

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.06.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	9
1.1 Administrative Informationen.....	10
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	11
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	13
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	16
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	18
1.5.1 Medizinischer Nutzen.....	18
1.5.1.1 Kodierung A – Als Monotherapie.....	18
1.5.1.2 Kodierung B – Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin.....	22
1.5.1.3 Kodierung C – Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff.....	28
1.5.1.4 Kodierung D – Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin.....	29
1.5.1.5 Kodierung E – Zusätzlich zu Insulin mit oder ohne Metformin.....	30
1.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	34
1.5.2.1 Kodierung A – Als Monotherapie.....	34
1.5.2.2 Kodierung B – Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin.....	38
1.5.2.3 Kodierung C – Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff.....	43
1.5.2.4 Kodierung D – Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin.....	43
1.5.2.5 Kodierung E – Zusätzlich zu Insulin mit oder ohne Metformin.....	43
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	46
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	65
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	71
1.8.1 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	76
1.8.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	76
1.8.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	77

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.8.4	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
1.8.5	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 1.8	79

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	10
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	10
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	11
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff.....	19
Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin	23
Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) vs. Insulin (+/- Metformin).....	31
Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-12: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff	35
Tabelle 1-13: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin	38
Tabelle 1-14: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) vs. Insulin (+/- Metformin).....	44
Tabelle 1-15: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien	51
Tabelle 1-16: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien	56
Tabelle 1-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	62
Tabelle 1-18: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	63
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	65
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	66

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	67
Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	68
Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	69
Tabelle 1-24: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	77

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Risiko für das Auftreten von Hypoglykämie (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤ 70 mg/dl) – in Abhängigkeit vom zuletzt gemessenen HbA1c-Wert, Behandlung bzw. Alter – in der Zulassungsstudie P024 (Reproduziert aus Krobot et al., 2012).....	55

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (Angiotensin Converting Enzyme)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGIM	Deutsche Gesellschaft für innere Medizin
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
EKG	Elektrokardiogramm
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQoL-5 Dimensions (Patientenfragebogen zur Lebensqualität)
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	Glucose-dependent insulinotropic Polypeptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like-Peptide 1, Inkretinhormon
HbA1c	Hämoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MSD	MSD Sharp & Dohme GmbH
NNH	Number Needed to Harm
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OR	Odds Ratio
PPAR γ	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor Gamma
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
TECOS	Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin
UGDP	University Group Diabetes Program
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	MSD SHARP & DOHME GMBH
Anschrift:	Lindenplatz 1, D-85540 Haar

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Dr. Karl J. Krobot, MPH (USA)
Position:	Director Market Access Primary Care
Adresse:	Lindenplatz 1 85540 Haar
Telefon:	+49 89 4561-1193
Fax:	+49 89 4561-1276
E-Mail:	karl.krobot@msd.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme Ltd.
Anschrift:	Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sitagliptin (als Sitagliptinphosphat 1 H₂O)
Handelsname:	Januvia[®] 25 mg Filmtabletten Januvia[®] 50 mg Filmtabletten Januvia[®] 100 mg Filmtabletten Xelevia[®] 25 mg Filmtabletten Xelevia[®] 50 mg Filmtabletten Xelevia[®] 100 mg Filmtabletten
ATC-Code:	A10BH01 (Antidiabetika, Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4)-Inhibitoren)

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Wirkmechanismus

Sitagliptin gehört zu einer Substanzklasse oraler Antidiabetika, den sog. Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4-) Inhibitoren, welche erhöhte Blutzuckerspiegel bei Typ-2-Diabetikern senken, indem die Plasmakonzentrationen der aktiven Inkretinhormone erhöht werden. Inkretinhormone, wie das Glukagon-like-Peptide 1 (GLP-1) und das Glukose-dependent insulinotropic Polypeptide (GIP), werden vom Darm über den Tag hinweg in die Blutbahn freigesetzt. Ihre Spiegel steigen als Reaktion auf eine Mahlzeit an. Wenn die Blutglukosekonzentrationen normal oder erhöht sind, erhöhen GLP-1 und GIP die Insulinsynthese und -freisetzung aus den Beta-Zellen des Pankreas. Zusätzlich senkt GLP-1 die Glukagonfreisetzung aus den Alpha-Zellen des Pankreas. Verringerte Glukagonkonzentrationen führen zusammen mit erhöhten Insulinspiegeln zu einer verminderten hepatischen Glukoseproduktion. Dies führt zur Senkung der Blutglukosespiegel. Bei niedrigen Blutglukosespiegeln wird weder eine Stimulation der Insulinfreisetzung noch die Unterdrückung der Glukagonfreisetzung durch GLP-1 beobachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Aktivität von GLP-1 und GIP wird durch das Enzym DPP-4 begrenzt, welches die Inkretine rasch zu inaktiven Produkten abbaut. Sitagliptin verhindert den durch DPP-4 bedingten Abbau der Inkretine und erhöht dadurch die Plasmakonzentrationen der aktiven Formen von GLP-1 und GIP. Indem Sitagliptin die Spiegel aktiver Inkretine erhöht, steigert es die Insulinfreisetzung und senkt die Glukagonspiegel jeweils glukoseabhängig.

Sitagliptin besitzt daher kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Dies erklärt sich durch den beschriebenen Wirkmechanismus, welcher gewährleistet, dass eine Insulinausschüttung stets an die Anwesenheit von Glukose gebunden ist und daher nur als Antwort auf die Aufnahme von Glukose in die Betazellen erfolgt. Da somit direkt auf einen Anstieg der Blutzuckerkonzentrationen reagiert wird, besteht im Gegensatz zu anderen insulinotropen Therapien (z. B. mit Sulfonylharnstoffen) kein erhöhtes Hypoglykämierisiko.

In klinischen Studien zu Sitagliptin als Monotherapie und als Teil einer Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, von denen es nicht bekannt ist, dass sie zu Hypoglykämien führen (d. h. Metformin und/oder ein Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor Gamma [PPAR γ]-Agonist) war die Häufigkeit der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien daher ähnlich der unter Placebo.

