt, dass die Verordnungsfähigkeit des Arznei-</p>

mittels zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen davon abhängt, dass es zuvor in einem Therapiehinweis aufgenommen worden ist. § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V enthält lediglich eine Ermächtigung, das Nähere zu den Modalitäten einer wirtschaftlichen Versorgung der Versicherten mit Arzneimitteln durch den Vertragsarzt in Therapiehinweisen zu regeln, mithin regelt die Norm lediglich das "Wie", nicht aber das "Ob" der Arzneimittelversorgung. Die Voraussetzungen für eine Positivliste im Sinne des Art. 6 Richtlinie 89/105 EWG sind somit nicht erfüllt.

Der Therapiehinweis stellt auch keine Negativliste dar (Art. 7 Richtlinie 89/105 EWG). Denn die Regelung in § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V enthält keine Ermächtigung zum Ausschluss von Arzneimitteln von der vertragsärztlichen Versorgung.

Eine andere Beurteilung ergibt sich auch nicht aus dem in dieser Regelung enthaltenen Verweis auf die Regelungen in § 92 Abs. 1 Satz 1 Halbsatz 3 SGB V. Soweit diese Vorschrift bei dem Erlass von Therapiehinweisen für entsprechend anwendbar erklärt wird, bedeutet das, dass Therapiehinweise Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln enthalten können, die das Entscheidungsmessen des Vertragsarztes bei der Auswahl zwischen mehreren zur Verfügung stehenden Behandlungsalternativen einschränken. Das ändert jedoch nichts an dem empfehlenden Charakter von Therapiehinweisen. Daraus folgt, dass der Inhalt eines Therapiehinweises zwar vom Arzt zu beachten ist, ihn aber nicht in jedem Fall strikt bindet.

Der Therapiehinweis genügt auch den allgemeinen verfahrensrechtlichen Begründungserfordernissen.

Die Aussagen des Therapiehinweises zur wirtschaftlichen Verordnungsweise, zu Indikation, Wirkungen, Wirksamkeit und Risiken eines Arzneimittels gründen auf der Auswertung des im Literaturverzeichnis aufgeführten wissenschaftlichen Erkenntnismaterials, das den in § 92 Abs. 3a SGB V genannten anhörungsberechtigten Organisationen im Stellungnahmeverfahren zur Verfügung gestellt wird. Anhand der Aufstellung der ausgewerteten Literatur können somit die in dem Therapiehinweis enthaltenen Bewertungen zur Wirtschaftlichkeit eines Arzneimittels inhaltlich nachvollzogen werden.

	<p>Wie später noch detaillierter ausgeführt, ist ein Verordnungs Ausschluss nicht intendiert. Beabsichtigt war eine nachrangige Verordnung nach Ausschöpfung erprobter, in ihrem Nutzen in Langzeitstudien belegten und hinsichtlich ihres Sicherheitsprofils besser einzuschätzender Wirkstoffklassen. Ein Korrekturvorschlag, um dies richtig zu stellen wird gemacht. Damit handelt es sich nicht um einen Therapiehinweis mit faktischer Wirkung einer Negativliste.</p>
MSD	<p>Fehlerhafte Bestimmung der Wirtschaftlichkeit:</p> <p>„Der G-BA führt in dem Entwurf des Therapiehinweises an verschiedenen Stellen aus, dass u.a. wegen fehlender Vergleichsstudien mit Sitagliptin dessen Mehrnutzen fraglich sei und der Preis den Ausschlag zu geben habe. Offensichtlich liegt dieser Argumentation die Annahme zugrunde, dass bei Fehlen direkter Vergleichsstudien der Nachweis eines höheren therapeutischen Nutzens nicht erbracht ist und deshalb von einem vergleichbaren Nutzen mit der Folge ausgegangen werden darf, dass allein der Preis entscheidet.“</p>
	<p>Es wird in dem Therapiehinweis nicht auf fehlende Vergleichsstudien hingewiesen. Es wird festgestellt, dass keine Langzeitstudien vorliegen, die einen relevanten Nutzen von Sitagliptin bezüglich Mortalität und Morbidität bei vertretbaren Risiken belegen.</p> <p>Für Glibenclamid und Metformin liegen solche Daten vor.</p> <p>Für die Glitazone hat zumindest Pioglitazon in der ProActive Studie eine moderate aber signifikante Senkung des kombinierten sekundären Endpunktes aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Herzinfarkt und Schlaganfall gezeigt. Der primäre Endpunkt ergab allerdings keine signifikante Risikoreduktion für die Kombination: Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Apoplex, Major-Amputation, akutes Koronarsyndrom, kardiale Revaskularisation, Revaskularisation von Beinarterien. Gerade die Glitazone sind ein gutes Beispiel dafür, dass relevante Sicherheitsbedenken erst nach Auswertung einiger mehrjähriger Studien erkannt werden können. Die Glitazone sind seit 2000 in Europa</p>

zugelassen. Erst 2007 haben mehrere Metaanalysen für Rosiglitazon den Verdacht auf eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität ergeben. Als gesichert gilt außerdem seit 2007 eine erhöhte Frakturrate bei Frauen unter Glitazonen. Das erhöhte Risiko für eine Herzinsuffizienz war zwar schon bei Zulassung bekannt, das Ausmaß konnte aber erst im Verlauf der längerfristigen Anwendung genauer bestimmt werden (s. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, *Diabetes Care*, 2008;31:173-5). Aktuell wurde eine Einschränkung des Gebrauches von Rosiglitazon durch die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) mitgeteilt, welche bei Erstellung des Entwurfes des Therapiehinweises noch nicht berücksichtigt werden konnte (EMA Pressemitteilung, Doc. Ref. EMA/42232/2008, 24.1.2008).

Für Sitagliptin liegen Daten zu Nutzen und Sicherheit in der Langzeitanwendung noch nicht vor. Belegt ist durch Studien allein eine Senkung des HbA1c Wertes, die der Senkung des HbA1c-Wertes durch Glipizid, einem im Deutschland nicht zugelassenem Sulfonylharnstoff, vergleichbar sein kann.

Es geht also nicht um den Nachweis eines höheren Nutzens gegenüber Metformin, Sulfonylharnstoffen und Glitazonen, sondern um einen bisher noch nicht nachgewiesenen Nutzen im Hinblick auf klinische Endpunkte.

Dies erscheint besonders relevant vor dem Hintergrund eines völlig neuartigen Wirkprinzips, welches auch an anderen Stellen des menschlichen Stoffwechsels wirksam ist (Nathan DM, Finding new treatments for Diabetes – How many, how fast...how good?, *NEJM*, 2007, 356: 437 - 440).

In dem von MSD vorgelegten Gutachten von Professor Matthaer wird in einer Tabelle das Ergebnis verschiedener antidiabetischer Wirkstoffklassen für kardiovaskuläre Endpunkte dargestellt:

Tabelle 1: OAD und kardiovaskuläre Endpunktstudien (EPS)		
	prim. EPS. vs. Placebo	prim. EPS vs. akt.Comp.
Metformin	+	+
Sulfonylharnstoffe	+	+
Acarbose	Ø	Ø
Glinide	Ø	Ø
Rosiglitazon	Ø	+
Pioglitazon	+	Ø
Gliptine	Ø	Ø

Diese Tabelle zeigt, dass für Metformin die kardiovaskuläre Risikoreduktion belegt ist, für die Sulfonylharnstoffe dies nicht der Fall ist und bei den Glitazonen die Ergebnisse nicht eindeutig sind.

Für die Sulfonylharnstoffe konnte aber zumindest für Glibenclamid, dem in Deutschland hauptsächlich eingesetztem Sulfonylharnstoff, in der Langzeitanwendung eine signifikante Abnahme mikrovaskulärer Komplikationen gezeigt werden (UKPDS-Studie 1998). Dies findet sich ebenfalls in dem Gutachten von Prof. Matthaei Seite 15.

In der zusammenfassenden Bewertung von Sitagliptin auf Seite 19 heißt es:

„Als nachteilig muss der Mangel an Langzeitdaten zum Effekt auf mikro- und makrovaskuläre Komplikationen angesehen werden.“

Das Gutachten kommt also insgesamt zu der gleichen Bewertung der vorliegenden Evidenz wie der GBA.

Allerdings wird hieraus im Gutachten abgeleitet, dass nur Metformin vorrangig einzusetzen sei und alle anderen oralen Antidiabetika abhängig von individuellen Gesichtspunkten gleichwertige zweite Wahl seien.

MSD	Zulassungserweiterung:
------------	-------------------------------

	<p>„Es wird darauf hingewiesen, dass das CHMP-Komitee (Committee for Medicinal Products for Human Use) der EMEA (European Medicines Agency) in seiner Sitzung vom 12.-15. November 2007 eine Empfehlung ('positive opinion') für eine erweiterte Zulassung von Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder in einer Dreifachkombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 ausgesprochen hat.“</p>
	<p>Die Gutachterkommission der EMEA hat im November 2007 eine Zulassungserweiterung für Sitagliptin empfohlen (EMEA/CHMP/531209/2007). Die vollständige Zulassung soll danach wie folgt lauten:</p> <p>“For patients with type 2 diabetes mellitus, Januvia is indicated:</p> <ul style="list-style-type: none"> • to improve glycaemic control in combination with metformin when diet and exercise plus metformin alone do not provide adequate glycaemic control. • to improve glycaemic control in combination with a sulphonylurea when diet and exercise plus maximal tolerated dose of a sulphonylurea alone do not provide adequate glycaemic control and when metformin is inappropriate due to contraindications or intolerance. • to improve glycaemic control in combination with a sulphonylurea and metformin when diet and exercise plus dual therapy with these agents do not provide adequate glycaemic control. • For patients with type 2 diabetes mellitus in whom use of a PPARγ agonist (i.e. a thiazolidinedione) is appropriate, Januvia is indicated: in combination with the PPARγ agonist when diet and exercise plus the PPARγ agonist alone do not provide adequate glycaemic control.” <p>Die formale Zulassung soll innerhalb von 67 Tagen nach gutachterlicher Empfehlung durch die Europäische Kommission folgen. Sie müsste also Ende Januar 2008 vorliegen. Aus diesem Grund wird die Kombinationstherapie von Sitagliptin und Sulfonylharnstoffen sowie die Dreifach-Kombination aus Sitagliptin, Sulfonylharnstoffen und Metfor-</p>

	<p>min in den Therapiehinweis aufgenommen und die entsprechenden Studien beschrieben. Die Änderungen im Therapiehinweis, die sich hieraus ergeben, kommen nur zum Tragen, sofern die Zulassung auch tatsächlich erfolgt.</p> <p>Wesentliche Änderungen der Bewertung ergeben sich nicht.</p>																																			
	<p>Wirksamkeit</p>																																			
<p>MSD, Dr. Rüb- mann, Prof. Müller- Wieland</p>	<p>Moderate Effektivität von Sitagliptin:</p> <p>„Sitagliptin wird mit dem Hinweis auf HbA_{1c}-Senkungen von 0,65-0,7% nur eine "moderate Effektivität" zugestanden (...).</p>																																			
	<p>Die Aussage im TH bezieht sich explizit auf zugelassene Indikationen. Die beiden Studien für die ursprüngliche Zulassung von Rosenstock et al. und Charbonnel et al. ergaben die beiden angegebenen Werte. Da inzwischen auch die Kombination mit Sulfonylharnstoffen zugelassen ist, muss auch das Ergebnis einer Studie von Hermannsen et al. berücksichtigt werden. Die Übersicht zeigt die Ergebnisse der publizierten und/oder von der EMEA bewerteten Phase III Studien.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Publikation</th> <th>Dauer</th> <th>n Sitagl iptin Therapie</th> <th>HbA_{1c} Einschlusskriteri en</th> <th>HbA_{1c} Ausgan gswert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Charbonnel et al</td> <td>24 Wo</td> <td>453 Sitagliptin 100 mg additiv zu Metformin</td> <td>≥ 7% ≤ 10%</td> <td>7,96%</td> </tr> <tr> <td>Aschner et al.**</td> <td>24 Wo</td> <td>229 Sitagliptin 100 mg</td> <td>≥ 7% ≤ 10%</td> <td>8,01%</td> </tr> <tr> <td>Raz et al.**</td> <td>18 Wo</td> <td>229 Sitagliptin 100 mg</td> <td>≥ 7% ≤ 10%</td> <td>8,04%</td> </tr> <tr> <td>Rosenstock et al.</td> <td>24 Wo</td> <td>163 Sitagliptin 100 mg additiv zu Pioglitazon</td> <td>≥ 7% ≤ 10%</td> <td>8,05%</td> </tr> <tr> <td>Hermannsen et al.</td> <td>24 Wo</td> <td>222 Sitagliptin 100 mg additiv zu Glimepirid</td> <td>≥ 7,5% ≤ 10,5%</td> <td>8,34%</td> </tr> <tr> <td>Goldstein et al.**</td> <td>24 Wo</td> <td>175 Sitagliptin 100 mg</td> <td>≥ 7,5% ≤ 11%</td> <td>8,87%</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Differenz zu Glipizid, sonst immer Placebo ** Monotherapie, nicht zugelassene Indikation Angaben sind soweit möglich dem EPAR der EMEA entnommen</p> <p>In der Studie von Hermannsen et al. kam es zu einer mittleren HbA_{1c} Absenkung von -0,74 %. Der Effekt war in dem Stratum mit Glimepirid-</p>	Publikation	Dauer	n Sitagl iptin Therapie	HbA _{1c} Einschlusskriteri en	HbA _{1c} Ausgan gswert	Charbonnel et al	24 Wo	453 Sitagliptin 100 mg additiv zu Metformin	≥ 7% ≤ 10%	7,96%	Aschner et al.**	24 Wo	229 Sitagliptin 100 mg	≥ 7% ≤ 10%	8,01%	Raz et al.**	18 Wo	229 Sitagliptin 100 mg	≥ 7% ≤ 10%	8,04%	Rosenstock et al.	24 Wo	163 Sitagliptin 100 mg additiv zu Pioglitazon	≥ 7% ≤ 10%	8,05%	Hermannsen et al.	24 Wo	222 Sitagliptin 100 mg additiv zu Glimepirid	≥ 7,5% ≤ 10,5%	8,34%	Goldstein et al.**	24 Wo	175 Sitagliptin 100 mg	≥ 7,5% ≤ 11%	8,87%
Publikation	Dauer	n Sitagl iptin Therapie	HbA _{1c} Einschlusskriteri en	HbA _{1c} Ausgan gswert																																
Charbonnel et al	24 Wo	453 Sitagliptin 100 mg additiv zu Metformin	≥ 7% ≤ 10%	7,96%																																
Aschner et al.**	24 Wo	229 Sitagliptin 100 mg	≥ 7% ≤ 10%	8,01%																																
Raz et al.**	18 Wo	229 Sitagliptin 100 mg	≥ 7% ≤ 10%	8,04%																																
Rosenstock et al.	24 Wo	163 Sitagliptin 100 mg additiv zu Pioglitazon	≥ 7% ≤ 10%	8,05%																																
Hermannsen et al.	24 Wo	222 Sitagliptin 100 mg additiv zu Glimepirid	≥ 7,5% ≤ 10,5%	8,34%																																
Goldstein et al.**	24 Wo	175 Sitagliptin 100 mg	≥ 7,5% ≤ 11%	8,87%																																

Kombination (-0,57 %) geringer als in dem Stratum mit einer Glimepirid-Metformin-Kombination (-0,89 %).

Es ist üblich, zum Vergleich der blutzuckersenkenden Effekte der verschiedenen Wirkstoffklassen die in Studien erzielten mittleren HbA1c-Wert-Reduktionen anzugeben. Auch in dem von MSD vorgelegten Gutachten von Prof. Matthei wird so vorgegangen:

Tabelle 2: Charakteristika von OAD's*

	%HbA1c Reduktion	Progression %HbA1c/Jahr	Hypoglykämien	Effekt auf Gewicht	Nebenwirkungen
Metformin	~ 1,0 – 1,2	0,14	∅	↓ ↔	GI, Lactat
SH	~ 1,0 – 1,2	0,24	++	↑↑	Hypoglykämie
Acarbose	~ 0,2 – 0,8	?	∅	↔	GI
Glinide	~ 1,0 – 1,2	?	+	↑	Hypoglykämie
Rosiglitazon	~ 1,0	0,07	∅	↑↑↑	Ödeme ↑
Pioglitazon	~ 1,0	?	∅	↑↑↑	Herzinsuffizienz ↑
Gliptine	~ 0,7 – 0,8	?	∅	↑↑↑ ↔	Frakturen ↑ Frauen ↑ auf Placeta

* Es werden Mittelwerte der Bereiche der HbA1c-Reduktion angegeben, die prozentuale HbA1c-Reduktion ist abhängig vom Ausgangswert.