Für Risikopatienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung bis zu einer Nierenerkrankung im Endstadium (Dialyse) stehen bei Sitagliptin geringere Wirkstärken zur Verfügung, deren Sicherheit und Wirksamkeit ausreichend belegt sind.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Als Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	29.07.2009	A
Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	21.03.2007	B
Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	19.12. 2007	C
Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma(PPAR γ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidin), wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR γ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.	21.03.2007	entfällt – siehe Protokoll der G-BA Beratung vom 20.08.2012 ^b
Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken.	19.12. 2007	D
Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem PPAR γ -Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Wirkstoffen den Blutzucker nicht ausreichend senken	02.06.2009	entfällt – siehe Protokoll der G-BA Beratung vom 20.08.2012 ^b
Zusätzlich zu Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.	09.11.2009	E

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012 (22. Oktober 2012).		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Als Monotherapie	Sulfonylharnstoff
B	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff
C	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Sulfonylharnstoff, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin
D	Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin	Humaninsulin plus Metformin bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam ist
E	Zusätzlich zu Insulin mit oder ohne Metformin	Humaninsulin plus Metformin bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

In einem Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2012-B-028, 2012-B-029) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 20.08.2012 wurden die zweckmäßigen Vergleichstherapien für Sitagliptin wie folgt festgelegt:

- Anwendungsgebiet A: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin konstatiert der G-BA, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar sei und die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen seien.

- Anwendungsgebiet B: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin konstatiert der G-BA, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar sei und die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen seien.

- Anwendungsgebiet C: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin
- Anwendungsgebiet D: Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
- Anwendungsgebiet E: Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Dulaglutid konstatiert der G-BA, dass aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann, jedoch für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden. Solche Studien wurden daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Das Anwendungsgebiet E umfasst Patienten, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken. Bei diesen Patienten ist eine Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie erforderlich. Als zweckmäßige Vergleichstherapie werden daher Therapien berücksichtigt, bei denen eine Intensivierung der Insulintherapie erfolgte.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

1.5.1 Medizinischer Nutzen

1.5.1.1 Kodierung A – Als Monotherapie

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die erneute Nutzenbewertung wurden Änderungen zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit vorgenommen und Informationen aus der MSD Stellungnahme, der Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Nutzenbewertung und des G-BA Beschlusses berücksichtigt. Im Vergleich zur Ersteinreichung bleibt unsere Gesamtaussage zur Feststellung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens basierend auf den Studien P010, P063, P073 und P251 unverändert, da keine weitere bewertungsrelevante Evidenz identifiziert wurde.

Die Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen von drei aktiv-kontrollierten, doppelblinden Zulassungsstudien (P010, P063 und P073) sowie einer aktiv-kontrollierten, doppelblinden Nachzulassungsstudie P251. Insgesamt wurden 1.273 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker über bis zu 106 Wochen beobachtet.

Es wurden Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion untersucht: Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 100 mg/Tag) wurden in der Studie P010 sowie im stratifiziert randomisierten Stratum 1 der Studie P251 untersucht. Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 50 mg/Tag) wurden das stratifiziert randomisierte Stratum 2 der Studie P251 sowie das stratifiziert randomisierte Stratum 1 der Studie P063 herangezogen. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Sitagliptin 25 mg/Tag) wurden im stratifiziert randomisierten Stratum 2 der Studie P063 und in der Studie P073 untersucht. In den drei Zulassungsstudien (P010, P063 und P073) wurde eine Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu einer Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Glipizid untersucht. In der Studie P251 wurde eine Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zu einer Monotherapie mit dem Sulfonylharnstoff Glimperid untersucht.

Die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden vergleichend pro Studie, pro Nierenfunktionsstatus (keine bzw. leichte, mäßige und schwere Nierenfunktionsstörung), übergreifend für Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung sowie übergreifend für alle Patienten beschrieben (Tabelle 1-8).

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten bzw. deren metaanalytische Zusammenfassung können Tabelle 1-8 entnommen werden.

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

Monotherapie	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a	
	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert	Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert	Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert
Mortalität										
P010	122	0 (0,0%)	123	2 (1,6%)	0,14 [0,01; 2,18]	0,158				
P251 Stratum 1	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)	—	—	0,14 [0,03; 0,60]	0,009	0,49 [0,23; 1,03]	0,058
P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	—	—	—	—	—	—
P063 Stratum 1	149	0 (0,0%)	154	5 (3,2%)	0,14 [0,02; 0,80]	0,027	—	—	—	—
P063 Stratum 2	61	4 (6,6%)	58	3 (5,2%)	0,75 [0,32; 1,76]	0,503	0,75 [0,32; 1,76]	0,503	—	—
P073	64	6 (9,4%)	65	10 (15,4%)	—	—	—	—	—	—
Morbidity										
P010	122	0 (0,0%)	123	3 (2,4%)	0,13 [0,01; 1,30]	0,083				
P251 Stratum 1	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)	—	—	0,52 [0,14; 1,94]	0,332	0,69 [0,29; 1,60]	0,384
P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	—	—	—	—	—	—
P063 Stratum 1	149	3 (2,0%)	154	3 (1,9%)	1,03 [0,21; 5,19]	0,967	—	—	—	—
P063 Stratum 2	61	4 (6,6%)	58	3 (5,2%)	0,83 [0,27; 2,54]	0,748	0,83 [0,27; 2,54]	0,748	—	—
P073	64	2 (3,1%)	65	4 (6,2%)	—	—	—	—	—	—
Veränderung des Körpergewichts										
P010	30	-0,6 (3,1)	22	1,3 (6,1)	-0,79 [-1,47; -0,11]	0,023				
P251 Stratum 1	191	-0,2 (3,2)	187	0,6 (2,9)	—	—	-1,08 [-1,61; -0,56]	<0,001	-1,29 [-1,85; -0,73]	<0,001
P251 Stratum 2	14	0,8 (2,2)	16	1,9 (2,2)	—	—	—	—	—	—
P063 Stratum 1	102	0,0 (3,0)	108	1,4 (3,3)	-1,51 [-2,33; -0,68]	<0,001	—	—	—	—
P063 Stratum 2	41	-1,6 (5,1)	40	0,8 (3,3)	—	—	—	—	—	—
P073	45	-0,3 (4,1)	41	1,1 (4,5)	-1,85 [-3,30; -0,39]	0,013	-1,85 [-3,30; -0,39]	0,013	—	—
Sonstige unerwünschte Ereignisse										
P010	122	104 (85,2%)	123	96 (78,0%)	1,08 [0,98; 1,19]	0,138				
P251 Stratum 1	222	111 (50,0%)	220	105 (47,7%)	—	—	1,05 [0,96; 1,14]	0,325	1,01 [0,93; 1,10]	0,771
P251 Stratum 2	19	7 (36,8%)	16	10 (62,5%)	—	—	—	—	—	—
P063 Stratum 1	149	111 (74,5%)	154	113 (73,4%)	0,86 [0,53; 1,42]	0,561	—	—	—	—
P063 Stratum 2	61	37 (60,7%)	58	43 (74,1%)	—	—	—	—	—	—
P073	64	54 (84,4%)	65	54 (83,1%)	0,93 [0,75; 1,16]	0,529	0,93 [0,75; 1,16]	0,529	—	—
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse										
P010	122	12 (9,8%)	123	19 (15,4%)	0,70 [0,37; 1,31]	0,267				
P251 Stratum 1	222	6 (2,7%)	220	6 (2,7%)	—	—	0,93 [0,60; 1,42]	0,729	0,90 [0,64; 1,26]	0,522
P251 Stratum 2	19	1 (5,3%)	16	0 (0,0%)	—	—	—	—	—	—
P063 Stratum 1	149	27 (18,1%)	154	25 (16,2%)	1,19 [0,66; 2,14]	0,570	—	—	—	—
P063 Stratum 2	61	12 (19,7%)	58	13 (22,4%)	—	—	—	—	—	—
P073	64	23 (35,9%)	65	26 (40,0%)	0,85 [0,49; 1,47]	0,550	0,85 [0,49; 1,47]	0,550	—	—
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis										
P010	122	5 (4,1%)	123	13 (10,6%)	0,47 [0,21; 1,05]	0,065				
P251 Stratum 1	222	3 (1,4%)	220	4 (1,8%)	—	—	0,61 [0,33; 1,11]	0,103	0,69 [0,43; 1,10]	0,122
P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	—	—	—	—	—	—
P063 Stratum 1	149	9 (6,0%)	154	11 (7,1%)	0,84 [0,34; 2,07]	0,700	—	—	—	—
P063 Stratum 2	61	7 (11,5%)	58	7 (12,1%)	—	—	—	—	—	—
P073	64	7 (10,9%)	65	9 (13,8%)	0,85 [0,40; 1,81]	0,665	0,85 [0,40; 1,81]	0,665	—	—