In dieser Tabelle ist für die Gliptine eine mittleren HbA1c-Wert-Reduktion von 0,7 bis 0,8 % angegeben. Der Unterschied erklärt sich durch Berücksichtigung der Monotherapiestudien. Eine ähnliche Übersicht ist der aktuellen Therapieleitlinie der Amerikanischen und Europäischen Diabetesgesellschaften (ADA / EASD) entnommen:

Table 1 Summary of glucose-lowering interventions as monotherapy

Interventions	Expected decrease in HbA _{1c} (%)	Advantages	Disadvantages
Step 1: initial			
Lifestyle to decrease weight and increase activity	1–2	Low cost, many benefits	Fails for most in first year
Metformin	1–2	Weight neutral, inexpensive	GI side effects, rare lactic acidosis
Step 2: additional therapy			
Insulin	1.5–3.5	No dose limit, inexpensive, improved lipid profile	Injections, monitoring, hypoglycaemia, weight gain
Sulfonylureas	1–2	Inexpensive	Weight gain, hypoglycaemia ^a
Thiazolidinediones (glitazones)	0.5–1.4	Improved lipid profile ^b	Fluid retention, twofold increase in risk of heart failure, potential increase MI ^c , potential increase in atherogenic lipid profile ^e , weight gain
Other drugs			
α-Glucosidase inhibitors	0.5–0.8	Weight neutral	Frequent GI side effects, three times/day dosing, expensive
Exenatide	0.5–1.0	Weight loss	Injections, frequent GI side effects, little experience
Glinides	1–1.5 ^d	Short duration	Three times/day dosing, expensive
Pramlintide	0.5–1.0	Weight loss	Injections, three times/day dosing, GI side effects, expensive, little experience
Sitagliptin	0.5–0.8	Weight neutral	Little experience, expensive

^a Severe hypoglycaemia is relatively infrequent with sulfonylurea therapy. The longer-acting agents [e.g. chlorpropamide and glibenclamide] are more likely to cause hypoglycaemia than glipizide, extended-release glipizide, glimepiride or gliclazide

^b Pioglitazone

^c Rosiglitazone

^d Repaglinide is more effective at lowering HbA_{1c} than nateglinide

GI, gastrointestinal

Hier werden noch unterschiedlichere mittlere HbA_{1c}-Wert Reduktionen für die verschiedenen Wirkstoffklassen angegeben (Metformin und Sulfonylharnstoffe

1 – 2 %, Glitazone 0,5 – 1,4 % und Sitagliptin 0,5 – 0,8 %). Da zum jetzigen Zeitpunkt in Studien mit Sitagliptin in zugelassenen Indikationen mittlere HbA_{1c}- Reduktionen von 0,65 – 0,74 % erreicht wurden, Sulfonylharnstoffe, Metformin und Glitazone dagegen Werte von 1 – 1,2 % bzw. von 1 – 2 % erzielten, erscheint die Bewertung „moderat“ angemessen. Eine Wertung im Sinne einer möglicherweise geringeren Effektivität ist beabsichtigt.

Die Einschätzung eines moderaten Effektes für Sitagliptin entspricht der Bewertung in der Literatur:

Amori Re, Lau J, Pittas AG, Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis, JAMA 2007 (2) 298, S.194-206: "...offers an alternative option to currently available hypoglycemic agents ...with modest efficacy and a favorable weight-change profile."

Die Metaanalyse der Sitagliptin-Studien versus Placebo ergibt eine HbA_{1c} Senkung von –0,74 % (–0,84 bis - 0,63), Evidenzgrad 1a.

Auch die FDA kommt in ihrem Medical Review zu einer entsprechenden Bewertung:

“While the drug has a fairly modest effect on HgbA1c lowering, it is additive to metformin or a PPAR agent and the drug does not appear to have significant adverse effects of concern, including weight gain. Overall, I find the efficacy and safety data compelling for approval without a specific Risk MAP being needed.

Ebenso Nathan et al (Nathan DM, Finding new treatments for Diabetes – How many, how fast...how good?, NEJM, 2007, 356: 437 - 440):

“Given that the main therapeutic effectiveness of the gliptins is mediated by their ability to increase levels of GLP, which is not a very effective glucoselowering agent, it is not surprising that these agents are relatively ineffective in lowering glycated hemoglobin levels.”

Beschluss

Die kritisierte Aussage wird um das Ergebnis der Studie von Hermannsen et al. erweitert und präzisiert:

In zugelassenen Indikationen ist eine moderate Effektivität von Sitagliptin ~~hinsichtlich einer Senkung des HbA1c-Wertes~~ belegt (mittlere absolute HbA1c Reduktion 0,65 % – 0,704% Prozentpunkte).

Ergänzung:

Im Januar 2008 wurde eine weitere Studie von Raz et al. publiziert. In diese vergleichsweise kleine Studie (n=190) wurden nur Diabetiker mit höheren HbA1c Ausgangswerten aufgenommen ($\geq 8 \% \leq 11 \%$). Diabetiker unter oralen Antidiabetika unterschiedlicher Regime, wurden auf eine Metformin Monotherapie umgestellt. Nach einer Run-In Phase von sechs Wochen mit einer stabilen Metformin Dosis erhielten sie randomisiert Sitagliptin oder Placebo. Diabetiker mit HbA1c-Werten $< 8 \%$ wurden von der Randomisation ausgeschlossen. Die Sitagliptin-

Gruppe hatte im Vergleich zur Placebo-Gruppe etwas höhere Ausgangswerte (9,3 % versus 9,1 %), einen höheren Anteil von Patienten mit HbA1c-Werten größer 10 % (21 % versus 14 %) sowie geringere Anteile von Patienten mit HbA1c-Werten kleiner 9 % (36 % versus 48 %). Nach 18 Wochen betrug die mittlere HbA1c-Wert Reduktion 1 % gegenüber Placebo.

Dauer	n	Therapie	HbA1c Einschlusskriterien	HbA1c Ausgangswert	HbA1c Absenkung
18 Wo	95	Sitagliptin 100 mg additiv zu Metformin	≥ 8% ≤11%	9,30%	1,
	92	Placebo		9,10%	0,

Raz et al, Current Med Research and Opinion, 2008, 24: 537–550

Das Studiendesign begünstigt insgesamt eine hohe HbA1c-Wert-Reduktion in der Sitagliptin-Gruppe gegenüber Placebo durch höhere HbA1c Werte in der Sitagliptin-Gruppe, eine ungleiche Verteilung der HbA1c-Werte in beiden Gruppen sowie durch Ausschluss von Patienten mit gering erhöhten HbA1c- Werten. Auffällig ist zudem die relativ kurze Stabilisierungsphase vor Randomisation. Nach der Guideline der EMEA zu Diabetesstudien sollten in Studien mit unterschiedlichen Vortherapien Auswaschphasen von zwei bis drei Monaten vor Randomisation liegen, um einen Einfluss auf den baseline HbA1c-Wert auszuschließen (European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. London: EMEA; 2002, CPMP/EWP/1080/00).

Schließlich ist der Anteil Diabetiker von 13,7 %, die den Zielwert von HbA1c < 7 % erreichen, niedrig im Vergleich zu anderen Studien mit Sitagliptin (Rosenstock et al.: 45,4 %, Charbonnel et al.: 47 %). Die HbA1c-Reduktion von 1 % entspricht demnach in dieser Studienpopulation mit eher hohem HbA1c-Ausgangswert klinisch überwiegend einem unzureichenden Therapieeffekt.

Die Studie ergibt hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit insgesamt keine neuen Erkenntnisse und wird deshalb für den Therapiehinweis nicht berücksichtigt.

Vergleichbare neuere Studien mit Glitazonen orientieren sich an den HbA1c-Zielwerten der Therapie und verwenden überwiegend HbA1c-

	<p>Werte von $\geq 7\% \leq 11\%$ oder $\geq 7,5\% \leq 11\%$ als Einschlusskriterien der Studienpopulation (z.B. Charbonnel et al., A long-term comparison of pioglitazone and gliclazide in patients with Type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, parallel-group comparison trial, Diabet Med. 2005 (4):399-405).</p>
MSD	<p>Angabe in Prozentpunkten:</p> <p>Sitagliptin wird mit dem Hinweis auf HbA1c-Senkungen von 0,65-0,7 % nur eine "moderate Effektivität" zugestanden und lediglich die absolute Senkung des HbA1c-Wertes genannt. Deshalb muss es richtig 'Prozentpunkte' statt 'Prozent' heißen.</p>
	<p>Die Angabe der mittleren HbA1c-Reduktion erfolgt in allen Leitlinien als absoluter Prozentwert. Die Angabe in Prozentpunkten ist wissenschaftlicher, könnte aber für den niedergelassenen Arzt möglicherweise ungewohnt sein.</p> <p>Beschluss:</p> <p>Die Änderung der Angabe in Prozentpunkten wird übernommen s.o.</p>
MSD	<p>Abhängigkeit der HbA1c-Reduktion vom HbA1c-Ausgangswert</p> <p>„Weiter berücksichtigt diese Bewertung der Effektivität als 'moderat' nicht die Abhängigkeit der HbA1c-Senkung von den durchschnittlichen Ausgangs- HbA1c-Werten, die in Phase III-Studien zu Sitagliptin zwischen 7,5 und 8 % lagen...“</p>
	<p>Zitiert wird u.a. eine Regressionsmetaanalyse von Bloomgarden et al., die nachweist, dass die HbA1c-Senkung in Studien auch vom Ausgangs-HbA1c-Wert abhängt. Das Bestimmtheitsmaß der Korrelation war mit $r^2 = 0,18$ signifikant und bedeutet dass ca. 18 % der Varianz der HbA1c-Werte durch diese Beziehung erklärt wird. Einbezogen waren 61 Studien zu Metformin, Sulfonylharnstoffen, Gliniden, Alphaglucoxidasehemmern und Glitazonen. Insofern ergeben sich aus dieser</p>

Auswertung keine Erkenntnisse zu DPP-4-Hemmern.

In einigen Sitagliptin Studien ist eine unterschiedlich hohe HbA1c-Reduktion für unterschiedliche HbA1c-Kategorien nachweisbar in anderen Studien hingegen nicht. So wird in der Publikation von Hermannsen et al. erwähnt, dass die Kombination mit Glimperid keine Abhängigkeit der HbA1c-Veränderung vom Ausgangs-HbA1c-Wert zeigte, in der Kombination mit Glimperid und Metformin hingegen eine solche Abhängigkeit sichtbar war: HbA1c-Wert < 8 % Veränderung -0,55 %, HbA1c-Wert > 8 % - 9 % Veränderung -0,97 %, HbA1c-Wert > 9 % Veränderung -1,34 % (es geht aus der Publikation nicht hervor, ob es sich bei diesen Werten um die Differenz zu Placebo handelt).

In der Studie von Rosenstock et al. werden HbA1c Kategorien von < 8,5 % und > 8,5 % unterschieden. Die Differenz zu Placebo war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (0,67 % versus 0,79 %).

Insgesamt kommt die FDA allerdings in ihrem Medical Review zusammenfassend auf Seite 198 zu dem Ergebnis, dass die HbA1c-Wert-Reduktion mit Sitagliptin bei höheren Ausgangswerten ausgeprägter war.

Damit ist jedoch nicht belegt, dass Sitagliptin genauso stark wirksam ist wie Metformin, Sulfonylharnstoffen und Glitazone. Ergebnisse aus Sitagliptin-Studien zeigen jedenfalls, dass es Unterschiede der HbA1c-Wert-Senkung bei gleichen Ausgangswerten gibt. Danach könnte der Effekt bei Sitagliptin geringer sein als bei Metformin und Sulfonylharnstoffen.

Die sechssarmige Studie von Goldstein et al. ergab bei gleichen mittleren Ausgangs HbA1c-Werten von 8,9 – 8,7% stärkere HbA1c-Wert Senkungen für die Monotherapiearme mit Metformin:

	HbA1c Ausgangswert	Differenz zu Placebo	95% Konfidenzintervall
Sitagliptin 100 mg	8,87%	-0,83%	(-1,06 bis -0,60)
Metformin 1000 mg	8,90%	-0,99%	(-1,22 bis -0,75)
Metformin 2000 mg	8,68%	-1,30%	(-1,53 bis -1,06)

Goldstein et al.

Da Sitagliptin nicht zur Monotherapie zugelassen ist, ist dieses Ergebnis für den Therapiehinweis nicht relevant. Es zeigt aber exemplarisch, dass unterschiedliche Substanzen bei gleichen Ausgangs HbA1c-Werten unterschiedliche Effekte haben können.

Der Stellungnehmer legt eine Grafik aus der Publikation von Nauck et

al. vor, die eine zunehmend stärkere HbA1c-Reduktion bei höheren HbA1c-Ausgangswerten zeigt. Im Text der Publikation wird dazu erläutert, dass es sich um die Per-Protokoll-Kohorte handelt. Die modifizierte Intention-to-treat Auswertung (APT = all patients treated, Patienten mit mindestens einem HbA1c Wert post baseline) bestätigt dies weniger deutlich und zeigt zusätzlich, dass die Senkung in der höchsten HbA1c- Kategorie unter Glipizid stärker ausgeprägt war als unter Sitagliptin (HbA1c-Wert > 9 %, HbA1c Reduktion für Sitagliptin 0,94 % und Glipizid 1,31 %). In der eigentlich relevanten Auswertung zeigte sich also eine stärkere Wirksamkeit von Glipizid gegenüber Sitagliptin in der Gruppe mit hohen Ausgangswerten.

Schließlich liegen die mittleren Ausgangs HbA1c-Werte der publizierten Phase-III- Studien für Sitagliptin in zugelassenen Indikationen zwischen 7,96 % – 8,87 % (s. Tabelle unten) und nicht bei 7,5 und 8 %. Sie liegen somit inzwischen in Bereichen, die durchaus vergleichbar sind mit Studien anderer oraler Antidiabetika.

Zusammengefasst liegt bei Sitagliptin wie bei anderen oralen Antidiabetika mit großer Wahrscheinlichkeit eine Abhängigkeit der HbA1c-Wert-Senkung vom Ausgangswert vor. Hieraus kann aber nicht geschlossen werden, dass Sitagliptin genauso effektiv ist wie andere orale Antidiabetika.

In zugelassenen Indikationen veröffentlichte Studien zeigen bei höheren mittleren HbA1c-Ausgangswerten bis 8,8 % max. Absenkungen bis zu 0,74 %. Dies ist nach der Tabelle im Gutachten von Prof. Matthaei und der Übersicht aus der Leitlinie der ADA-EASD 2007 ein vergleichsweise geringerer Effekt.

Publikation	Dauer	Therapie	HbA1c Einschlusskriterien	HbA1c Ausgangsw wert	HbA1c Absenk ung	Differenz zu Placebo
Charbonnel et al	24 Wo	Sitagliptin 100 mg additiv zu Metformin	≥ 7% ≤ 10%	7,96%	0,70%	0,65%
Aschner et al.**	24 Wo	Sitagliptin 100 mg	≥ 7% ≤ 10%	8,01%	0,62%	0,79%
Raz et al.**	18 Wo	Sitagliptin 100 mg	≥ 7% ≤ 10%	8,04%	0,46%	0,60%
Rosenstock et al.	24 Wo	Sitagliptin 100 mg additiv zu Pioglitazon	≥ 7% ≤ 10%	8,05%	0,88%	0,70%
Hermannsen et al.	24 Wo	Sitagliptin 100 mg additiv zu Glimepirid	≥ 7,5% ≤ 10,5%	8,34%	0,45%	0,74%
Goldstein et al.**	24 Wo	Sitagliptin 100 mg	≥ 7,5% ≤ 11%	8,87%	0,66%	0,83%

* Differenz zu Glipizid, sonst immer Placebo

** Monotherapie, nicht zugelassene Indikation

Angaben sind soweit möglich dem EPAR der EMEA entnommen

	<p>Beschluss:</p> <p>Keine Änderung</p>
<p>MSD, GA Prof. Müller- Wieland</p>	<p>Bewertung der Studie von Nauck et al.:</p> <p>„In einer Vergleichsstudie wurde die Nichtunterlegenheit gegenüber einem Sulfonylharnstoff nach Auffassung der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) nicht zweifelsfrei nachgewiesen.“</p> <p>[Therapiehinweis] Dem widerspricht die oben bereits erwähnte Studie von Nauck et al., die ohne jeden Zweifel die Nicht-Unterlegenheit von Sitagliptin gegenüber dem Sulfonylharnstoff Glipizid im primären Endpunkt nachgewiesen hat.“</p>
	<p>Es handelt sich um die Wiedergabe der Auffassung der EMA.</p> <p>Zitat EMA, scientific discussion EPAR Seite 18, beschreibt Studiendesign von P024V1, (entspricht Nauck et al.):</p> <p>“Up-titration of glipizide was performed over 18 weeks to a maximum dose of 20 mg. After 18 weeks no increase in glipizide dose was permitted, as a result of which the full potential of this drug may have been prevented.”</p> <p>Zitat EMA, scientific discussion EPAR Seite 38, zusammenfassende Schlussfolgerung zur Wirksamkeit:</p> <p>“In the active comparator study P024V1 (Sitagliptin+Metformin compared to Metformin+Glipizide) sitagliptin 100 mg per day was shown to have a significant and clinically relevant effect on glycaemic control. Sitagliptin was similar to glipizide in reducing HbA1c in this patient population with predominantly mild to moderate hyperglycaemia on monotherapy with metformin, <u>but non-inferior efficacy compared to sulfonylureas has not unequivocally been proven.</u> The latter conclusion</p>

was based on the restrictions regarding dose titration of glipizide possibly preventing assessment of the full potential of this drug. Furthermore, although not designed and powered to compare efficacy, in study P010, phase II dose finding study in monotherapy, glipizide performed statistically better than sitagliptin; and in study P020V1 numerically better than sitagliptin”

Die EMEA stellt folglich fest, dass Sitagliptin in der Studie von Nauck et al. zu einer vergleichbaren Senkung des HbA1c Wertes führte wie Glipizid. Dennoch sei die nicht unterlegene Effektivität nicht eindeutig bewiesen. Dies wird damit begründet, dass in der Glipizid Gruppe eine Dosiserhöhung nach der 18. Woche nicht mehr möglich war und damit das volle Potenzial dieses Wirkstoffes nicht ausgeschöpft werden konnte. Unterstützend führt die EMEA an, dass in zwei anderen Studien für die Zulassung, die allerdings nicht für einen Vergleich der Wirksamkeit gepowert waren, statistisch signifikante bzw. numerisch bessere Ergebnisse für Glipizid zu verzeichnen waren.

Weiterhin führt die EMEA aus, dass in beiden Behandlungsgruppen nach der 24. Woche ein Anstieg des HbA1c-Wertes zu beobachten war, der in der Glipizid-Gruppe stärker ausfiel.

” In P024V1, there was a rise in mean HbA1c in both treatment groups after Week 24. The rate of rise from nadir in the glipizide group was greater than the rate of rise in the sitagliptin group, such that by week 52 very similar reductions from baseline in the two treatment groups were seen.”

Dies spricht dafür, dass in der Glipizid-Gruppe einige Patienten von der Möglichkeit einer Dosiserhöhung von Glipizid hätten profitieren können.

Das Argument des Stellungnehmers, dass eine höhere Dosierung als 10 mg die Studienteilnehmer gefährdet hätte geht fehl, da nach der Originalpublikation eine Dosisreduktion von Glipizid bei Hypoglykämie bis zum Studienende möglich war.

Weiterhin beträgt nach der Originalpublikation die durchschnittliche

Glipiziddosis nach 52 Wochen 10,3 mg in der Per-Protokoll-Kohorte, jedoch erhalten 22 % der Probanden 20 mg und 10 % gar kein Glipizid, da eine Dosisreduktion bzw. ein Absetzen bis Studienende erlaubt war.

Schließlich wird vom Stellungnehmer ein Gutachten von Prof. Müller-Wieland zitiert, in dem es heißt:

- Die Dosis von 10 mg/Tag kommt einem „Schwellenwert“ gleich, dessen Überschreiten keinen wesentlichen zusätzlichen Effekt auf die Blutzuckersenkung bewirkt, bzw. wodurch die Insulinantwort sogar eher abgeschwächt wird.
- Eine Dosis von 10mg Glipizid ist äquivalent zu 10mg Glibenclamid, der laut Fachinformation (z.B. Glibenclamid Stada) maximalen Tagesdosis von Glibenclamid.

In dem GA wird eine Studie (Stenmann et al.) an 23 Patienten dargestellt, in der verschiedene Dosierungen von Glipizid geprüft wurden. Der GA schreibt zu dieser Studie: „die Senkung der mittleren Konzentration des Blutzuckers wurde zu 80 % bereits bei einer Dosierung von 10 mg/Tag [Glipizid] beobachtet.“ und „die Insulin-Antwort auf eine Testmahlzeit war bereits bei 10 mg/Tag maximal und bei einer Dosis von 40mg/Tag sogar signifikant geringer.“ Die Studie endet mit dem Fazit, das eine Erhöhung der Glipizid Dosis über 10 mg hinaus wenig oder keinen Nutzen habe.

Es wird eine zweite vergleichende Studie mit 18 Diabetikern angeführt (Kitabchi et al.), die ergeben habe „Vergleichbare Tagesdosen von Glipizid und Glibenclamid, i.e. 11mg bzw. 10 mg/Tag, führten zu einer ähnlichen Absenkung der Nüchtern glukosewerte im Plasma, des HbA1c-Wertes und des Anstiegs der ersten Phase der Insulinantwort auf einen intravenösen Glukose-Toleranztest.“

Sie schließt im Original mit dem Fazit, dass Glyburid (Synonym für Glibenclamid) und Glipizid effektiv seien bei vergleichbaren Dosierungen und weitere Studien notwendig seien, um die Äquipotenz beider Substanzen zu belegen.

In der abschließenden Bewertung von Prof. Müller-Wieland heißt es: Die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Glipizid haben pharmakokinetisch geringe aber klinisch nicht relevante Unterschiede und sind in ihrer Effektivität vergleichbar...Äquivalenzdosen sind: 10 mg Glibenclamid entspricht 10 mg Glipizid und 4 mg Glimepirid (2).“

Das Zitat (2), welches diese Aussage belegen soll, neben den oben bereits angegebenen Studien ist ein Review von DeFronzo 1999.

Table 2. Currently Available Sulfonylurea Drugs

Drug (Trade Name, Manufacturer)	Daily Dosage	Duration of Action
	<i>mg</i>	<i>h</i>
Second-generation sulfonylureas		
Glyburide (Micronase, Pharmacia & Upjohn; (DiaBeta, Hoechst Marion Roussel)	2.5–20	16–24
Glyburide (Glynase, Pharmacia & Upjohn)	1.5–12	12–24
Glipizide (Glucotrol, Pfizer)	5–40*	12–24
(Glucotrol XL, Pfizer)	5–20	24
Glimepiride (Amaryl, Hoechst Marion Roussel)	1–8	16–24
First-generation sulfonylureas		
Chlorpropamide (Diabenase, Pfizer)	100–500	60
Tolazamide	100–1000	12–24
Acetohexamide (Dymelor, Eli Lilly and Co.)	250–1500	12–18
Tolbutamide	500–2500	6–12

* The maximally effective dosage is 20 mg/d, even though the drug has been approved for use with dosages up to 40 mg/d.

Dort heißt es:

„Although short-term studies indicate that glipizide releases insulin more rapidly than glyburide does and that glyburide suppresses hepatic glucose production more than glipizide does, both sulfonylureas produce similar mean day-long glycemic profiles when used long term in patients with type 2 diabetes.” und

“Most (75 %) of the hypoglycemic action of the sulfonylurea is usually observed with a daily dose that represents half of the maximally effective dose: that is, 10 mg of glyburide or glipizide and 4 mg of glimepiride.”

Somit werden Glipizid und Glyburid (Glibenclamid) als vergleichbar effektiv eingeschätzt. Die maximal effektive Dosis von Glipizid liegt aber nicht bei 10 mg sondern bei 20 mg. In dem zitierten Review wird mehrfach auch an anderer Stelle erläutert, dass Glipizid zwar bis zu einer maximalen Dosis von 40 mg zugelassen sei, es aber nur bis zu einer max. Dosis von 20 mg effektiv sei (s.o. Tabelle aus DeFronzo RA, Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes Mellitus, Ann Intern Med, 1999, 131: 281-303).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es richtig ist, dass in den Fachinformationen von Glibenclamid Produkten eine max. Dosis

	<p>von 10,5 mg angegeben wird. Weiterhin ist es richtig, dass Glipizid Dosierungen von 20 mg als max. effektiv angesehen werden und häufig eine Steigerung der 10 mg Dosierung nur noch geringen zusätzlichen Nutzen hat. Hiermit kann aber nicht belegt werden, dass in der Glipizid Gruppe der Studie von Nauck et al. alle Studienteilnehmer nach der 18. Woche die individuell adäquate Glipizid Dosis erhielten. Bei einer <u>durchschnittlichen</u> Dosis von 10,3 mg Glipizid haben am Ende der Studie 22% 20 mg und 10% kein Glipizid erhalten. Im Abschnitt 5.1 der Fachinformation findet sich zusätzlich der Hinweis, dass ca. 40 % der Patienten während der Studie \leq 5 mg Glipizid benötigten. Es ist deshalb nicht ausgeschlossen, dass einige Patienten bis zur 18. Woche bei ihrer ursprünglichen Anfangsdosis von 5 mg verblieben sind. Bei Verschlechterung der Stoffwechsellage hätte ihre Dosis nach der 18. Woche nicht weiter gesteigert werden können.</p> <p>Weiterhin kann auch unter Berücksichtigung der angegebenen Literatur im Einzelfall eine Dosissteigerung von 10 mg auf 20 mg von Nutzen sein.</p> <p>Ein Studiendesign, bei dem nur auf eine max. Dosis von 10 mg Glipizid <u>bis zum Ende der Studie</u> hätte erhöht werden können, wäre eine mögliche Alternative gewesen, bei dem das Potenzial von Glipizid besser hätte ausgeschöpft werden können.</p> <p>Die Aussage im Therapiehinweis ist, auch unabhängig davon, dass sie sich auf eine Bewertung der EMEA bezieht und als solche auch gekennzeichnet ist, nachvollziehbar, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Stoffwechsellage sich in der Studie von Nauck et al. in der Glipizid-Gruppe nach der 24. Woche verschlechterte.</p> <p>Beschluss: Keine Änderung.</p> <p>Die vorgelegte Literatur belegt jedoch ausreichend, dass Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist, sodass eine Beschreibung der Studie von Nauck et al. im Abschnitt Wirksamkeit eingearbeitet wird.</p>
MSD	<p>Sitagliptin als gleichrangige Behandlungsalternative zu Glitazonen und Sulfonylharnstoffen, Zitate aus der Stellungnahme:</p> <p>„Richtig dargestellt ist, dass Sitagliptin und Glitazone in etwa gleich viel kosten. Unverständlich ist allerdings, dass nur die Anwendung von Sitagliptin, nicht aber die von Glitazonen auf Fälle beschränkt sein soll, in welchen wegen Kontraindikationen andere Optionen ausscheiden. Eine</p>

derartige Auflage für Sitagliptin hat zu entfallen.“

„Besonders erstaunlich ist, dass im Therapiehinweis auf Seite 8 das Risiko der Glitazone beschrieben wird (erhöhtes Frakturrisiko für Frauen, kardiovaskuläres Risiko), gemäß vorliegendem Therapiehinweis Sitagliptin aber nicht als Alternative für diese nachgewiesenermaßen unsichere Substanzgruppe in Frage kommt, obwohl der Preis der Glitazone sogar geringfügig höher ist als der von Sitagliptin.“

„Wie aus dem Gutachten von Prof. Matthaei zu ersehen, ist bis heute nicht ausgeschlossen, dass die häufig verwendete Kombination von Metformin mit Glibenclamid bezüglich der Mortalitätsdaten eher ungünstig ist. In diesem Zusammenhang stellen wir fest, dass die aktuellen Praxis-Leitlinien der DDG (siehe Abbildung) und auch der Arzneiverordnungs-Report auf negative kardiovaskuläre Auswirkungen bzw. diabetes-assoziierte Todesfälle der Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff hinweisen.“

„Für Sitagliptin ist entsprechend den heutigen Zulassungsstandards nachgewiesen, dass es zu keiner Verlängerung der QTc-Zeit kommt. Dieser Sicherheitsvorteil von Sitagliptin ist in der Bewertung insbesondere im Vergleich zur "kostengünstigeren Therapiealternative" Glibenclamid zu berücksichtigen.“

„Außerdem werden sowohl für die Glitazone als für auch die Kombination von Metformin mit einem Sulfonylharnstoff Sicherheitsbedenken diskutiert. Im Sinne einer verantwortungsvollen Behandlung der Patienten muss Sitagliptin im Therapiehinweis der gleiche Stellenwert eingeräumt werden, wie anderen verfügbaren oralen Antidiabetika.“

Der Stellungnehmer fordert, dass Sitagliptin als gleichrangige Alternative zu Sulfonylharnstoffen und Glitazonen darzustellen sei.

	<p>Zur Begründung führt er bezüglich der Sulfonylharnstoffe folgende Argumente an:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diskussion darum, dass die Kombination Glibenclamid und Sulfonylharnstoffen mit erhöhter Mortalität verbunden sein könnte, dazu Verweis auf ein GA von Prof. Matthai und der „Praxisleitlinie“ der DDG • Keine Verlängerung der QTc Zeit unter Sitagliptin im Gegensatz zu Glibenclamid <p>Zur Begründung führt er bezüglich der Glitazone an:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dass Glitazone nachweislich eine unsichere Substanzklasse seien
	<p>Wie bereits dargestellt sind Nutzen und Sicherheit der Glitazone und Sulfonylharnstoffe in der Langzeitanwendung bereits besser belegt und bestimmbarer als Nutzen und Sicherheit der Gliptine.</p> <p><u>Sulfonylharnstoffe</u></p> <p>Für die Sulfonylharnstoffe gilt es seit der UKPDS Studie als gesichert, dass sie zu einer Reduktion der diabetesbedingten mikrovaskulären Komplikationen führen. Die mikrovaskulären Komplikationen wurden unter Therapie mit Glibenclamid um 25% reduziert (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853).</p> <p>Die Diskussion um eine mögliche erhöhte kardiovaskuläre Mortalität unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoffen wurde ausgelöst durch eine Substudie der UKPDS Studie 1998. In dieser doppelblinden, randomisierten Studie über 10 Jahre an über 4000 Patienten wurde in einer Substudie an 537 Patienten der Effekt einer additiven Gabe von Metformin bei unzureichender Blutzuckereinstellung unter einer Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen geprüft. Es fand sich eine signifikante Erhöhung des Risikos für diabetesbedingte</p>

Todesfälle

Die Autoren selber haben ihr Ergebnis damals aufgrund methodischer Unzulänglichkeiten in Frage gestellt. In einer retrospektiven Auswertung aller Patienten dieser Studie mit einer Kombinationstherapie versus allen anderen Patienten incl. Insulin wurde dieses Ergebnis nicht bestätigt.

Beobachtungsstudien fanden in der Folgezeit widersprüchliche Ergebnisse (s. Tabelle), wobei die größte Kohortenstudie der Veterans Health Administration 2007 keine erhöhte Mortalität unter einer Kombinationstherapie versus einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie festgestellt hat.

Kohortenstudien	Jahr	Vergleich	Dauer	n Risiko
Mammucci et al.	2004	versus Diät	4 Jahre	927 1,7 - 2 fach erhöht
Fisman et al.	2001	versus Diät	7,7 Jahre	253 erhöht OR 1,53 (1,20)
Florkowski et al.	2001	versus Diät	10 Jahre	447 kein Unterschied
Johnson et al.	2002	SH vs Kombination	5 Jahre	12.272 reduziert OR 0,66 (0,53-0,84)
Gulliford et al.	2004	Met vs SH vs Kombination	6 Jahre	11.587 kein Unterschied
Olsson et al.	2000	SH vs Kombination	6 Jahre	910 erhöht OR 1,63 (1,27-2,08)
Eurich et al.	2005	SH vs Kombination	2,5 Jahre	1.833 reduziert OR 0,61 (0,47-0,80)
Evans et al.	2006	Met vs SH vs Kombination	5 Jahre	4.523 erhöhtes Risiko OR 1,43 (1,13-1,78)
Kahler et al.	2007	Met vs SH vs Kombination	3 Jahre	39.721 kein Unterschied

Eingang in Leitlinien hat diese Diskussion nur in Deutschland gefunden:

- Praxisleitlinie DDG 2006, Häring HU, Matthaei S. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hrsg. Scherbaum WA. Diabetologie 2007, 2 Suppl 2:173–177
- Bergert FW et al., Leitliniengruppe Hessen, Hausärztliche Leitlinie: Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, Version 3.06, 26. Juni 2007
- Häring HU, Joost HG, Laube H, Matthaei S, Meissner HP, Panten U, Schernthaner G. Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Hrsg. Scherbaum WA, Landgraf R. Diabetes und Stoffwechsel, Band 12, Suppl. 2, Kirchheim, Mainz, Mai 2003 [<http://www.deutsche-diabetesgesell->

- Diskussionsentwurf der Überarbeitung der Diabetes-Leitlinie DDG: Matthaer S et al., Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, Update der Evidenzbasierten Leitlinie der DDG (Diskussionsentwurf 24. September 2007)
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, AVP-Sonderheft Therapieempfehlungen, 1. Auflage, Oktober 2002

In den drei Leitlinien der DDG wird die Kombinationstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff) kommentiert mit dem Hinweis, dass für diese die umfangreichsten Erfahrungen vorlägen, neuere Studien aber Hinweise auf negative kardiovaskuläre Auswirkungen ergäben und dies bei Neueinstellungen berücksichtigt werden sollte. Die Leitliniengruppe Hessen empfiehlt die Kombinationstherapie nicht bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und die AKDAE erwähnt „Hinweise auf negative kardiovaskuläre Auswirkungen“ in einer Fußnote in einem Therapiealgorithmus, der Sulfonylharnstoffe nicht von der Kombination mit Metformin ausschließt. Alle anderen Leitlinien erwähnen ein solches Risiko nicht:

- CKS (2007) (PRODIGY Guidance). Clinical Knowledge Summaries Service, Diabetes Type 2 - blood glucose management, http://cks.library.nhs.uk/diabetes_glycaemic_control/view_whole_guidance, 11.1.2008
- MeReC (2004b) Type 2 diabetes (part 1): the management of blood glucose. Bulletin No. 1 2004/2005, http://www.npc.co.uk/MeReC_Bulletins/2004Volumes/Vol15no1.pdf, 11.1.2008
- National Institute for Clinical Excellence. Management of type 2 diabetes: management of blood glucose. Inherited Clinical Guideline G; September 2002
- International Diabetes Federation, Global Guideline for Type 2 Diabetes, Chapter 9: Glucose control: oral therapy, 2005
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), Management of Type 2 Diabetes, 2003, <http://www.nzgg.org.nz>, 11.1.2008
- British Medical Association Board of Science and Education, Diabetes mellitus an update for healthcare professionals, February 2004, ISBN: 0 7279 1856 7
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. (2006) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for

- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, *Diabetes Care*, 2008;31:173-5
- Cheng AYY, Fantus IG, Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus, *CMAJ* 2005;172(2):213-26
- American Association of Clinical Endocrinologists, *Diabetes Mellitus Guidelines*, *Endocr Pract.* 2007;13(Suppl 1):3 - 68

NICE, CKS, MeReC, IDF, NZGG benennen die Kombination mit Sulfonylharnstoffen bei unzureichendem Therapieerfolg unter einer Metformin-Monotherapie ausdrücklich als zu bevorzugende Option. Die kürzlich veröffentlichte Leitlinie der ADA / EASD 2007 stellen bei unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin die Kombinationen mit Insulin, Sulfonylharnstoffen und Glitazonen als vorrangige, prinzipiell gleichwertige Optionen dar.