(Forstsetzung)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (Fortsetzung)

Monotherapie		Sitagliptin		Sulfonylharnstoff		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a	
Tage mit Ereignissen unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf											
		Tage insgesamt	Tage mit Ereignis	Tage insgesamt	Tage mit Ereignis	Harzard Ratio [95%-KI]	p-Wert	Harzard Ratio [95%-KI]	p-Wert	Harzard Ratio [95%-KI]	p-Wert
Symptomatische Hypoglykämien											
	P010	54397	1	47537	79						
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	P251 Stratum 1	43388	1	41931	17	0,02 [0,01; 0,09]	<0,001	0,07 [0,03; 0,17]	<0,001	0,08 [0,04; 0,15]	<0,001
	P251 Stratum 2	3286	0	3582	11	0,20 [0,07; 0,57]	0,003				
	P063 Stratum 1	50332	17	53511	55						
	P063 Stratum 2	20608	3	19350	20	0,22 [0,06; 0,75]	0,015				
	P073	21079	7	20623	16						
	P010	54397	0	47537	9	-	-	0,15 [0,05; 0,47]	0,001		
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	P251 Stratum 1	43388	0	41931	1			0,26 [0,05; 1,29]	0,099	0,26 [0,05; 1,29]	0,099
	P251 Stratum 2	3286	0	3582	0	0,27 [0,08; 0,88]	0,030				
	P063 Stratum 1	50332	4	53511	16						
	P063 Stratum 2	20608	1	19350	7	0,26 [0,05; 1,29]	0,099				
	P073	21079	5	20623	7						
Schwere hypoglykämische Ereignisse ^d	P010	54397	0	47537	6	0,08 [0,01; 0,95]	0,045	0,29 [0,07; 1,31]	0,108	0,09 [0,02; 0,44]	0,003
	P251 Stratum 1	43388	1	41931	4						
	P251 Stratum 2	3286	0	3582	0	0,94 [0,11; 8,16]	0,958				
	P063 Stratum 1	50332	3	53511	9						
	P063 Stratum 2	20608	0	19350	7						
Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse ^e	P010	54397	0	47537	0	-	-	1,10 [0,22; 5,56]	0,906	0,29 [0,05; 1,66]	0,165
	P251 Stratum 1	43388	0	41931	0						
	P251 Stratum 2	3286	0	3582	0	1,26 [0,27; 6,88]	0,712				
	P063 Stratum 1	50332	3	53511	3						
	P063 Stratum 2	20608	0	19350	3						
	P073	21079	0	20623	5						
Patienten mit Ereignissen											
		Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95%-KI]	p-Wert
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl											
	P010	122	1 (0,8%)	123	26 (21,1%)	0,14 [0,07; 0,29]	<0,001	0,22 [0,14; 0,36]	<0,001	0,25 [0,17; 0,38]	<0,001
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	P251 Stratum 1	222	1 (0,5%)	220	8 (3,6%)						
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	3 (18,8%)	0,35 [0,17; 0,70]	0,003				
	P063 Stratum 1	149	9 (6,0%)	154	23 (14,9%)						
	P063 Stratum 2	61	3 (4,9%)	58	11 (19,0%)	0,37 [0,16; 0,84]	0,020				
	P073	64	4 (6,3%)	65	7 (10,8%)						
	P010	122	0 (0,0%)	123	7 (5,7%)	0,13 [0,03; 0,53]	0,004	0,25 [0,11; 0,55]	<0,001		
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	P251 Stratum 1	222	0 (0,0%)	220	1 (0,5%)			0,32 [0,10; 0,96]	0,040	0,32 [0,10; 0,96]	0,040
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	0,34 [0,13; 0,90]	0,030				
	P063 Stratum 1	149	4 (2,7%)	154	13 (8,4%)						
	P063 Stratum 2	61	1 (1,6%)	58	6 (10,3%)	0,32 [0,10; 0,96]	0,040				
	P073	64	2 (3,1%)	65	4 (6,2%)						
Schwere hypoglykämische Ereignisse ^d	P010	122	0 (0,0%)	123	3 (2,4%)	0,24 [0,05; 1,05]	0,060	0,47 [0,16; 1,39]	0,173	0,29 [0,12; 0,68]	0,004
	P251 Stratum 1	222	1 (0,5%)	220	3 (1,4%)						
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	1,03 [0,21; 5,19]	0,967				
	P063 Stratum 1	149	3 (2,0%)	154	3 (1,9%)	0,13 [0,03; 0,52]	0,004				
	P063 Stratum 2	61	0 (0,0%)	58	3 (5,2%)						
Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse ^e	P010	122	0 (0,0%)	123	0 (0,0%)	-	-	1,03 [0,21; 5,19]	0,967	0,37 [0,12; 1,15]	0,080
	P251 Stratum 1	222	0 (0,0%)	220	0 (0,0%)						
	P251 Stratum 2	19	0 (0,0%)	16	0 (0,0%)	1,03 [0,21; 5,19]	0,967				
	P063 Stratum 1	149	3 (2,0%)	154	3 (1,9%)	0,13 [0,03; 0,65]	0,010				
	P063 Stratum 2	61	0 (0,0%)	58	2 (3,4%)						
	P073	64	0 (0,0%)	65	4 (6,2%)						

a: Nierenstatusspezifische Darstellung. Die Patienten erhielten in den Studien P010 (eGFR ≥ 60 ml/min) und P251/Stratum 1 (eGFR ≥ 50 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 100 mg/Tag, in den Studien P063/Stratum 1 (eGFR 30-49 ml/min) und P251/Stratum 2 (eGFR 35-49 ml/min) gemäß Zulassung Sitagliptin 50 mg/Tag, sowie in den Studien P063/Stratum 2 (eGFR < 30 ml/min) und P073 (Dialysepflicht) gemäß Zulassung Sitagliptin 25 mg/Tag.

b: Nierenstatusübergreifende Auswertung

c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % in mindestens einer Zelle.

d: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.

e: Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.

Studiendauer: P010: 106 Wochen; P251: 30 Wochen; P063: 54 Wochen; P073: 54 Wochen

KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl aller Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignissen; kg: Kilogramm; eGFR = Glomeruläre Filtrationsrate

Gesamtmortalität

Unabhängig vom Nierenfunktionsstatus ist über bis zu zwei Jahre bezüglich inzidenter Todesfälle ein numerischer Vorteil von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoff sichtbar. Bei Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt (0 vs. 7 Ereignisse; Peto-Odds Ratio = 0,14; 95 %-KI: [0,03; 0,60]; $p = 0,009$) zugunsten von Sitagliptin. Die metaanalytische Zusammenfassung aller Einzelstudienresultate bestätigt den Trend einer geringeren Gesamtmortalität unter Sitagliptin (10 vs. 20 Ereignisse; Peto-Odds Ratio = 0,49; 95 %-KI: [0,23; 1,03]; $p = 0,058$).

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

In der zweijährigen Studie P010 bei Patienten mit keiner oder leichter Nierenfunktionsstörung treten numerisch weniger Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff auf. Dieser Unterschied ist bei den kürzeren Studien P251, P063 und P073 nicht erkennbar. Die Meta-Analysen der Studien mit Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung sowie aller Einzelstudien ergeben für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin.

Hypoglykämien

Unabhängig vom Nierenfunktionsstatus treten unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff deutlich weniger bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl) auf; bei schweren und schwerwiegenden Hypoglykämien zeigt sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Sitagliptin.

Die Meta-Analysen der Studien mit Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung sowie aller Einzelstudien für die bestätigten symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl) zeigen statistisch signifikante Vorteile für den Behandlungsarm mit Sitagliptin sowohl im Anteil an Patienten mit Ereignissen ($p < 0,001$) als auch in den Tagen mit Ereignissen ($p < 0,001$). Für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien zeigt die Meta-Analyse über alle Studien hinweg einen statistisch signifikanten Vorteil für Sitagliptin beim Anteil an Patienten mit Ereignissen ($p = 0,004$). Bei den Schwerwiegenden Hypoglykämien konnte anhand der Meta-Analysen kein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin gezeigt werden.

Veränderung des Körpergewichts

In den adipösen bzw. präadipösen Studienpopulationen P010 (BMI = 31 kg/m^2), P251 (BMI = 30 kg/m^2), P063 (BMI = 27 kg/m^2) und P073 (BMI = 27 kg/m^2) zeigte sich eine geringere Körpergewichtszunahme unter Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff. Bei Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt (Mittelwertdifferenz in Kilogramm -1,08; 95 %-KI [-1,61; -0,56]; $p < 0,001$) zugunsten von Sitagliptin. Die metaanalytische Zusammenfassung aller Einzelstudienresultate bestätigt dieses Ergebnis (Mittelwertdifferenz in Kilogramm -1,29; 95 %-KI [-1,85; -0,73]; $p < 0,001$).

Unerwünschte Ereignisse

In keiner der Studien fanden sich statistisch signifikante bzw. klinisch relevante Unterschiede hinsichtlich der Endpunkte Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis oder Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse. Die Meta-Analysen der Studien mit Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung sowie aller Einzelstudien bestätigen dieses Ergebnis.

1.5.1.2 Kodierung B – Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die erneute Nutzenbewertung wurden Änderungen zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit vorgenommen und Informationen aus der MSD Stellungnahme, der IQWiG Nutzenbewertung und des G-BA Beschlusses berücksichtigt. Zusätzlich zu den Studien P024 und P803 wurde eine neue bewertungsrelevante Studie (HARMONY 3) sowie die kardiovaskuläre Sicherheitsstudie TECOS (Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin) identifiziert. Im Vergleich zur Ersteinreichung wird unsere Gesamtaussage zur Feststellung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens weiter gestärkt.