Zusammengefasst wird die Kombinationstherapie von Metformin und Sulfonylharnstoffen in Leitlinien ganz überwiegend als eine der zu bevorzugenden Alternativen zu einer Metformin-Monotherapie genannt. Glibenclamid ist außerdem ausdrücklich für die Kombination mit Metformin zugelassen.

Die Hinweise auf ein mögliches erhöhtes Mortalitäts-Risiko werden in großen Kohortenstudien mehrheitlich nicht bestätigt. Langzeitdaten, die eine Einschätzung des Mortalitätsrisikos unter einer Therapie mit Sitagliptin in Kombination mit Metformin ermöglichen, liegen hingegen nicht vor.

Ein weiteres Argument, welches der Bevorzugung von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen dienen soll, ist der Nachweis einer Verlängerung der QTc Zeit im EKG unter Glibenclamid im Gegensatz zu

Sitagliptin. Zitiert wird eine Studie von Najeed et al., in der 15 Diabetiker unter einer Therapie mit Glibenclamid untersucht wurden. Eine weitere Studie von Ikeda 1994 kommt zu einem ähnlichen Ergebnis (Ikeda T, QT prolongation in type 2 diabetes mellitus treated with glibenclamide, 1994, Diabete Metab, 20:565-7).

Eine klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht belegt. Ergebnisse der UKPDS Studie und verschiedener systematischer Reviews (Literatur s. Therapiehinweis) ergeben in der Langzeitanwendung keine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität unter Glibenclamid Behandlung.

Für Sitagliptin wurde nachgewiesen, dass die Einnahme bei gesunden Probanden keine Verlängerung der QTc Zeit bewirkt (Food and Drug Administration (FDA): Medical review Januvia, www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/021995s000_MedR.pdf, 29.05.2007).

Jedoch ist im Gegensatz zu Glibenclamid bei Sitagliptin insgesamt völlig unklar, welche Effekte es bei Diabetikern hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität hat.

Zu den Vorteilen einer Sitagliptin Therapie gegenüber Sulfonylharnstoffen in Kurzzeitstudien (Gewichtsneutralität, Hypoglykämierisiko) wird an anderer Stelle dieser Auswertung Stellung genommen.

Glitazone

Für die Glitazone hat zumindest Pioglitazon in der ProActive Studie eine moderate aber signifikante Senkung des kombinierten sekundären Endpunktes aus Gesamtmortalität, nicht-tödlichem Herzinfarkt und Schlaganfall gezeigt. Der primäre Endpunkt ergab allerdings keine signifikante Risikoreduktion für die Kombination aus Gesamtmortalität, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Apoplex, Major-Amputation, akutes Koronarsyndrom, kardiale Revaskularisation, Revaskularisation von Beinarterien Studie (Dormandy JA et al., Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a

randomised controlled trial, 2005, Lancet 366:1279-1289).

Gerade die Glitazone sind ein gutes Beispiel dafür, dass relevante Sicherheitsbedenken erst nach Auswertung mehrjähriger Studien erkannt werden können. Die Glitazone sind seit 2000 in Europa zugelassen. Erst 2007 haben mehrere Metaanalysen für Rosiglitazon den Verdacht auf eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität nahe gelegt. Als gesichert gilt seit 2007 eine erhöhte Frakturrate bei Frauen unter Glitazonen. Das erhöhte Risiko für eine Herzinsuffizienz unter Glitazonen war zwar schon bei Zulassung bekannt, das Ausmaß konnte aber erst im Verlauf der längerfristigen Anwendung genauer bestimmt werden (zweifach erhöhtes Risiko, s. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, Diabetes Care, 2008;31:173-5).

Trotz dieser Erkenntnisse zu den Risiken der Glitazone werden in der Aktualisierung der Leitlinie der ADA / EASD vom November 2007 die Glitazone weiterhin als eine von drei vorrangigen Therapieoption neben Insulin und Sulfonylharnstoffen nach Versagen einer Metformin-Monotherapie genannt. Sitagliptin wird in diesem Therapiealgorithmus nicht berücksichtigt. Es wird lediglich tabellarisch bei Auflistung aller Antidiabetika genannt und als ein Antidiabetikum mit dem Vorteil einer Gewichtsneutralität und dem Nachteil geringer Erfahrungen und eines teuren Preises bezeichnet.

Für Metformin und Sulfonylharnstoffe sind Vorteile bezüglich relevanter klinischer Endpunkte (mikro- und makrovaskuläre Komplikationen) belegt. Die Sicherheitsrisiken dieser Wirkstoffklassen in der Langzeitanwendung sind besser bekannt als die der Gliptine. Primär sollten deshalb Metformin und Sulfonylharnstoffe eingesetzt werden. Für die Glitazone liegen Ergebnisse aus Langzeitstudien vor, die für eine Re-

duktion der kardiovaskulären Morbidität sprechen könnten. Sie sind nur bei Metformin Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation zugelassen. Sie kommen deshalb nachrangig nur bei Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation für Metformin und / oder Sulfonylharnstoffe oder unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Metformin und / oder Sulfonylharnstoffen in Betracht. Dabei sind die Risiken und Kontraindikationen wie z.B. Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörungen und das erhöhte Frakturrisiko bei Frauen zu beachten.

Für Rosiglitazon müssen zusätzliche aktuelle Warnungen und Kontraindikationen bei koronarer Herzerkrankung und peripherer arterieller Verschlusskrankung bedacht werden (EMEA Pressemitteilung, Doc. Ref. EMEA/42232/2008, 24.1.2008).

Sollten medizinische Gründe gegen den Einsatz von Glitazonen sprechen, kommt Sitagliptin als Alternative in Betracht.

Gliptine sollten vorläufig nur eingesetzt werden, wenn die kostengünstigeren und in Ihrer Wirksamkeit besser belegten Wirkstoffe Metformin, Sulfonylharnstoffe kontraindiziert sind, nicht toleriert werden oder nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führen und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.

Hinsichtlich der in etwa gleich teuren Glitazone muß eine sorgfältige Abwägung unter Berücksichtigung der für die Glitazone bekannten Sicherheitsrisiken erfolgen. Dies sollte im Therapiehinweise auch aufgrund der aktuellen Mitteilungen der EMEA vom 24.1.2008 differenzierter zum Ausdruck kommen.

Sollten die Gliptine sich auch in der Langzeitanwendung bewähren, so könnten sie aufgrund ihrer Gewichtsneutralität und ihres geringeren Hypoglykämierisikos eine Alternative zu den Sulfonylharnstoffen und insbesondere zu den Glitazonen sein. Zu dieser Bewertung kommt auch das East Lancashire Medicines Management Board für das englische Gesundheitssystem (East Lancashire Medicines Management Board, New Drug Recommendation Sitagliptin (Januvia®),

	<p>http://www.elmmb.nhs.uk/new-drugs (18.1.2008)).</p> <p>Beschluss:</p> <p>ergänzend sollte im Abschnitt wirtschaftliche Verordnungsweise folgender Satz aufgenommen werden:</p> <p><u>Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-line Therapie nicht in Frage kommen und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.</u></p>
<p>MSD, Schreiben Prof. Müller- Wieland, BPI</p>	<p>Verordnungsausschluss von Sitagliptin:</p> <p>„Seine Gabe ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können.“</p> <p>Damit schließt der G-BA die Verordnung von Sitagliptin praktisch aus.“</p> <p>„Zusammenfassend, es könnte zwar eine Empfehlung gegeben werden, aufgrund von höheren Therapiekosten möglichst alle anderen therapeutischen Möglichkeiten zunächst auszuschöpfen, aber eine „Kontraindikation“ ist ein rein medizinischer Begriff“. Die Formulierung dieses Begriffes ist nicht akzeptabel...“</p> <p>„Therapiehinweise sind nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinien „zu beachten“ und als Bestandteil der Bundesmantelverträge (vgl. § 92 Abs. 8 SGB V) für die an der ambulanten ärztlichen Versorgung teilnehmenden Vertragsärzte gem. § 95 Abs. 3 Satz 3 SGB V verbindlich. Auch wenn der vorliegende Beschlusentwurf nach seiner äußeren Einklei-</p>

	<p>dung als "Therapiehinweis" keinen förmlichen Versorgungsausschluss darstellt, kommt ihm durch seine über eine reine Empfehlung weit hinausgehende Formulierung faktisch eine weitreichende Ausschlusswirkung zu:..“</p>
	<p>Wie oben bereits detailliert begründet, sollte Sitagliptin aufgrund fehlender Langzeitdaten nachrangig zu Metformin, Sulfonylharnstoffen und Glitazonen angewendet werden. Sein Gebrauch sollte nur dann erfolgen, wenn diese Substanzen nicht eingesetzt werden können und Insulin noch nicht angezeigt ist.</p> <p>Als kostengünstigere Alternativen zu Sitagliptin sind Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin, als etwa gleich teure Alternative sind die Glitazone zu verstehen.</p> <p>Die Abwägung zwischen Sitagliptin und Glitazonen muss die erst in letzter Zeit bekannt gewordenen Risiken der Glitazone berücksichtigen.</p> <p>Der kritisierte Satz sollte dieses umfassen. Der Begriff Kontraindikation kann aber auch im Sinne der Fachinformationen verstanden werden und andere medizinische Gesichtspunkte ausschließen. Aus diesem Grund und vor dem Hintergrund weiterer aktueller Warnungen und Zulassungseinschränkungen der EMEA zu den Glitazonen wird eine differenziertere Ausführung befürwortet, die nicht als Verordnungsausschluss missdeutet werden kann.</p> <p>Beschluss:</p> <p>Angesichts fehlender Studien zum Langzeitnutzen und zur Sicherheit einer langfristigen Hemmung der Dipeptidyl-Peptidase-4 ist der Stellenwert von Sitagliptin in der Therapie des Diabetes mellitus unklar. Seine Gabe ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen, kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, <u>unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen.</u></p>

	<p><u>Metformin und Sulfonylharnstoffe sind bei belegtem Langzeitnutzen und günstigen Kosten orale Antidiabetika der ersten Wahl. Wenn Glitazone unter Berücksichtigung ihrer Risiken in der Second-line Therapie nicht in Frage kommen und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kann Sitagliptin eine Alternative sein.</u></p>
<p>MSD, Schreiben Prof. Müller- Wieland</p>	<p>Gewichtsneutralität als Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen:</p> <p>Die unter Sitagliptin nachgewiesene Gewichtsneutralität stellt einen bedeutenden patientenrelevanten Nutzen dar. Nach einjähriger Therapie lag der Gewichtsverlauf unter Sitagliptin bei -1,1 kg und unter Glipizid bei + 1,5 kg. Dieser Zusatznutzen ist in die Bewertung einzubeziehen.</p>
	<p>Die Studie von Nauck et al., aus der diese Ergebnisse stammen, wurde in dem Abschnitt Wirksamkeit nicht beschrieben, da der Vergleich von Sitagliptin mit einem in Deutschland nicht zugelassenem Sulfonylharnstoff - Glipizid - erfolgte. Sie wurde aber durch die Literatursuche identifiziert und extrahiert bzw. ausgewertet.</p> <p>In den beiden für die ursprünglich zugelassenen Indikationen relevanten Studien veränderte sich das Körpergewicht nicht.</p> <p>Auch bei Betrachtung aller weiteren publizierten Studien mit Sitagliptin ergibt sich mit Ausnahme der Studie von Nauck et al. kein relevanter Effekt auf das Körpergewicht.</p> <p>Eine Metaanalyse aller bis Mai 2007 publizierten Sitagliptin-Studien bestätigt dies (s.u. Tabelle in: Amori Re, Lau J, Pittas AG, Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis, JAMA 2007 (2) 298, S.194-206).</p>

Weight, kg			
All DPP4 inhibitors vs placebo ^{20-22,24,26,28-33,35,37}	13	0.48 (0.30 to 0.66)	0
Sitagliptin vs placebo ^{20-22,24,26}	5	0.52 (0.28 to 0.76)	4
Vildagliptin vs placebo ^{28-33,35,37}	8	0.42 (0.12 to 0.72)	0

Abbreviations: CI, confidence interval; DPP4, dipeptidyl peptidase 4; GLP-1, glucagonlike peptide 1; HbA_{1c}, hemoglobin A_{1c}.
SI conversion: To convert glucose to mmol/L, multiply by 0.0555.

^aControl is placebo injection or insulin.

^bHypoglycemic agents were glipizide, rosiglitazone, pioglitazone, or metformin.

200 JAMA, July 11, 2007—Vol 298, No. 2

Dementsprechend heißt es im TH:

„Ein signifikanter Effekt auf das Körpergewicht wurde nicht beobachtet.“

In diesem Zusammenhang könnte die Darstellung der Studie von Nauck et al. dahingehend missverstanden werden, dass Sitagliptin zu einer relevanten Gewichtsabnahme führt.

Der Effekt einer Gewichtszunahme unter Sulfonylharnstoffen ist bekannt. Ein aktueller systematischer Review findet unter Sulfonylharnstoffen versus Placebo eine mittlere Gewichtszunahme von 3,8 kg (95 % CI 3,6 – 4 kg) (Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S et al., Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults with Type 2 Diabetes. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ Publication No. 07-EHC010-EF, Juli 2007, www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm, 14.1.08).

Es ist unklar, ob die unter Sitagliptin in Kurzzeitstudien beobachtete Gewichtsneutralität in der Langzeitanwendung Bestand hat. Dieser mögliche Vorteil gegenüber Sulfonylharnstoffen muss gegen mögliche Gefahren in der Langzeitanwendung und einen noch nicht belegten Nutzen auf die diabetesbedingte Morbidität und Mortalität abgewogen werden. Dies ist jedoch noch nicht möglich. Deswegen beschränkt sich der G-BA auf eine Beschreibung dieses Effektes ohne ihn zu bewerten.