Insgesamt wurden in den drei bewertungsrelevanten Studien 2.837 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als Hämoglobin A1c [HbA1c]) unter einer Metformin-Monotherapie (≥ 1.500 mg/Tag) eingeschlossen. Die randomisierte Behandlungsphase dauerte in der Zulassungsstudie P024 104 Wochen und in der Studie P803 30 Wochen. In der Studie HARMONY 3 wurden die Patienten über 164 Wochen beobachtet mit einer Zwischenauswertung zum Zeitpunkt 104 Wochen. In der Zulassungsstudie P024 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glipizid. In den Studien P803 und HARMONY 3 erhielten die Patienten zu ihrer laufenden Therapie mit Metformin entweder Sitagliptin oder den Sulfonylharnstoff Glimepirid. Die Ergebnissicherheit aller patientenrelevanten Endpunkte wurde mit Ausnahme der Veränderung des Körpergewichts in der Studie P024 als hoch eingestuft.

Im vorliegenden Dossier sind folgende weitere Meta-Analysen neben der Meta-Analyse von Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) vorgesehen: Meta-Analysen der Ergebnisse zum längst verfügbaren Zeitraum (P024: 104 Wochen; HARMONY 3: 164 Wochen); Meta-Analyse der Studienergebnisse ohne Berücksichtigung des Suizids im Glipizid-Arm der Studie P024 für den Endpunkt Gesamtmortalität (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) (Tabelle 1-9).

Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten bzw. deren metaanalytische Zusammenfassung können Tabelle 1-9 entnommen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin

Endpunkt	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff ^a + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff ^a + Metformin		Meta-Analysen: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff ^a + Metformin	
	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio [95 %-KI]	p-Wert
Mortalität								
Gesamt mortalität	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,85]	0,516	
	P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	8 (1,4)	0,21 [0,06; 0,77]	0,019	0,25 [0,08; 0,74] ^e
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	1 (0,3)	307	3 (1,0)	0,37 [0,05; 2,65]	0,530	0,27 [0,10; 0,71] ^f
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	2 (0,7)	307	6 (2,0)	0,37 [0,09; 1,49]	0,212	0,26 [0,08; 0,81] ^g
Morbidität								
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	2 (0,4)	0,14 [0,01; 2,17]	0,212	
	P024 (104 Wochen)	588	0 (0,0)	584	6 (1,0)	0,13 [0,03; 0,66]	0,014	
	HARMONY 3 (104 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-	n.b.
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-	n.b.
Hypoglykämien								
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	P803 (30 Wochen)	516	16 (3,1)	518	80 (15,4)	0,20 [0,12; 0,34]	<0,001	
	P024 (52 Wochen)	588	18 (3,1)	584	152 (26,0) ^h	0,12 [0,07; 0,19]	<0,001	
	P024 (104 Wochen)	588	18 (3,1)	584	166 (28,4)	0,11 [0,07; 0,17]	<0,001	0,10 [0,07; 0,16] ^e
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	5 (1,7)	307	55 (17,9)	0,09 [0,04; 0,23]	<0,001	<0,001
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	9 (3,0)	307	66 (21,5)	0,14 [0,07; 0,27]	<0,001	0,12 [0,08; 0,17] ^f
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	P803 (30 Wochen)	516	3 (0,6)	518	33 (6,4)	0,18 [0,09; 0,35]	<0,001	
	P024 (52 Wochen)	588	4 (0,7)	584	44 (7,5)	0,17 [0,10; 0,31]	<0,001	
	P024 (104 Wochen)	588	5 (0,9)	584	48 (8,2)	0,18 [0,10; 0,32]	<0,001	
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	n.a.	307	24 (7,8)	-	-	n.b.
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-	n.b.
Schwere Hypoglykämien ⁱ	P803 (30 Wochen)	516	2 (0,4)	518	11 (2,1)	0,25 [0,08; 0,74]	0,013	
	P024 (52 Wochen)	588	2 (0,3)	584	14 (2,4)	0,22 [0,08; 0,58]	0,003	
	P024 (104 Wochen)	588	2 (0,3)	584	16 (2,7) ^h	0,20 [0,08; 0,52] ^h	0,001	0,20 [0,08; 0,52] ^e
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	0 (0,0)	307	0 (0,0)	-	-	0,24 [0,10; 0,58] ^f
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	1 (0,3)	307	1 (0,3)	1,02 [0,06; 16,29]	>0,999	0,001
Schwerwiegende Hypoglykämien ^j	P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,62]	0,530	
	P024 (52 Wochen)	588	1 (0,2)	584	7 (1,2)	0,22 [0,05; 0,88]	0,033	
	P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	9 (1,5)	0,20 [0,06; 0,69]	0,011	
	HARMONY 3 (104 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-	n.b.
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-	n.b.

(Fortsetzung)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (Fortsetzung)