Die Zulassungserweiterung macht eine Ergänzung notwendig, da in Kombination mit Sulfonylharnstoffen in der Studie von Hermansen et

	<p>al. eine leichte Gewichtszunahme gegenüber Placebo beobachtet wurde (1,1 kg [0,5 – 1,7 kg]).</p> <p>Beschluss:</p> <p>Ein signifikanter Effekt auf das Körpergewicht <u>wurde in Kombination mit Metformin bzw. Glitazonen nicht beobachtet. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kam es zu einer signifikanten, moderaten Gewichtszunahme gegenüber Placebo (1,1 kg in 24 Wochen).</u></p> <p>Die Beschreibung der Studie von Nauck et al. wird in den Abschnitt Wirksamkeit eingearbeitet.</p>
MSD	<p>„Im Absatz Wirksamkeit entsteht der irreführende Eindruck, Sitagliptin sei in der Kombination mit Glitazonen nur mit Pioglitazon zugelassen. Dies ist nicht richtig. Die Zulassung bezieht sich auf alle verfügbaren Glitazone, also auch auf Rosiglitazon.“</p>
	<p>Der Satz im TH lautet:</p> <p><i>„Die in Europa zugelassenen Anwendungsgebiete als Zusatz zu einer Behandlung mit Metformin- oder Pioglitazon wurden in zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien über 24 Wochen geprüft (Charbonell et al., Rosenstock et al.).“</i></p> <p>Der Einwand ist berechtigt. Da inzwischen auch die Kombination mit Sulfonylharnstoffen zugelassen ist, sollte der Satz geändert werden.</p> <p>Beschluss:</p> <p>Die in Europa zugelassenen Anwendungsgebiete als Zusatz zu einer Behandlung mit Metformin- oder Pioglitazon wurden In zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien über 24 Wochen <u>wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination mit Metformin bzw. Pioglitazon geprüft (Charbonell et al., Rosenstock et al.).</u></p>
	<p>Verträglichkeit und Sicherheit</p>

MSD	<p>Häufigkeit von Nebenwirkungen:</p> <p>Die in diesem Abschnitt des Therapiehinweises gemachten Angaben erwecken den Eindruck, dass die genannten Nebenwirkungen unter Sitagliptin deutlich häufiger aufgetreten seien als in der Kontrollgruppe.</p> <p>Die exakten Angaben müssen wie folgt lauten¹²:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infektionen und parasitäre Erkrankungen (33.8% versus 29.9%), • Nasopharyngitis (6.6% vs 5.0%) • Infektionen der oberen Atemwege (7.7% vs 7.6%) • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (18.6% versus 16.4%) • Muskel- und Skelettbeschwerden (16.4% versus 14.3%) • Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (6.6% versus 5.6%) • Erkrankungen des Nervensystems (12.3% versus 11.5%) <p>Bei "Infektionen der oberen Atemwege" wird der Eindruck erweckt, dass 7,7% eine vergleichsweise hohe Nebenwirkungsrate darstellt. In der Vergleichsgruppe liegt dieser Wert aber bei 7,6%. Dieser wird aber nicht genannt.</p>
	<p>Im TH heißt es:</p> <p><i>„Zusammengefasst nach Organklassen und ungeachtet eines möglichen Zusammenhanges war die Behandlung mit Sitagliptin mit einem gehäufteren Auftreten von Infekten (33,8 % versus 29,9 %), insbesondere Nasopharyngitiden (6,6 %) und Infektionen der oberen Atemwege (7,7 %), gastrointestinalen Störungen (18,6 % versus 16,4 %), Muskel- und Skelettbeschwerden (16,4 % versus 14,3 %), Hauterkrankungen (6,6 % versus 5,6 %) und Störungen des zentralen Nervensystems (12,3 % versus 11,5 %) assoziiert. Zu letzteren zählte auch ein häufigeres Auftreten von Suiziden bzw. suizidalen Gedanken (4 von</i></p>

	<p><i>2786 Patienten versus 1 von 2355 Patienten).</i>“</p> <p>Es wird also explizit darauf hingewiesen wird, dass der Zusammenhang mit Sitagliptin unklar war.</p> <p>Es sollte betont werden, dass es sich bei den Infekten in der Sitagliptin-Gruppe insbesondere um Infektionen des oberen Respirationstraktes handelte. Deswegen wurden nach Nennung der Anteile von Infektionen insgesamt, die häufigsten Infektionen unter Sitagliptin angeführt ohne Nennung der Kontrollgruppe. Das Anliegen des Stellungnehmers kann aber nachvollzogen werden.</p> <p>Die Metaanalyse von Amori et al. hat ein etwas erhöhtes Risiko unter Sitagliptin für Nasopharyngitiden bestätigt (RR 1,38 (95 % CI 1,06 – 1,81)). Es wird deshalb vorgeschlagen nur noch Nasopharyngitiden aus der Gesamtgruppe der Infektionen herauszugreifen und die Prozentzahl der Sitagliptin-Gruppe zu ergänzen.</p> <p>Beschluss:</p> <p>Zusammengefasst nach Organklassen und ungeachtet eines möglichen Zusammenhanges war die Behandlung mit Sitagliptin mit einem gehäufteren Auftreten von Infekten (33,8 % versus 29,9 %), insbesondere darunter Nasopharyngitiden (6,6 % versus 5%) und Infektionen der oberen Atemwege (7,7 %), gastrointestinalen Störungen (18,6 % versus 16,4 %), Muskel- und Skelettbeschwerden (16,4 % versus 14,3 %), Hauterkrankungen (6,6 % versus 5,6 %) und Störungen des zentralen Nervensystems (12,3 % versus 11,5 %) assoziiert. Zu letzteren zählte auch ein häufigeres Auftreten von Suiziden bzw. suizidalen Gedanken (4 von 2786 Patienten versus 1 von 2355 Patienten).</p>
<p>MSD, Schreiben Prof. Müller- Wieland</p>	<p>Geringes Hypoglykämierisiko unter Sitagliptin als relevanter Nutzen gegenüber Sulfonylharnstoffen:</p> <p>„Der Therapiehinweis berücksichtigt nicht, dass die Anzahl von Hypoglykämien unter Sitagliptin auf Placeboniveau liegt, während es unter Glipizid zu signifikant häufigeren Hypoglykämien kam (12-fach häufige-</p>

	<p>re Episoden unter Glipizid versus Sitagliptin). Gerade dies stellt einen sehr bedeutenden patientenrelevanten und darüber hinaus auch gesellschaftlich relevanten Nutzen dar.“</p>															
	<p>Dieses Ergebnis stammt ebenfalls aus der Studie von Nauck et al., die im Abschnitt Wirksamkeit nicht beschrieben wurde, da der Vergleich von Sitagliptin mit einem in Deutschland nicht zugelassenem Sulfonylharnstoff - Glipizid - erfolgte. Sie wurde aber durch die Literatursuche identifiziert und extrahiert bzw. ausgewertet. In dieser Studie gaben 32 % der Patienten unter Glipizid Hypoglykämien an versus 4,9 % unter Sitagliptin. Die relevanteren schweren Hypoglykämien traten unter Glipizid in 1,2 % der Patienten versus 0,2 % unter Sitagliptin auf.</p> <p>Auch die Ausführungen im Gutachten von Prof. Müller-Wieland beziehen sich auf diese Studie:</p> <p>„Es zeigte sich ein klinisch bedeutender Unterschied in der Anzahl von Patienten, die eine Hypoglykämie berichteten. Bei gleicher Blutzuckerkontrolle waren 32 % der Patienten in der Glipizid-Gruppe und hingegen nur 5 % der Patienten in der Sitagliptin-Gruppe diesbezüglich betroffen. Die Zahl hypoglykämischer Episoden war in der Glipizid-Gruppe 13mal höher als in der Sitagliptin-Gruppe. Ein großer Teil, d. h. über 70 % dieser Episoden waren mit Blutzuckerwerten im Kapillarblut von < 70mg/dl assoziiert; dies entspricht in aller Regel Plasmaglukosespiegel < 60 mg/dl. Sieben Patienten in der Glipizid-Gruppe hatten eine Unterzuckerungs-Episode, die medizinische Hilfe beanspruchte, wohingegen dies nur bei einem Patienten in der Sitagliptin-Gruppe zu beobachten war.“</p> <p>Die Metaanalyse von Amori et al. bestätigt, dass unter Sitagliptin kein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien besteht:</p> <p>Table 3. Summary of Adverse Events in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Incretin-Based vs Non-Incretin-Based</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Adverse Event</th> <th rowspan="2">No. of Studies Contributing Data</th> <th rowspan="2">Risk Ratio (95% CI), Incretin vs Control</th> <th colspan="3">Incretin-Based Therapy</th> </tr> <tr> <th>Mean % (95% CI) Achieving Outcome</th> <th>No. of Participants With Data Analyzed</th> <th>Mean % (95% CI) Achieving Outcome</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Adverse Event	No. of Studies Contributing Data	Risk Ratio (95% CI), Incretin vs Control	Incretin-Based Therapy			Mean % (95% CI) Achieving Outcome	No. of Participants With Data Analyzed	Mean % (95% CI) Achieving Outcome						
Adverse Event	No. of Studies Contributing Data				Risk Ratio (95% CI), Incretin vs Control	Incretin-Based Therapy										
		Mean % (95% CI) Achieving Outcome	No. of Participants With Data Analyzed	Mean % (95% CI) Achieving Outcome												

Hypoglycemia All DPP4 inhibitors vs comparator ^{20-39a}	20	0.97 (0.50-1.86)	1.6 (0.7-3.2)	4072	1.4 (0.6-3.0)
Sitagliptin vs comparator ²⁰⁻²⁷	8	0.92 (0.30-2.87)	1.8 (0.9-3.3)	1978	1.5 (0.2-6.0)
Vildagliptin vs comparator ^{28-39a}	12	0.84 (0.60-1.19)	1.4 (0.4-4.8)	2094	1.2 (0.3-5.0)

Im TH wird angegeben, dass das Hypoglykämierisiko unter Sitagliptin auf Placeboniveau liegt.

Im Abschnitt wirtschaftliche Verordnungsweise heißt es:

„In den zugelassenen Kombinationen waren die Hypoglykämieraten unter Sitagliptin und Placebo vergleichbar.“

Im Abschnitt Wirksamkeit werden bei der Beschreibung der Studien die Hypoglykämieraten von 1,1 % und 1,3 % angegeben und dargestellt, dass diese Inzidenzen denen der jeweiligen Vergleichsgruppe entsprechen.

Somit wird das geringe Hypoglykämierisiko unter Sitagliptin im Therapiehinweis nicht in Frage gestellt und auch beschrieben. Dieses geringe Hypoglykämierisiko wird jedoch nicht weiter bewertet, da dieser Vorteil in Kurzzeitstudien gegen mögliche Gefahren in der Langzeitanwendung und einen noch nicht belegten Nutzen auf die diabetesbedingte Morbidität und Mortalität abgewogen werden muss. Eine solche Abwägung ist aber zurzeit noch nicht möglich.

Aufgrund der Zulassungsänderung muss jedoch eine Korrektur des Therapiehinweises erfolgen. In der Studie von Hermannsen et al., in der Sitagliptin versus Placebo additiv zu Glimepirid gegeben wurde, traten unter Sitagliptin mehr Hypoglykämien auf als unter Placebo (12,2 % versus 1,8 %).

Beschluss:

~~In den zugelassenen Kombinationen waren die Hypoglykämieraten unter Sitagliptin und Placebo vergleichbar.~~ Die Hypoglykämierate lag in Kombination mit Metformin oder Glitazonen auf Placeboniveau. In

	<p><u>als unter Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen (12,2 % versus 1,8 %).</u></p> <p>Sonst keine Änderung</p>
MSD	<p>Willkürliches Herausgreifen von seltenen unerwünschten Ereignissen:</p> <p>„Der G-BA greift willkürlich einzelne, aus dem Gesamtzusammenhang gerissene und deswegen umso dramatischer erscheinende, sehr seltene unerwünschte Ereignisse heraus ohne diese mit der gebotenen wissenschaftlichen Sorgfalt hinterfragt, oder den Hersteller um nähere Angaben dazu gebeten zu haben.... Analysen der gepoolten Phase II/III-Daten (Vergleich der Patienten, die Sitagliptin 100 mg erhielten mit denen, die kein Sitagliptin erhielten), die der EMEA im Rahmen des Zulassungsverfahrens von JANUVIA® übersandt wurden, weisen nicht auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Sitagliptin einerseits und Suizidversuchen bzw. Suiziden andererseits hin.</p> <p>.... Damit wurde insgesamt über drei Suizidfälle während des klinischen Entwicklungsprogramms berichtet (einer bei einem Patient, der Sitagliptin erhielt, und zwei bei Patienten, die kein Sitagliptin erhielten). Keiner dieser Fälle wurde auf die Behandlung mit der Studienmedikation zurückgeführt.“</p>
	<p>Im Therapiehinweis wird ein kausaler Zusammenhang zwischen suizidalem Verhalten und Sitagliptin nicht behauptet. Es heißt dort:</p> <p><i>„In Studien bis zu einem Jahr war die Verträglichkeit von Sitagliptin insgesamt gut. Eine gepoolte Auswertung aller Phase-II- und Phase-III-Studien ergab keine unterschiedlich hohen Abbruchraten in den Sitagliptin exponierten und nicht-exponierten Behandlungsgruppen. Es wurden unter Sitagliptin keine vermehrten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt. Zusammengefasst nach Organklassen und ungeachtet eines möglichen Zusam-</i></p>

menhanges war die Behandlung mit Sitagliptin mit einem gehäufteren Auftreten von (...) assoziiert. Zu letzteren zählte auch ein häufigeres Auftreten von Suiziden bzw. suizidalen Gedanken (4 von 2786 Patienten versus 1 von 2355 Patienten).“

Im EPAR der EMEA S.32 heißt es:

“Although psychiatric disorders occurred at similar frequencies, the higher incidence of suicide ideation/completed suicide in sitagliptin exposed vs. non-exposed individuals (4 vs. 1, respectively) was considered disturbing; as CNS effects of sitagliptin cannot be excluded, these events will be monitored post-marketing.”

Folglich wird suizidales Verhalten bzw. Depression von der EMEA als ein wichtiges potenzielles Sicherheitsproblem gewertet und weitere Analysen laufender Studien zu dieser Frage werden angefordert (s. Seite 36 im EPAR).

Wenn neuere an die EMEA übersandten postmarketing Auswertungen die Aussage der EMEA zu suizidalem Verhalten relativieren, so hätte der Hersteller Gelegenheit gehabt diese im Rahmen der Stellungnahme vorzulegen.

Im Medical Review der FDA S.112 heißt es zu dieser Frage:

	<p><u>Psychiatric events:</u> Sitagliptin binds to serotonin receptors with a K_i of 2-5 μM, but devoid of agonist activity; it is not known if sitagliptin reduces activation of 5HT₂ receptors by endogenous serotonin. The applicant has reported a higher incidence depression in patients receiving 100 mg sitagliptin vs. placebo (13 pts. vs. 0 pts, respectively) in the Long-Term Safety Population; a prior history of depression, ir or anxiety was established in only 5/13 patients.</p> <p>Auch die FDA erwähnt eine höhere Rate an Depressionen sowie insgesamt drei Selbstmordversuche und einen vollzogenen Selbstmord in den Sitagliptin exponierten Behandlungsgruppen, misst diesem Ergebnis aber offenbar geringere Bedeutung bei als die EMEA.</p> <p>Letztlich handelt es sich zwar um ein seltenes, aber schwerwiegendes, unerwünschtes Ereignis. Da psychiatrische Effekte dieser neuen Wirkstoffklasse nach Bewertung der FDA aufgrund des Wirkmechanismus nicht ausgeschlossen sind, scheint es nicht unberechtigt. diese Ereignisse darzustellen.</p> <p>Auch andere Therapiehinweise zu Sitagliptin zitieren obige Aussage der EMEA (East Lancashire Medicines Management Board, New Drug Recommendation</p> <p>Sitagliptin (Januvia®), http://www.elmmb.nhs.uk/new-drugs (18.1.2008)).</p> <p>Beschluss:</p> <p>Keine Änderung</p>
MSD	<p>Sitagliptin bei Niereninsuffizienz:</p> <p>Sitagliptin soll derzeit in der EU nicht bei schwerer bzw. mäßiger Niereninsuffizienz angewendet werden. Im Therapiehinweis wird bzgl. dieser Population ein Verhältnis von 5 versus 1 Todesfall unter Sitagliptin bzw. Glipizid genannt. Dabei wird aber nicht berücksichtigt, dass in die-</p>

	<p>ser Studie (P028) der Therapiearm mit Sitagliptin doppelt so viele Patienten enthielt, wie der Kontrollarm mit Glipizid.</p>
	<p>Im TH heißt es dazu:</p> <p><i>„Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml) sollten aufgrund begrenzter Erfahrungen nicht mit Sitagliptin behandelt werden. In einer kleinen, randomisierten Studie mit niereninsuffizienten Patienten erhielten 65 Patientn Sitagliptin sowie 26 Patienten zunächst Placebo und später Glipizid. Unter Sitagliptin verstarben während der Studie 5 Patienten, davon 4 aufgrund kardialer Ereignisse, während unter Glipizid nur 1 Patient verstarb. Aufgrund der kleinen Patientenzahl und einer ungleichen Verteilung kardialer Vorerkrankungen war eine adäquate Sicherheitsanalyse nicht möglich, dennoch misst die EMEA diesem Studienergebnis Bedeutung bei und hat diesbezüglich Pharmakovigilanz Aktivitäten angeordnet.“</i></p> <p>Im TH wird die Anzahl der Studienteilnehmer in beiden Therapiearmen genannt: 65 Patienten (Sitagliptin) und 26 Patienten (Placebo). Auf die ungleiche Verteilung der kardialen Vorerkrankungen in beiden Therapiearmen wird hingewiesen. Insofern trägt der Einwand des Stellungnehmers nicht. Auf Seite 38 der scientific discussion des EPAR äußert die EMEA Folgendes:</p> <p>„Although, study P028 was very small, precluding an appropriate safety assessment, this finding was of some concern. The data was considered in general too limited to confirm the safe use of sitagliptin in patients with moderate to severe renal insufficiency, therefore sitagliptin is not recommended in this patient population and this has been reflected as such in the SPC.“</p> <p>Auf Seite 36 der scientific discussion wird eine: Enhanced safety surveillance (übersetzt: erweiterte Sicherheitsüberwachung) angeordnet.</p>