Endpunkt	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff ^a + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff ^a + Metformin		Meta-Analysen: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff ^a + Metformin			
	N ^k	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^l	N ^k	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^l	Mittelwertdifferenz ^l [95 %-KI]	p-Wert ^l	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert		
Veränderung des Körpergewichts	P803 (30 Wochen)	465	-0,8 (0,2)	461	1,2 (0,2)	-2,0 [-2,3; -1,6]	<0,001			
	P024 (104 Wochen)	253	-1,6 (0,3)	261	0,7 (0,3)	-2,3 [-3,0; -1,6]	<0,001			
	HARMONY 3 (104 Wochen)	300	-0,9 (0,2)	302	1,2 (0,2)	-2,0 [-2,7; -1,4]	<0,001			
	HARMONY 3 (156 Wochen)	89	-2,1 (4,1)	102	1,2 (0,5)	-3,2 [-11,3; 4,9]	0,406			
Unerwünschte Ereignisse		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio [95 %-KI]	p-Wert	
	Unerwünschte Ereignisse gesamt	P803 (30 Wochen)	516	244 (47,3)	518	291 (56,2)	0,84 [0,75; 0,95]	0,004		
		P024 (104 Wochen)	588	452 (76,9)	584	480 (82,2)	0,94 [0,88; 0,99]	0,024	0,94 [0,89; 0,98] ^e	0,006
		HARMONY 3 (104 Wochen)	302	228 (75,5)	307	248 (80,8)	0,93 [0,86; 1,02]	0,128	0,95 [0,91; 1,00] ^f	0,033
HARMONY 3 (164 Wochen)		302	251 (83,1)	307	261 (85,0)	0,98 [0,91; 1,05]	0,541			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	P803 (30 Wochen)	516	16 (3,1)	518	11 (2,1)	1,46 [0,68; 3,12]	0,530			
	P024 (104 Wochen)	588	64 (10,9)	584	73 (12,5)	0,87 [0,64; 1,19]	0,530	0,89 [0,68; 1,16] ^e	0,400	
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	27 (8,9)	307	29 (9,4)	0,95 [0,57; 1,56]	0,871	0,88 [0,68; 1,14] ^f	0,338	
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	32 (10,6)	307	36 (11,7)	0,90 [0,58; 1,42]	0,712			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	P803 (30 Wochen)	516	10 (1,9)	518	2 (0,4)	3,86 [1,24; 12,05]	0,020			
	P024 (104 Wochen)	588	23 (3,9)	584	29 (5,0)	0,79 [0,46; 1,35]	0,530	0,81 [0,53; 1,26] ^e	0,358	
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	12 (4,0)	307	14 (4,6)	0,87 [0,41; 1,85]	0,804	0,78 [0,51; 1,20] ^f	0,263	
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	13 (4,3)	307	17 (5,5)	0,78 [0,38; 1,57]	0,533			
Pankreatitis ^m	P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	0 (0,0)	7,42 [0,15; 373,83]	0,371			
	P024 (104 Wochen)	588	2 (0,3)	584	0 (0,0)	7,35 [0,46; 117,67]	0,212	7,35 [0,46; 117,67] ^e	0,159	
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	0 (0,0)	307	0 (0,0)	-	-	1,95 [0,20; 18,76] ^f	0,563	
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515			
Nierenfunktionsstörung ^m	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	0 (0,0)	-	-			
	P024 (104 Wochen)	518	4 (0,7)	584	4 (0,7)	0,99 [0,25; 3,99]	<0,999	0,80 [0,21; 2,95] ^{g,f}	0,733	
	HARMONY 3 (104 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515			
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515			

(Fortsetzung)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (Fortsetzung)

Endpunkt	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff ^a + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff ^a + Metformin		Meta-Analysen: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff ^a + Metformin		
	N ^b	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^c	N ^b	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^c	Mittelwertdifferenz ^d [95 %-KI]	p-Wert ^e	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D (VAS)	P803 (30 Wochen)	488	2,1 (0,5)	493	2,5 (0,5)	-0,48 [-1,91; 0,95]	0,514		
	P024 (104 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		
	HARMONY 3 (104 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-		

a: Glipizid (P024); Glimpepid (P803, HARMONY 3).
 b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
 c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
 d: CSZ-Methode
 e: Meta-Analyse der Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen)
 f: Meta-Analyse der Studienergebnisse zum längst verfügbaren Zeitraum (P024: 104 Wochen; HARMONY 3: 164 Wochen)
 g: Meta-Analyse der Studienergebnisse ohne Berücksichtigung des Suizids im Glipizid-Arm der Studie P024 (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen)
 h: Erratum im Erstdossier
 i: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
 j: Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
 k: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingingen (P024 und P803: all-patients-as-treated; Complete-Case-Analysen; HARMONY 3: intention-to-treat; Fehlende Daten wurden mittels LOCF Verfahren ergänzt (Woche 104); Observed-Case-Population (Woche 156)).
 l: ANCOVA Modell adjustiert für Behandlung, vorherige antidiabetische Therapie (nur P024); Region (nur P803 und HARMONY 3), Gewicht zu Studienbeginn, vorangegangene Myokardinfarkte (nur HARMONY 3) und Alterskategorie (nur HARMONY 3).
 m: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
 n: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingingen (full analysis set; Fehlende Daten wurden mittels LOCF Verfahren ergänzt)
 o: ANOCVA-Modell mit Kovariablen Behandlung und EQ-5D VAS-Ausgangswert.
 ANCOVA: Analysis of Covariance; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.

Gesamtmortalität

Innerhalb von 104 Wochen traten in der Studienpopulation P024 unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin signifikant weniger Todesfälle auf. In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen 1 Todesfall unter Glimepirid + Metformin auf während unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet wurde. In der Studie HARMONY 3 traten innerhalb von 164 Wochen insgesamt 2 Todesfälle unter Sitagliptin + Metformin und 6 Todesfälle unter Glimepirid + Metformin auf. Die Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin für den Endpunkt Gesamtmortalität bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (Peto-OR = 0,25; 95 %-KI: [0,08; 0,74]; p = 0,012). Die weiteren durchgeführten Meta-Analysen für den Endpunkt Gesamtmortalität bestätigen die Robustheit dieses Ergebnisses.

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

Innerhalb von 104 Wochen traten in der Studienpopulation P024 unter Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin signifikant weniger Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse auf (Peto-OR = 0,13; 95 %-KI: [0,03; 0,66]; p = 0,014). In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen kein Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf während unter Glimepirid + Metformin 2 Ereignisse beobachtet wurden. 6 der 8 Schwere Kardiovaskulären Ereignisse können der kardialen Morbidität zugeordnet werden. Aufgrund der unterschiedlichen Studiendauern der Studien P024 und P803 (104 Wochen vs. 30 Wochen) wird von einer Meta-Analyse der Einzelstudienresultate abgesehen. Für die Studie HARMONY 3 werden keine Ergebnisse berichtet, da dieser Endpunkt nicht erhoben wurde.

Hypoglykämien

Die Einzelstudienresultate wie auch die Meta-Analysen zeigen für Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert über alle Studien hinweg einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin (p < 0,001).

Die Ergebnisse der Studien P803 und P024 zeigen für Schwere Hypoglykämien einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin (P803: p = 0,013; P024: p = 0,001). In der Studie HARMONY 3 trat innerhalb von 164 Wochen insgesamt jeweils 1 Ereignis unter Sitagliptin + Metformin und unter Glimepirid + Metformin auf. Die Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (Peto-OR = 0,20; 95 %-KI: [0,08; 0,52]; p = 0,001). Die weiteren durchgeführten Meta-Analysen für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien bestätigen die Robustheit dieses Ergebnisses.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der Studie P024 zeigen für Schwerwiegende Hypoglykämien sowohl zu Woche 52 wie auch zu Woche 104 einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin ($p = 0,033$ bzw. $p = 0,011$). In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen 1 Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf während unter Glimepirid + Metformin 3 Ereignisse beobachtet wurden.

Veränderung des Körpergewichts

Nach 104 Wochen zeigte sich in der Zulassungsstudie P024 ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 2,3 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Glipizid + Metformin im Vergleich zu Sitagliptin + Metformin (95 %-KI: [-3,0; -1,6]; $p < 0,001$). In der Studie P803 zeigte sich nach 30 Wochen ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 2,0 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Glimepirid + Metformin im Vergleich zu Sitagliptin + Metformin (95 %-KI: [-2,3; -1,6]; $p < 0,001$). In der Studie HARMONY 3 zeigte sich nach 104 Wochen ein statistisch signifikanter mittlerer Gruppenunterschied mit einer 2,0 kg höheren Körpergewichtszunahme unter Glimepirid + Metformin im Vergleich zu Sitagliptin + Metformin (95 %-KI: [-2,7; -1,4]; $p < 0,001$). Zu Woche 156 ist ein numerischer Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin sichtbar. Aufgrund der unterschiedlichen Analysemethoden in den Einzelstudien wird von einer Meta-Analyse der Ergebnisse abgesehen.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt zeigt sich in den beiden Studien P024 und P803 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (P024: RR = 0,94; 95 %-KI [0,88; 0,99]; $p = 0,024$; P803: RR = 0,84; 95 %-KI [0,75; 0,95]; $p = 0,004$). In der Studie HARMONY 3 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin. Die Meta-Analyse der Ergebnisse der Studien mit gleicher Studiendauer (P024 & HARMONY 3: 104 Wochen) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (RR = 0,94; 95 %-KI: [0,89; 0,98]; $p = 0,006$). Die weitere durchgeführte Meta-Analyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt bestätigt die Robustheit dieses Ergebnisses.

Für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigt sich in den Einzelstudien sowie in den Meta-Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen zeigt sich in den Studien P024 und HARMONY 3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin. In der Studie P803 brachen 1,9 % der Patienten unter Sitagliptin + Metformin und 0,4 % der Patienten unter Glimepirid + Metformin wegen eines unerwünschten Ereignisses die Studie ab (Peto-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

OR = 3,86; 95 %-KI: [1,24; 12,05]; p = 0,020). In den Meta-Analysen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse zeigt sich in den Einzelstudien sowie in den Meta-Analysen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie P803 zeigt sich nach 30 Wochen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Glimperid + Metformin auf der Visuellen Analogskala des EQ-5D.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – Weitere Untersuchungen

In dem vorliegenden Dossier wird die kardiovaskuläre Sicherheitsstudie TECOS ergänzend dargestellt. Diese wurde über die Studienliste als geeignete Studie zur Beschreibung der kardiovaskulären Sicherheit einer Therapie mit Sitagliptin identifiziert. Somit liegen die in den Tragenden Gründen des G-BA zu Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil für Sitagliptin vor.

Die Studie TECOS untersuchte in einem Kollektiv von 14.671 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus die kardiovaskuläre Sicherheit sowie das generelle Sicherheitsprofil von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Die Ergebnissicherheit aller patientenrelevanten Endpunkte wurde als hoch eingestuft. Es zeigte sich kein Anstieg von Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz; unter Sitagliptin treten Hospitalisierungen signifikant seltener auf (HR = 0,93; 95 %-KI: [0,87; 0,99]; p = 0,031). Mit dieser Studie wird der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit einer Therapie mit Sitagliptin erbracht.

1.5.1.3 Kodierung C – Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Wie in Modul 4 dargelegt, konnte die Informationsbeschaffung keine relevanten Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs war aufgrund eines unzureichenden Studienpools ebenfalls nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – Weitere Untersuchungen

In dem vorliegenden Dossier wird die kardiovaskuläre Sicherheitsstudie TECOS ergänzend dargestellt. Diese wurde über die Studienliste als geeignete Studie zur Beschreibung der kardiovaskulären Sicherheit einer Therapie mit Sitagliptin identifiziert. Somit liegen die in den Tragenden Gründen des G-BA zu Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil für Sitagliptin vor.

Die Studie TECOS untersuchte in einem Kollektiv von 14.671 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus die kardiovaskuläre Sicherheit sowie das generelle Sicherheitsprofil von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Die Ergebnissicherheit aller patientenrelevanten Endpunkte wurde als hoch eingestuft. Es zeigte sich kein Anstieg von Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz; unter Sitagliptin treten Hospitalisierungen signifikant seltener auf (HR = 0,93; 95 %-KI: [0,87; 0,99]; p = 0,031). Mit dieser Studie wird der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit einer Therapie mit Sitagliptin erbracht.

1.5.1.4 Kodierung D – Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Wie in Modul 4 dargelegt, konnte die Informationsbeschaffung keine relevanten Studien zum Nachweis des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens gegenüber der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln. Die Durchführung eines indirekten Vergleichs war aufgrund eines unzureichenden Studienpools ebenfalls nicht möglich.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – Weitere Untersuchungen

In dem vorliegenden Dossier wird die kardiovaskuläre Sicherheitsstudie TECOS ergänzend dargestellt. Diese wurde über die Studienliste als geeignete Studie zur Beschreibung der kardiovaskulären Sicherheit einer Therapie mit Sitagliptin identifiziert. Somit liegen die in den Tragenden Gründen des G-BA zu Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil für Sitagliptin vor.

Die Studie TECOS untersuchte in einem Kollektiv von 14.671 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus die kardiovaskuläre Sicherheit sowie das generelle Sicherheitsprofil von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Die Ergebnissicherheit aller patientenrelevanten Endpunkte wurde als hoch eingestuft. Es zeigte sich kein Anstieg von Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz; unter Sitagliptin treten Hospitalisierungen signifikant seltener auf (HR = 0,93; 95 %-KI: [0,87; 0,99]; p = 0,031). Mit

dieser Studie wird der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit einer Therapie mit Sitagliptin erbracht.

1.5.1.5 Kodierung E – Zusätzlich zu Insulin mit oder ohne Metformin

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die erneute Nutzenbewertung wurden Änderungen zur Sicherstellung der formalen Vollständigkeit vorgenommen und Informationen aus der MSD Stellungnahme, der IQWiG Nutzenbewertung und des G-BA Beschlusses berücksichtigt. Es wurde eine neue bewertungsrelevante Studie identifiziert (P260), sowie die kardiovaskuläre Sicherheitsstudie TECOS (Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin). Im Vergleich zur Ersteinreichung wird unsere Gesamtaussage zur Feststellung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bestätigt.