	<p>Die Bedenken der EMEA werden folglich im Therapiehinweis korrekt wiedergegeben. Möglicherweise ließe sich der Begriff „Pharmakovigilanz Aktivitäten“ etwas genauer durch „erweiterte Sicherheitsüberwachung“ ersetzen.</p> <p>Beschluss: Dennoch misst die EMEA diesem Studienergebnis Bedeutung bei und hat diesbezüglich Pharmakovigilanz Aktivitäten <u>neben der Verordnungseinschränkung bei diesen Patienten eine erweiterte Sicherheitsüberwachung</u> angeordnet.</p>
	<p>Kosten</p>
MSD	<p>Aufbau des Kostenvergleiches:</p> <p>„Ein Vergleich der reinen Medikamentenkosten hat sich, sofern überhaupt sinnvoll, indikations- und leitliniengerecht zu reduzieren auf</p> <p>(A) eine metforminbasierte Therapie, welche um Sitagliptin, einen Sulfonylharnstoff, ein Glitazon oder Insulin erweitert wird, oder auf</p> <p>(B) eine glitazonbasierte Therapie, welche um Sitagliptin, einen Sulfonylharnstoff oder Insulin erweitert wird.</p> <p>Fehlerhaft ist allerdings, die Medikamentenkosten aus den Gruppen A und B zueinander in Beziehung zu setzen, da eine Glitazon-Basistherapie nur bei Metformin-Kontraindikationen oder -unverträglichkeit indiziert und daher keine freie Handlungsalternative, sondern ein medizinisches Erfordernis ist. Die Unterstellung "siebenfach" höherer Medikamentenkosten (Metformin/Sulfonylharnstoff vs. Glitazon/Sitagliptin) hat daher ersatzlos zu entfallen.“</p>

Im Kostenvergleich wird eine metforminbasierte einer sulfonylharnstoffbasierten Therapie bei Intoleranz oder Kontraindikation für Metformin gegenüber gestellt. Dieses Vorgehen entspricht dem Therapiealgorithmus in vielen Leitlinien. Übereinstimmend wird in allen Leitlinien Metformin bei übergewichtigen Diabetikern als Therapie der ersten Wahl empfohlen. Bei Metformin Intoleranz bzw. Kontraindikation werden Sulfonylharnstoffe in folgenden Leitlinien als Therapie der zweiten Wahl dargestellt:

- Praxisleitlinie DDG 2006, Häring HU, Matthaer S. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hrsg. Scherbaum WA. Diabetologie 2007; 2 Suppl 2: S173–S177
- CKS (2007) (PRODIGY Guidance). Clinical Knowledge Summaries Service, Diabetes Type 2 - blood glucose management, http://cks.library.nhs.uk/diabetes_glycaemic_control/view_whole_guidance, 11.1.2008
- MeReC (2004b) Type 2 diabetes (part 1): the management of blood glucose. Bulletin No. 1 2004/2005, http://www.npc.co.uk/MeReC_Bulletins/2004Volumes/Vol15no1.pdf, 11.1.2008
- National Institute for Clinical Excellence. Management of type 2 diabetes: management of blood glucose. Inherited Clinical Guideline G; September 2002
- Bergert FW et al., Leitliniengruppe Hessen, Hausärztliche Leitlinie: Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, Version 3.06, 26. Juni 2007, hier allerdings nur wenn keine KHK vorliegt, wenn eine KHK vorliegt, wird die Insulinierung empfohlen
- Häring HU, Joost HG, Laube H, Matthaer S, Meissner HP, Panten U, Schernthaner G. Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Hrsg. Scherbaum WA, Landgraf R. Diabetes und Stoffwechsel, Band 12, Suppl. 2, Kirchheim, Mainz, Mai 2003 [http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Leitlinie_Typ2_Diabetes.pdf]; 11.01.2008
- International Diabetes Federation, Global Guideline for Type 2 Diabetes, Chapter 9: Glucose control: oral therapy, 2005
- New Zealand Guidelines Group (NZGG), Management of Type 2 Diabetes, 2003, <http://www.nzgg.org.nz>, 11.1.2008
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, AVP-Sonderheft Therapieempfehlungen, 1. Auflage, Oktober 2002

In einigen Leitlinien werden Sulfonylharnstoffe und Glitazone als Alternativen der zweiten Wahl genannt:

- British Medical Association Board of Science and Education, Diabetes mellitus an update for healthcare professionals, February 2004, ISBN: 0 7279 1856 7
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. (2006) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 29(8), 1963-1972; in einer Ergänzung wurde Stellenwert der Glitazone etwas enger gefasst: Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, Diabetes Care, 2008;31:173-5

In anderen Leitlinien werden bei Metformin Unverträglichkeit oder Kontraindikation alle anderen oralen Antidiabetika ohne weitere Priorisierung angegeben:

- Cheng AYY, Fantus IG, Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus, CMAJ 2005;172(2):213-26
- American Association of Clinical Endocrinologists, Diabetes Mellitus Guidelines, Endocr Pract. 2007;13(Suppl 1) 2007
- Dies gilt ebenfalls für den Diskussionsentwurf der Überarbeitung der Diabetes-Leitlinie DDG: Matthaei S et al., Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, Update der Evidenzbasierten Leitlinie der DDG (Diskussionsentwurf 24. September 2007)

In keiner Leitlinie werden metforminbasierte Therapien den glitazonbasierten gegenübergestellt. Bei Metformin Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation stellen die Kombinationen von Sulfonylharnstoff / Glitazon, Sulfonylharnstoff / Insulin, Glitazon / Sitagliptin, Glitazon / Insulin und neu hinzugekommen infolge einer Zulassungserweiterung Sulfonyl-

harnstoff / Sitagliptin Alternativen dar.

Allerdings ist der Argumentation des Stellungnehmers zu folgen, dass bei Metformin Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation die Kombination Metformin / Glibenclamid nicht den Kosten der Kombination Glitazon / Sitagliptin gegenübergestellt werden kann. Dies ist im tabellarischen Kostenvergleich nicht geschehen, könnte im Text jedoch so verstanden werden.

Beschluss:

Aufgrund der Zulassungserweiterung Aufnahme der Kombination Sulfonylharnstoff / Sitagliptin in den Kostenvergleich und Präzisierung des Textes:

Gegenüber der preiswertesten Kombination oraler Antidiabetika (OAD) Metformin / Glibenclamid verteuert der Einsatz der Kombination ~~Sitagliptin / Glitazon~~ bzw. der Kombination Sitagliptin / Metformin die Therapie um das ~~ca. Sieben-~~ bzw. Vierfache. Die Kosten der Kombination Sitagliptin / Metformin entsprechen den Kosten der Kombination Glitazon / Metformin. Der Einsatz der kostenintensiven Kombination Sitagliptin / Glitazon ohne Vorliegen einer Metformin Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation ist weder mit der Zulassung der Glitazone noch mit Leitlinienempfehlungen vereinbar und darüber hinaus unwirtschaftlich.

Die durch die Zulassungserweiterung ermöglichte kostenintensive Dreifachkombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff ist in nur einer publizierten Studie untersucht.

MSD,
BVND

Insulindosis im Kostenvergleich:

„Die durchschnittliche Insulindosis liegt bei Diabetikern, welche gleichzeitig Metformin erhalten, bei 63,4 I. E. pro Tag (IMS, MediPlus 2007; Daten bei MSD), und nicht bei 40 I. E., wie im Entwurf angenommen.“

Die zitierten Daten werden nicht vorgelegt.

In Therapiehinweisen werden in der Regel für Kostenvergleiche die in der Fachinformation empfohlenen Tagesdosen verwendet. Bei Insulin sind die Dosierungen individuell anzupassen und sehr variabel. Eine empfohlene Tagesdosis wird dementsprechend in den Fachinformationen nicht angegeben. Aus diesem Grund wird in allen Therapiehinweisen die amtliche Standardtagesdosis für Insulin verwendet, entsprechend 40IE (Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen, Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland 2008, www.dimdi.de).

In Studien, in denen basales Insulin additiv zu oralen Antidiabetika gegeben wurde, schwankt die Insulindosis zwischen 20 – 70 IE (siehe tabellarische Übersicht unten)

Studie	Dauer	n	Therapie	Insulindosis	HbA1C- Verlauf
Yki-Järvinen 1999	12 Mo	19	Metformin plus NPH Insulin	38 ± 9	9,8 auf 7,2%
		22	Glyburide plus NPH Insulin	24 ± 3	9,8 auf 7,6%
		23	Glyburide plus Metformin plus NPH Insulin	20 ± 3	9,9% auf 7,5%
Yki-Järvinen 2000	12 Mo	214	OAD (Met und / oder SH) plus Glargine	23 ± 1	9,1% auf 8,2%
	12 Mo	208	OAD (Met und / oder SH) plus NPH Insulin	21 ± 1	8,9% auf 8,2%
Riddle 2003	24 Wo	389	OAD (70% Met plus SH) plus NPH Insulin	42 ± 1	8,6% auf 7%
		367	OAD (70% Met plus SH) plus Glargin Insulin	47 ± 1	8,6% auf 7%
Janka 2005	24 Wo	177	Glimepirid plus Metformin plus Glargine Insulin	28 ± 15	8,9% auf 7,2%
Raskin 2005	24 Wo	166	Metformin plus Insulin Glargine	51 ± 27	9,8 auf 7,4%
Yki-Järvinen 2006	9 Mo	110	Metformin plus NPH Insulin	68 ± 5	>8% auf 7,1%
			Metformin plus Glargin Insulin	70 ± 6	>8% auf 7,2%
Yki-Järvinen 2007	24 Wo	63	OAD (überwiegend Met plus SH) plus Glargine	62 ± 5	8,7% auf 6,9%
		58	OAD (überwiegend Met plus SH) plus Glargine	56 ± 5	8,8% auf 6,8%
Rosenstock 2006	24 Wo	105	Met plus SH plus Glargine	38 ± 26 IU	8,8% auf 7,2%

	<p>Entscheidend ist dabei auch in welcher Phase der Erkrankung die Zugabe von Insulin erfolgt. Die Kombination mit insulinotropen oralen Antidiabetika ist sinnvoll solange noch eine körpereigene Insulinreserve, welche stimuliert werden kann, vorliegt. Die Kombination mit Metformin kann dagegen auch bei Versagen der Insulineigenproduktion erfolgen, um eine Insulinresistenz günstig zu beeinflussen. So ergab eine Studie von Avile's-Santa et al., dass die Zugabe von Metformin bei übergewichtigen, bereits insulinpflichtigen Typ 2 Diabetikern den Insulinbedarf um 29 % senken kann (Avile's-Santa et al., Effects of Metformin in Patients with Poorly Controlled, Insulin-Treated Type 2 Diabetes Mellitus A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, Ann Int Med, 1999, 131: 182 – 188).</p> <p>Der Kostenvergleich verschiedener therapeutischer Regime mit und ohne Sitagliptin macht nur Sinn für eine Erkrankungsphase, in der noch keine absolute Insulinpflichtigkeit vorliegt d.h. Sitagliptin überhaupt eine Alternative sein kann. In dieser Situation ist noch von einer relevanten körpereigenen Insulinreserve auszugehen, sodass die im Kostenvergleich gewählte amtliche Standardtagesdosis von 40IE auch aus medizinischer Sicht nicht abwegig ist und im Einklang mit der veröffentlichten Literatur steht.</p> <p>Beschluss: Keine Änderung</p>
MSD	<p>Kosten für Blutzuckersteststreifen nicht angegeben:</p> <p>„Bei jeder insulinhaltigen Therapie sind ferner die ebenfalls arzneimittelbudgetwirksamen Kosten der Blutzuckerselbstkontrolle (mindestens 0,73€/Teststreifen) zu berücksichtigen.</p> <p>Die Einnahme des DPP-IV Inhibitors Sitagliptin führt zu keinen solchen</p>

	<p>Hypoglykämien und ist daher eindeutig nicht mit der Notwendigkeit häufigerer Blutzuckermessungen verbunden.</p> <p>Zusammenfassend muss der Therapiehinweis insoweit korrigiert werden, dass Sitagliptin zwar mehr kostet als ein Sulfonylharnstoff, aber im Vergleich zu einem Glitazon als arzneimittelbudgetneutral und im Vergleich zu einer Kombinationstherapie mit Insulin wegen notwendiger Blutzuckerselbstkontrollen als arzneimittelbudgeteinsparend gelten kann.“</p>
	<p>Auch für Sitagliptin sind in Kombination mit Sulfonylharnstoffen erhöhte Raten an Hypoglykämien beschrieben worden, sodass die Anwendung von Blutzuckerteststreifen auch unter Therapie mit Sitagliptin notwendig sein kann.</p> <p>Valide Daten zum Verbrauch von Blutzuckersteststreifen unter Therapie mit oralen Antidiabetika oder einer Kombination von oralen Antidiabetika mit Insulin fehlen. Es gibt keine Studien zur optimalen Frequenz einer Blutzuckerselbstkontrolle bei Typ 2 Diabetikern, die noch keine intensivierten Insulintherapieregime anwenden. Konkrete Festlegungen in evidenzbasierten Leitlinien existieren demzufolge nicht.</p> <p>KV-Empfehlungen über eine zulässige Gesamtmenge bezogen auf das Therapieregime sind divergierend und letztendlich nicht verbindlich im Einzelfall.</p> <p>Unabhängig von dem Therapieregime im Einzelfall ist eine Blutzuckerselbstkontrolle</p> <p>immer dann erforderlich, wenn Hypo- oder Hyperglykämien auf Grund von klinischen Symptomen vermutbar sind. Gerade weil diese Warnsymptome in Frühphasen sehr vage sind, - und im Zweifelsfall durch Messung schnell Klarheit geschaffen wird, - ergibt sich ein breites Anwendungsspektrum im individuellen Patientenselbstmanagement.</p> <p>Unstrittig ist die Blutzuckerselbstkontrolle dann, wenn die jeweilige Insulindosis dem</p>

Messergebnis angepasst wird.

Medikamente, die in Studien gezeigt haben, dass die Hypoglykämierate gering ist, haben potenziell die Chance, einen niedrigen Teststreifenverbrauch nach sich zu ziehen. Die tatsächliche Einsparung ist aber nicht konkret quantifizierbar.

Die Blutzuckerselbstkontrolle ist für einen Diabetiker ein Akt der Emanzipation von direkter ärztlicher unmittelbarer Einflussnahme auf den Patientenlifestyle und die Individualtherapie in konkreten Lebenssituationen. Sie kann auch edukative Funktion haben.

Eine normative Festsetzung jeweiliger Verbrauchsmengen bezogen auf den Diabetestyp und das Therapieregim durch den G-BA ist nicht möglich. Für ein solches Vorgehen fehlt jede Evidenz.

Unabhängig hiervon kann und soll der Kostenvergleich nicht alle bei der Behandlung des Diabetes mellitus anfallenden Kosten abbilden. Er stellt keine pharmakoökonomische Evaluation im Sinne einer Kosten-Minimierungs-Analyse oder gar einer Kosten-Nutzen-Analyse dar. Der Kostenvergleich soll dem behandelnden Arzt eine Übersicht der medikamentösen Kosten der am häufigsten eingesetzten Antidiabetika sowie deren Kombinationen im Sinne einer vergleichenden Marktübersicht ermöglichen.

Dies hindert den behandelnden Arzt nicht daran, sich im Einzelfall unter Berücksichtigung medizinischer Aspekte für eine bestimmte Therapie zu entscheiden. Er kann sich in der Gesamtschau aller ihm bekannten Gegebenheiten des Einzelfalls für eine seiner Einschätzung nach günstigere Therapie entscheiden, obwohl die medikamentösen Kosten für sich betrachtet teurer sind. Er wird dies aber möglicherweise im Rahmen einer Wirtschaftlichkeitsprüfung begründen müssen.

Beschluss:

Keine Änderung

MSD, BDD	„Nicht belegt und daher zu streichen ist die Aussage, eine Kombinationstherapie von Sitagliptin mit Metformin oder einem Glitazon führe zu einer "Verteuerung" der Behandlung des Diabetes mellitus.“
	<p>Der Einwand ist berechtigt. Der Terminus „Behandlung des Diabetes mellitus“ ist ungenau. Verglichen werden lediglich die medikamentösen Kosten der Behandlung.</p> <p>Beschluss:</p> <p>Die sich aus der Zulassung ergebenden Kombinationstherapien von Sitagliptin mit Metformin oder einem Glitazon führen zu einer Verteuerung der <u>medikamentösen</u> Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.</p>
Novo- Nordisk	<p>Aufnahme aller einsetzbaren Wirkstoffe in den Kostenvergleich:</p> <p>„Eine Aufstellung, die den Anspruch erhebt, die sich ergebenden Therapieoptionen abzubilden, muss vollständig über alle einsetzbaren Wirkstoffe bzw. die damit verknüpften Therapieschemata informieren. Neben der Preisinformation wäre zudem der Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen im Hinblick auf deren Effektivität erforderlich, um den behandelnden Ärzten einen Überblick über die Wirksamkeit in Verbindung mit dem Preis zu vermitteln. Hierbei sind bei komplexen Therapieschemata, wie der Basis-Bolus-Therapie mit 2 Insulinen, realistische Tagestherapiekosten anzugeben, da die formale Verwendung der jeweils vollen DDD für jedes der beiden eingesetzten Insuline zu unrealistisch hohen Dosierungen in Höhe der doppelten DDD für Insulin führen würde.“</p>
	Es wurde bereits erläutert, dass der Kostenvergleich keine pharmakoökonomische Evaluation im Sinne einer Kosten-Minimierungs-Analyse

oder einer Kosten-Nutzen-Analyse darstellt. Der Kostenvergleich soll dem behandelnden Arzt eine Übersicht der medikamentösen Kosten der am häufigsten eingesetzten Antidiabetika sowie deren Kombinationen im Sinne einer vergleichenden Marktübersicht ermöglichen. Er erhebt nicht den Anspruch alle Therapieoptionen abzubilden, sondern nur die häufigsten und im Zusammenhang mit dem Therapiehinweis relevanten.

Um seinen Zweck zu erfüllen, muss der Kostenvergleich übersichtlich bleiben.

Es geht in dem Therapiehinweis allein um die Erkrankungsphase des Diabetes mellitus 2, in der Sitagliptin aufgrund seines Zulassungsstatus eingesetzt werden könnte. Es handelt sich also um die Erkrankungsphase, in der orale Antidiabetika in Kombination mit basalem Insulin eine Alternative zur alleinigen Gabe oraler Antidiabetika sein könnten und nicht um die Erkrankungsphase, in der eine Insulinpflicht aufgrund eines weitgehenden Insulinmangels besteht. Sind komplexere, intensivierte Therapieschemata mit mehreren Insulinen erforderlich, stellt die alleinige Gabe oraler Antidiabetika in der Regel keine Alternative mehr dar. Der Kostenvergleich orientiert sich an dem Therapiealgorithmus der Europäischen und Amerikanischen Diabetesgesellschaften vom November 2007:

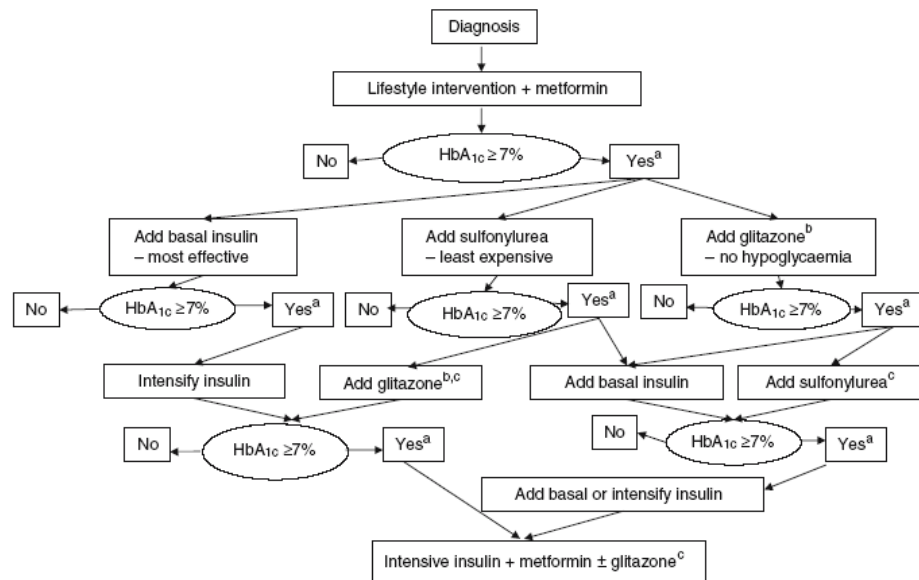


Fig. 1 Algorithm for the metabolic management of type 2 diabetes. Reinforce lifestyle intervention at every visit. ^aCheck HbA_{1c} every 3 months until HbA_{1c} is <7%, and then at least every 6 months. ^bAssociated with increased risk of fluid retention, congestive heart failure

and fractures. Rosiglitazone, but probably not pioglitazone, associated with an increased risk of myocardial infarction. ^cAlthough oral agents can be used, initiation and intensification of insulin preferred based on effectiveness and lower expense

Hier werden bei Versagen einer Metformin-Monotherapie als nächste therapeutische Möglichkeit drei Alternativen angeboten: die Kombination mit basalem Insulin, Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen. Die Gabe von Gliniden bzw. Alphaglukosidasehemmern wird im Algorithmus nicht als Option genannt und spielt in der Versorgungsrealität nur eine geringe Rolle.

Als einzige häufiger eingesetzte, weitere Möglichkeit käme die Aufnahme von basalem Analoginsulin in Frage (Insulin Detemir, Insulin Gargin). Dieses sollte aber aus wirtschaftlicher Sicht nur bei Versagen von humanem Insulin erfolgen.

Beschluss: Aufnahme der neu zugelassenen Kombinationsmöglichkeit mit Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid), sonst keine Änderung.

5. Literatur

1. Amori Re, Lau J, Pittas AG, Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis, *JAMA* 2007 (2) 298, S.194-206
2. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK et al., Effect of the Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor Sitagliptin as Monotherapie on Glycaemia Control in Patients with Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* 2006 (12) 29, S. 2632-37
3. Charbonnel B, Karasik A, Liu J et al., Sitagliptin Study 020 Group, Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone, *Diabetes Care* 2006 (12) 29, S. 2638-43.
4. European Medicines Agency (EMA), Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Januvia-H-C-722-00-00, published 21/03/07, www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/januvia/januvia.htm, download 29.05.2007
5. Food and Drug Administration (FDA): Medical review Januvia, www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/021995s000_MedR.pdf, download 29.05.2007
6. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Effect of Initial Combination Therapy with Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, and Metformin on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*. 2007 May 7; [Epub ahead of print]
7. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Sitagliptin Study 037 Group, Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin, *Diabetes Obes Metab*. 2007 (5) 9, S.733-45
8. Nauck MA, Meininger G, Sheng D et al., Sitagliptin Study 024 Group, Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial, *Diabetes Obes Metab*. 2007 (2) 9, S.194-205
9. Raz I, Hanefeld M, Xu I et al., Sitagliptin Study 023 Group, Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetologia* 2006 (11) 49, S.2564-72
10. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ et al., Sitagliptin Study 019 Group, Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, *Clin Ther*. 2006

11. European Medicines Agency (EMA): Press release EMA, statement on recent publication on cardiac safety of rosiglitazone (Avandia, Avandamet, Avaglim), Doc. Ref. EMA/230057/2007, published 23.4.2007
12. European Medicines Agency (EMA): Committee For Medicinal Products For Human Use, Post-Authorisation Summary of Positive Opinion for Januvia, EMA/CHMP/531209/2007, published 15. 11. 2007
13. European Medicines Agency (EMA): Committee For Medicinal Products For Human Use, Post-Authorisation Summary of Positive Opinion for Avandia, Doc. Ref. EMA/42712/2008, 24.1.2008
14. European Medicines Agency (EMA): Press Release, EMA recommends new warnings and contraindications for rosiglitazone, , Doc. Ref. EMA/42232/2008, 24.1.2008
15. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Pharmakovigilanz , Rote-Hand-Brief zu Actos®, Competact®, Tandemact®, veröffentlicht 28.3.2007 2007,
http://www.bfarm.de/clin_042/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBrief/2007/pioglitazon,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/pioglitazon.pdf
16. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Pharmakovigilanz , Rote-Hand-Brief zu Avandamet®, Avandia®, Avaglim®, veröffentlicht 2.3.2007 2007,
http://www.bfarm.de/clin_042/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBrief/2007/pioglitazon,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/pioglitazon.pdf
17. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, Diabetes Care, 2008;31:173-5
18. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853
19. Praxisleitlinie DDG 2006, Häring HU, Matthaei S. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Hrsg. Scherbaum WA. Diabetologie 2007; 2 Suppl 2: S173–S177
20. Bergert FW et al., Leitliniengruppe Hessen, Hausärztliche Leitlinie: Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, Version 3.06, 26. Juni 2007
21. Häring HU, Joost HG, Laube H, Matthaei S, Meissner HP, Panten U, Schernthaner G. Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.

- Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. Hrsg. Scherbaum WA, Landgraf R. Diabetes und Stoffwechsel, Band 12, Suppl. 2, Kirchheim, Mainz, Mai 2003 [http://www.deutsche-diabetesgesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/Leitlinie_Typ2_Diabetes.pdf]; 11.01.2008
22. Matthaei S et al., Antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, Update der Evidenzbasierten Leitlinie der DDG (Diskussionsentwurf 24. September 2007)
 23. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2, AVP-Sonderheft Therapieempfehlungen, 1. Auflage, Oktober 2002
 24. CKS (2007) (PRODIGY Guidance). Clinical Knowledge Summaries Service, Diabetes Type 2 - blood glucose management, http://cks.library.nhs.uk/diabetes_glycaemic_control/view_whole_guidance, 11.1.2008
 25. MeReC (2004b) Type 2 diabetes (part 1): the management of blood glucose. Bulletin No. 1 2004/2005, http://www.npc.co.uk/MeReC_Bulletins/2004Volumes/Vol15no1.pdf, 11.1.2008
 26. National Institute for Clinical Excellence. Management of type 2 diabetes: management of blood glucose. Inherited Clinical Guideline G; September 2002
 27. International Diabetes Federation, Global Guideline for Type 2 Diabetes, Chapter 9: Glucose control: oral therapy, 2005
 28. New Zealand Guidelines Group (NZGG), Management of Type 2 Diabetes, 2003, <http://www.nzgg.org.nz>, 11.1.2008
 29. British Medical Association Board of Science and Education, Diabetes mellitus an update for healthcare professionals, February 2004, ISBN: 0 7279 1856 7
 30. Cheng AYY, Fantus IG, Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus, CMAJ 2005;172(2):213-26
 31. American Association of Clinical Endocrinologists, Diabetes Mellitus Guidelines, Endocr Pract, 2007, 13(Suppl 1): 4 – 68
 32. Dormandy JA et al., Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial, 2005, Lancet 366:1279-1289
 33. Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S et al., Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults with Type 2 Diabetes. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ Publication No. 07-EHC010-EF, Juli 2007,

34. Eurich DT et al., Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review, *BMJ*, 2007;335:497-; originally published online 30 Aug 2007; *BMJ*, doi:10.1136/bmj.39314.620174.80
35. Kahler et al., Impact of oral antihyperglycemic therapy on all-cause mortality among patients with diabetes in the Veterans Health Administration, 2007, *Diabetes Care* 30:1689–1693
36. Chandler C, Chou R, Helfand M, Drug class review on oral hypoglycemics, 2005, Oregon Evidence-based Practice Center, Portland, Oregon 97201
37. Lago RM, Singh PP, Nesto RW, Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials, *Lancet*, 2007, 370:1129-36
38. Nissen S, Wolski K, Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes, *N Engl J Med* 2007;356:2457-71
39. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE, Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus, A Meta-analysis of Randomized Trials, *JAMA*. 2007;298:1180-1188
40. Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Kosiborod M, Foody JM, Setaro JF, Havranek EP, Krumholz HM, Insulin-sensitizing antihyperglycemic drugs and mortality after acute myocardial infarction: insights from the National Heart Care Project, *Diabetes Care*, 2005, 28:1680-9

Siegburg, den 10. April 2008

Gemeinsamer Bundesausschuss
Der Vorsitzende

Hess

6. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

6.1 Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstraße 148	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V.	Saarbrücker Straße 7	10405 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Deutsches Apothekenhau Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Uferstraße 4	51063 Köln
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

Die Stellungnahmeberechtigten wurden unter ihrer aktuellen Anschrift um Abgabe ihrer Stellungnahme gebeten.

6.2 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 1763, 53707 Siegburg

An die
Stellungnahmeberechtigten
gemäß § 92 Abs. 3a SGB V

gemäß § 91 Abs. 5 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg

Ihr Ansprechpartner:
Dr. Monika Schulte

Telefon:
02241 938843

Telefax:
02241 938836

E-Mail:
monika.schulte@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
MGS

Datum:
24. Oktober 2007

**Stellungnahmeverfahren zur Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AMR)
hier: Therapiehinweise nach Nr. 14 AMR zu „Sitagliptin“**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Oktober 2007 beschlossen, das Stellungnahmeverfahren zu den Therapiehinweisen nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie für den Wirkstoff

„Sitagliptin“

einzuleiten.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 92 Abs. 3a SGB V erhalten Sie bis zum

26. November 2007

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Sollten Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch wissenschaftliche Literatur ergänzen, ist diese im Volltext Ihrer Stellungnahme beizufügen und die Stellungnahme obligat durch standardisierte und vollständige Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisse zu ergänzen.

Wir möchten darauf hinweisen, dass nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, bei der Auswertung Ihrer Stellungnahme berücksichtigt werden kann.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
AEV-Arbeiter-Ersatzkassenverband e.V., Siegburg · AOK-Bundesverband, Bonn · BKK Bundesverband, Essen · Knappschaft, Bochum · Bundesverband der landwirtschaftlichen Krankenkassen, Kassel · Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · IKK-Bundesverband, Bergisch Gladbach · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln · Verband der Angestellten Krankenkassen e.V., Siegburg



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur richten Sie bitte in elektronischer Form (per E-Mail oder per CD-Rom) als Word-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Auf dem Seidenberg 3a
53721 Siegburg
therapiehinweise@g-ba.de**

Mit der Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich damit einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen wiedergegeben werden kann. Diese werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Dr. Monika Schutte
Referentin

Anlagen

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle, d.h. Zeitschrift oder Internetadresse oder Ort: Verlag, Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [*Institution/Firma*]

Beispiel	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Zeitschriften- artikel</i>	1	AU:	Bruno MJ
		TI:	Endoscopic ultrasonography
		SO:	Endoscopy; 35 (11); 920-932 /2003/
<i>Zeitschriften- artikel</i>	2	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis; 35 (6 Suppl 2); S1-140 /2000/
<i>Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Internet- dokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>HTA-Doku- ment</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC. 2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Stellungnahmeverfahren zum Thema Therapiehinweise

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Beschluss
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:
Therapiehinweis zu Sitagliptin

Vom 18. Oktober 2007

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 18. Oktober 2007 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 31. August 1993 (BAnz. S. 11 155), zuletzt geändert am [] (BAnz. [] []), beschlossen:

- I. Die Anlage 4 wird um den folgenden Therapiehinweis ergänzt:

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie / Anlage 4

Therapiehinweise nach Ziffer 14 AMR

Wirkstoff: Sitagliptin (z. B. Januvia®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz. jxxx, Nr. xxx vom tt.mm.jxxx, S. xx xxx

Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Sitagliptin ist ein orales Antidiabetikum, welches zur Wirkstoffklasse der Dipetidyl-Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitoren gehört.

Zur Monotherapie ist Sitagliptin in Europa nicht zugelassen. Die Zulassung umfasst ausschließlich die Kombinationstherapie mit Metformin oder einem Glitazon, sofern die Patienten für eine Therapie mit Glitazonen geeignet sind.

In zugelassenen Indikationen ist in Studien eine moderate Effektivität von Sitagliptin hinsichtlich einer Senkung des HbA1c-Wertes belegt (0,65 % – 0,7 %).

In einer Vergleichsstudie wurde die Nichtunterlegenheit gegenüber einem Sulfonylharnstoff nach Auffassung der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) nicht zweifelsfrei nachgewiesen.

Die sich aus der Zulassung ergebenden Kombinationstherapien von Sitagliptin mit Metformin oder einem Glitazon führen zu einer Verteuerung der Behandlung des Diabetes mellitus

Typ II. Gegenüber der preiswertesten Kombination oraler Antidiabetika (OAD) Metformin / Glibenclamid verteuert der Einsatz der Kombination Sitagliptin / Glitazon bzw. der Kombination Sitagliptin / Metformin die Therapie um das ca. Sieben- bzw. Vierfache. Die Kosten der

Kombination Sitagliptin / Metformin entsprechen den Kosten der Kombination Glitazon / Metformin.

In den zugelassenen Kombinationen waren die Hypoglykämieraten unter Sitagliptin und Placebo vergleichbar. Ein signifikanter Effekt auf das Körpergewicht wurde nicht beobachtet.

Angesichts fehlender Studien zum Langzeitnutzen und zur Sicherheit einer langfristigen Hemmung der Dipetidyl-Peptidase-4 ist der Stellenwert von Sitagliptin in der Therapie des Diabetes mellitus unklar. Seine Gabe ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können.

☒ Kosten

Wenn Metformin in ausreichend hoher Dosierung nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt, ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Kombinationen mit Metformin	Tagestherapie- kosten	Jahrestherapie- kosten
Metformin 2 x 1000 mg plus Glibenclamid 2 x 3,5 mg FB 0,32 € FB 0,23 €	0,55 €	201 €
Metformin 2 x 1000 mg plus Pioglitazon 30 mg / Rosiglitazon 8 mg FB 0,32 € 1,97 € / 1,98 €	2,29 € - 2,30 €	836 € - 840 €
Metformin 2 x 1000 mg plus Sitagliptin 100 FB 0,32 € 1,96 €	2,28 €	832 €
Metformin 2 x 1000 mg plus NPH Insulin 40IE ZAM FB 0,32 € FB 1,21 €	1,53 €	558 €

Sofern der primäre Einsatz von Metformin wegen Kontraindikationen nicht zulässig und eine Monotherapie mit Sulfonylharnstoffen oder Glitazonen nicht ausreichend ist, ergeben sich folgende Therapieoptionen:

Kombinationen bei Metformin Kontraindikation	Tagestherapie- kosten	Jahrestherapie- kosten
Glibenclamid 2 x 3,5 mg plus Pioglitazon 30 mg / Rosiglitazon 8 mg FB 0,23 € 1,97 € / 1,98 €	2,20 € - 2,21 €	803 € - 807 €
Glibenclamid 2 x 3,5 mg plus NPH Insulin 40IE ZAM FB 0,23 € FB 1,21 €	1,44 €	526 €
Pioglitazon 30 mg / plus Sitagliptin 100 Rosiglitazon 8 mg 1,97 € / 1,98 € 1,96 €	3,93 € - 3,94 €	1.434 € - 1.438 €
Pioglitazon 30 mg / plus NPH Insulin 40IE ZAM 1,98 € FB 1,21 €	3,19 €	1.164 €

Lauertaxe 1.8.2007, Berechnungsgrundlage N3 Packungen, Festbeträge ,wenn vorhanden, Preisvergleich wird nochmal aktualisiert

Indikation

Sitagliptin wurde im März 2007 von der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) zugelassen.

Das Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von Typ-II-Diabetikern zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken,
- in Kombination mit einem Glitazon bei Patienten, für die eine Anwendung eines Glitazon geeignet ist, wenn Diät und Bewegung inclusive einer Monotherapie mit einem Glitazon den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Sitagliptin ist nicht zugelassen zur Monotherapie sowie zur Kombinationstherapie mit Insulin oder anderen OAD wie Sulfonylharnstoffen, Alphaglucosidasehemmern oder Gliniden.

Sitagliptin wird einmal täglich in einer fixen Dosis von 100 mg eingenommen. Die Einnahme kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme erfolgen. Die Dosierung von Metformin oder des Glitazon sollte beibehalten werden.

Die Anwendung von Sitagliptin bei Patienten mit mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz und Patienten unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Für Patienten ab 75 Jahren stehen nur begrenzte Sicherheitsdaten zur Verfügung und Vorsicht ist geboten. Wegen fehlender Sicherheitsdaten sollten Schwangere und Stillende Sitagliptin nicht einnehmen.

Wirkungen

Sitagliptin ist ein Vertreter einer Wirkstoffklasse oraler Antidiabetika, welche die Aktivität des Enzymes Dipetidyl-Peptidase-4 (DPP-4) hemmen, den sogenannten DPP-4 Inhibitoren. Substrate der DPP-4 sind unter anderem die Inkretine.

Die Inkretine Glucagon-like-Peptid 1 (GLP-1) und Glucose-dependent insulinotropic Peptid (GIP) sind Teil eines endogenen Systems, welches an der physiologischen Regulierung der Glucosehomöostase beteiligt ist. Sie werden nahrungsabhängig freigesetzt und stimulieren die Synthese und

Ausschüttung von Insulin aus den Beta-Zellen des Pankreas. Zugleich wird die Glucagonproduktion in den Alpha-Zellen des Pankreas gebremst, wodurch es zu einer geringeren Abgabe von Glucose aus der Leber in die Blutbahn kommt. Die Glucagonausschüttung als Reaktion auf eine Hypoglykämie wird dagegen nicht beeinträchtigt.

Die Aktivität von GLP-1 und GIP wird durch das Enzym DPP-4 begrenzt, welches die Inkretine innerhalb weniger Minuten zu inaktiven Stoffwechselprodukten abbaut.

Indem Sitagliptin die DPP-4 selektiv hemmt, werden die Spiegel aktiver Inkretine erhöht. Dadurch kommt es glucoseabhängig zu einer Steigerung der Insulinfreisetzung und Senkung der Glucagonspiegel. Bei Typ-II-Diabetikern führen diese Veränderungen der Insulin- und Glucagonspiegel zu niedrigeren Nüchtern- und postprandialen Blutzuckerwerten und damit zu einer Reduzierung des HbA1c-Wertes.

Wirksamkeit

Für die Zulassung wurden von der EMEA vier Phase-II-Studien und fünf Phase-III-Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin bewertet. Insgesamt erhielten 3884 Patienten in diesen Studien Sitagliptin.

Die in Europa zugelassenen Anwendungsgebiete als Zusatz zu einer Behandlung mit Metformin- oder Pioglitazon wurden in zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien über 24 Wochen geprüft (Charbonell et al., Rosenstock et al.).

An diesen Studien konnten Typ-II-Diabetiker mit verschiedenen antidiabetischen Therapien teilnehmen, die noch kein oder irgendein orales Antidiabetikum oder eine duale Kombinationstherapie oraler Antidiabetika erhielten. Ausschlusskriterien waren ein Insulingebrauch innerhalb der letzten acht Wochen und eine Niereninsuffizienz. In einer Run-In Phase von bis zu 19 Wochen erfolgte eine Ein- oder Umstellung auf stabile Dosen von Metformin (mindestens 1500 mg täglich) bzw. Pioglitazon (30 oder 45 mg täglich). Gleichzeitig wurden Lebensstil-Interventionen intensiviert. Patienten, deren HbA1c-Wert nach Abschluss der Run-In Phase 7 % - 10 % betrug, wurden randomisiert entweder zusätzlich mit Sitagliptin oder

Placebo behandelt. Die Studienkollektive wiesen zu Beginn einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 8 % auf und waren adipös mit einem BMI von 31. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung des HbA1c-Wertes.

Unter der Kombination mit Metformin kam es zu einer signifikanten Senkung des HbA1c- Wertes gegenüber Placebo um 0,65 % und unter der Kombination mit Pioglitazon um 0,70 %. Der Anteil Patienten, welcher HbA1c-Werte unter 7% erreichte, betrug 47% bzw. 45,4%. Die Nüchtern-Blutzuckerwerte verbesserten sich um 1,4 bzw. 1,0 mmol/l.

Bei Erreichen vorab definierter Nüchtern-Blutzuckerwerte war die Gabe eines dritten oralen Antidiabetikum erlaubt. Dies traf auf 4,5% der Patienten unter Kombination mit Metformin und 6,9% der Patienten unter Kombination mit Pioglitazon zu.

Das Körpergewicht veränderte sich in beiden Studien nicht.

Die Hypoglykämieraten betrugen unter Sitagliptin in Kombination mit Pioglitazon 1,1% und in Kombination mit Metformin 1,3% und waren gegenüber Placebo nicht signifikant erhöht. In beiden Studien traten keine schweren Hypoglykämien auf.

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

In Studien bis zu einem Jahr war die Verträglichkeit von Sitagliptin insgesamt gut. Eine gepoolte Auswertung aller Phase-II- und Phase-III-Studien ergab keine unterschiedlich hohen Abbruchraten in den Sitagliptin-exponierten und nicht-exponierten Behandlungsgruppen. Es wurden unter Sitagliptin keine vermehrten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt. Zusammengefasst nach Organklassen und ungeachtet eines möglichen Zusammenhanges war die Behandlung mit Sitagliptin mit einem gehäufteren Auftreten von Infekten (33,8 % versus 29,9 %), insbesondere Nasopharyngitiden (6,6 %) und Infektionen der oberen Atemwege (7,7 %), gastrointestinalen Störungen (18,6 % versus 16,4 %), Muskel- und Skelettbeschwerden (16,4 % versus 14,3 %), Hauterkrankungen (6,6 % versus 5,6 %) und Störungen des zentralen Nervensystems 12,3 % versus 11,5 % assoziiert. Zu Letzteren zählte auch ein häufigeres Auftreten von Suiziden bzw. suizidalen Gedanken (4 von 2786 Patienten versus 1 von 2355 Patienten).

Da noch keine klinischen Erfahrungen mit einer längerfristigen Hemmung von DPP-4 bestehen, ist diesen unerwünschten Ereignissen besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden. DPP-4 ist ein ubiquitär in menschlichen Geweben vorkommendes plasmalösliches oder membranständiges Enzym. Es entspricht dem membranständigen Peptid CD26, welches auf aktivierten T-Lymphozyten gefunden wurde. In vitro sind neben den Inkretinen auch eine Vielzahl anderer Peptide Substrate der DPP-4 wie z.B. das Neuropeptid Substanz P oder das Chemokinin stromal cell-derived factor-1alpha (SDF-1 α). Die biologische Relevanz dieser Beobachtungen ist unklar. Das Auftreten bisher unbekannter, klinisch relevanter Effekte ist bei breiter klinischer Anwendung nicht ausgeschlossen.

In Kombination mit Metformin traten in placebokontrollierten Studien häufig Übelkeit auf (1,1 % versus 0,4 %), sowie gelegentlich Durchfall (0,6 % versus 0 %), abdominelle Schmerzen (0,9 % versus 0,4 %) und Schläfrigkeit (0,4 % versus 0 %).

Die Kombination mit Glitazonen war in placebokontrollierten Studien häufig mit Hypoglykämien (1,1 % versus 0 %), Flatulenz (1,1 % versus 0 %) und peripheren Ödemen (4 % versus 2,8 %) verknüpft. Mit Blick darauf, dass in Europa Glitazone bei Herzinsuffizienz oder einer Herzinsuffizienz in der Anamnese (NYHA I–IV) kontraindiziert sind, erfolgte die Zulassung dieser Kombinationstherapie explizit nur für Patienten, für die die Anwendung eines Glitazon geeignet ist. Angesichts des kürzlich nachgewiesenen erhöhten Frakturrisikos für Frauen unter Therapie mit Glitazonen sowie der aktuellen Diskussion um ein möglicherweise erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter Rosiglitazon ist die Indikation für diese Kombination streng zu stellen.

In der nicht zugelassenen Kombination mit einem Sulfonylharnstoff traten mehr Hypoglykämien auf als unter Sulfonylharnstoff Monotherapie (12 % versus 2 %).

Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml) sollten aufgrund begrenzter Erfahrungen nicht mit Sitagliptin behandelt werden. In einer kleinen, randomisierten Studie mit niereninsuffizienten Patienten erhielten 65 Sitagliptin sowie 26 zunächst Placebo und später Glipizid. Unter Sitagliptin verstarben während der Studie 5 Patienten, davon 4 aufgrund kardialer Ereignisse, während unter Glipizid nur 1 Patient verstarb. Aufgrund der kleinen Patientenzahl und einer ungleichen Verteilung kardialer

Vorerkrankungen war eine adäquate Sicherheitsanalyse nicht möglich, dennoch misst die EMA diesen Studienergebnissen Bedeutung bei und hat diesbezüglich Pharmakovigilanz-Aktivitäten angeordnet.

In den meisten klinischen Studien wurde ein geringer Anstieg der Leukozyten aufgrund einer Zunahme der neutrophilen Granulozyten beobachtet (ca. 200 Zellen/ μ l Unterschied zu Placebo), der klinisch als nicht relevant erachtet wurde.

II. Die Änderungen treten am Tage nach ihrer Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Siegburg, den 18. Oktober 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der
Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

Therapiehinweis zu Sitagliptin

vom 18. Oktober 2007

Inhaltsverzeichnis

1.	Rechtsgrundlagen	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
3.	Verfahrensablauf	2
4.	Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V	3
5.	Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises	4

1. Rechtsgrundlagen

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zum jeweiligen Apothekenabgabepreis und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können nach Absatz 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; die Sätze 3 und 4 sowie Absatz 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend.

2. Eckpunkte der Entscheidung

In der Sitzung des Unterausschusses am 24. Mai 2007 wurde die Erstellung des Therapiehinweises zu Sitagliptin vereinbart und ein Mitglied des Unterausschusses mit der Erstellung eines Entwurfs des Therapiehinweises beauftragt.

Der Entwurf des Therapiehinweises zu Sitagliptin wurde im Unterausschuss „Arzneimittel“ am 20. September 2007 abschließend beraten und der Entwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert.

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4:

- I. Die Anlage 4 nach Nr. 14 der Arzneimittel-Richtlinie wird um den Therapiehinweis zu Sitagliptin gemäß Anlage ergänzt.

3. Verfahrensablauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
38. Sitzung UA „Arzneimittel“	24. Mai 2007	Beauftragung zur Erstellung eines Entwurfs
42. Sitzung UA „Arzneimittel“	20. September 2007	Beratung und Konsentierung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens

Der UA „Arzneimittel“ empfiehlt dem G-BA die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4. Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgeschlagen.

4. Stellungnahmeberechtigte nach § 92 Abs. 3a SGB V

Firma	Strasse	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Robert-Koch-Platz 4	10115 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Postfach 10 03 36	70003 Stuttgart
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Am Hofgarten 5	53113 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e.V. (BAI)	Am Gaenslehen 4 – 6	83451 Piding
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH)	Ubierstraße 73	53173 Bonn
Deutscher Generikaverband e.V. Haus der Verbände	Littenstraße 10	10179 Berlin
Deutscher Apothekerverband e.V. (DAV)	Carl-Mannich-Straße 26	65760 Eschborn/Ts

Firma	Strasse	Ort
Gesellschaft für Phytotherapie e.V. Geschäftsstelle	Siebengebirgsallee 24	50939 Köln
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 21	10117 Berlin

5. Literatur zur Erstellung des Therapiehinweises

1. Amori Re, Lau J, Pittas AG, Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis, JAMA 2007 (2) 298, S.194-206
2. Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK et al., Effect of the Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor Sitagliptin as Monotherapie on Glycaemia Control in Patients with Type 2 Diabetes, Diabetes Care 2006 (12) 29, S. 2632-37
3. Charbonnel B, Karasik A, Liu J et al., Sitagliptin Study 020 Group, Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone, Diabetes Care 2006 (12) 29, S. 2638-43.
4. European Medicines Agency (EMA), Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP): Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR): Januvia-H-C-722-00-00, published 21/03/07, www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/januvia/januvia.htm, download 29.05.2007
5. Food and Drug Administration (FDA): Medical review Januvia, www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/021995s000_MedR.pdf, download 29.05.2007
6. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Effect of Initial Combination Therapy with Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, and Metformin on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes, Diabetes Care. 2007 May 7; [Epub ahead of print]
7. Hermansen K, Kipnes M, Luo E, Sitagliptin Study 037 Group, Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin, in patients with type 2 diabetes

- mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin, *Diabetes Obes Metab.* 2007 (5) 9, S.733-45
8. Nauck MA, Meininger G, Sheng D et al., Sitagliptin Study 024 Group, Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial, *Diabetes Obes Metab.* 2007 (2) 9, S.194-205
 9. Raz I, Hanefeld M, Xu I et al., Sitagliptin Study 023 Group, Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetologia* 2006 (11) 49, S.2564-72
 10. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ et al., Sitagliptin Study 019 Group, Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study, *Clin Ther.* 2006 (10) 28, S.1556-68
 11. European Medicines Agency (EMA): Press release EMA, statement on recent publication on cardiac safety of rosiglitazone (Avandia, Avandamet, Avaglim), Doc. Ref. EMA/230057/2007, published 23.4.2007
 12. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Pharmakovigilanz , Rote-Hand-Brief zu Actos®, Competact®, Tandemact®, veröffentlicht 28.3.2007 2007, http://www.bfarm.de/cIn_042/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2007/pioglitazon,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/pioglitazon.pdf
 13. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Pharmakovigilanz , Rote-Hand-Brief zu Avandamet®, Avandia®, Avaglim®, veröffentlicht 2.3.2007 2007, http://www.bfarm.de/cIn_042/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2007/pioglitazon,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/pioglitazon.pdf

Siegburg, den 18. Oktober 2007

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Hess