Insgesamt wurden 660 erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als HbA1c) unter einer bestehenden Insulin-Therapie (mit oder ohne Metformin) in die Studie P260 eingeschlossen. Die randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase dauerte in der Studie P260 24 Wochen. Ausgehend von einer stabilen Insulinbehandlung erhielten die Patienten Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), mit der Möglichkeit zur Dosisanpassung, oder nur Insulin (mit oder ohne Metformin), mit der Möglichkeit zur Dosisanpassung. Um eine adäquate Blutzuckereinstellung zu erreichen, war in beiden Armen eine Optimierung der bestehenden Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung auf patientenindividueller Basis in Abhängigkeit der Nüchternplasmaglukosewerte erlaubt.

Dargestellt werden die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Tabelle 1-10).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten:
Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) vs. Insulin (+/- Metformin)

Endpunkt	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		Insulin ^a (+/- Metformin)		Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)	
	N ^b	n (%)	N ^b	n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Mortalität						
Gesamt mortalität	329	2 (0,6)	329	1 (0,3)	1,95 [0,20; 18,83]	0,683
Morbidität						
Adjudizierte kardiale Morbidität	329	1 (0,3)	329	2 (0,6)	0,51 [0,05; 4,94]	0,683
Adjudizierte zerebrale Morbidität	329	1 (0,3)	329	0 (0,0)	7,39 [0,15; 372,38]	0,530
Hypoglykämien						
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤70 mg/dl)	329	83 (25,2)	329	116 (35,3)	0,72 [0,56; 0,91]	0,006
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤50 mg/dl)	329	22 (6,7)	329	35 (10,6)	0,63 [0,38; 1,05]	0,075
Schwere Hypoglykämien ^e	329	10 (3,0)	329	13 (4,0)	0,77 [0,34; 1,73]	0,564
Schwerwiegende Hypoglykämien ^f	329	4 (1,2)	329	4 (1,2)	1,00 [0,25; 3,96]	>0,999
Veränderung des Körpergewichts	N	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)	N	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE)	Mittelwertdifferenz [95 %-KI]	p-Wert ^d
Veränderung zum Ausgangswert in kg	329	0,3 (0,2)	329	0,6 (0,2)	-0,3 [-0,8; 0,2]	0,200
Unerwünschte Ereignisse						
Unerwünschte Ereignisse gesamt	329	213 (64,7)	329	230 (69,9)	0,93 [0,83; 1,03]	0,212
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	329	13 (4,0)	329	12 (3,6)	1,08 [0,50; 2,34]	0,899
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen	329	6 (1,8)	329	6 (1,8)	1,00 [0,33; 3,07]	>0,999
Pankreatitis ^g	329	0 (0,0)	329	0 (0,0)	-	-
Nierenfunktionsstörung ^g	329	0 (0,0)	329	0 (0,0)	-	-
Reaktionen an der Injektionsstelle ^g	329	0 (0,0)	329	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,82]	0,530

a: Intensivierung der Insulintherapie
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated
c: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen ≤ 1 % oder ≥ 99 % in mindestens einer Zelle.
d: CSZ-Methode
e: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder mit neuroglykoperischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
f: Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykoperischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstrübung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
g: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse
CSZ: Unbedingter exakter Test; KI: Konfidenzintervall; SE: Standardfehler

Gesamtmortalität

Die Gesamtmortalität unter Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) ist mit der unter Insulin (+/- Metformin) vergleichbar: in der Studie traten 3 Todesfälle auf (Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin): n = 2 (0,6 %), Insulin (+/- Metformin): n = 1 (0,3 %)).

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse

Der Anteil an Patienten mit adjudizierten kardialen bzw. adjudizierten zerebralen Ereignissen unter Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) ist mit dem unter Insulin (+/- Metformin) vergleichbar.

Hypoglykämien

Es ist ein signifikant geringeres Risiko einer symptomatischen Hypoglykämie mit einem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl unter Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) im Vergleich zu Insulin (+/- Metformin) zu beobachten (RR = 0,72; 95 %-KI: [0,56; 0,91]; p = 0,006). Für symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl war trotz stärkerer HbA1c-Senkung ein numerischer Vorteil im Sitagliptin-Arm zu beobachten (RR = 0,63; 95 %-KI: [0,38; 1,05]; p = 0,075). Die Raten der Schwerwiegenden Hypoglykämien, sowie der a priori operationalisierten schweren Hypoglykämien sind unter Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) mit der unter Insulin (+/- Metformin) vergleichbar.

Unerwünschte Ereignisse

Der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen unter Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) ist mit dem unter Insulin (+/- Metformin) vergleichbar. Es zeigte sich für keinen der Endpunkte (Unerwünschte Ereignisse gesamt, Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse, Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis, Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Aufreten einer Pankreatitis, Nierenfunktionsstörung, Reaktionen an der Injektionsstelle)) ein statisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) und Insulin (+/- Metformin).

Veränderung des Körpergewichts

Für die Veränderung des Körpergewichts im Verlauf der Studie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) und Insulin (+/- Metformin).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen – Weitere Untersuchungen

In dem vorliegenden Dossier wird die kardiovaskuläre Sicherheitsstudie TECOS ergänzend dargestellt. Diese wurde über die Studienliste als geeignete Studie zur Beschreibung der kardiovaskulären Sicherheit einer Therapie mit Sitagliptin identifiziert. Somit liegen die in den Tragenden Gründen des G-BA zu Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 geforderten Langzeitdaten zur kardiovaskulären Sicherheit, zum Gesamtüberleben und zum generellen Sicherheitsprofil für Sitagliptin vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Studie TECOS untersuchte in einem Kollektiv von 14.671 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus die kardiovaskuläre Sicherheit sowie das generelle Sicherheitsprofil von Sitagliptin im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Die Ergebnissicherheit aller patientenrelevanten Endpunkte wurde als hoch eingestuft. Es zeigte sich kein Anstieg von Hospitalisierungen aufgrund einer Herzinsuffizienz; unter Sitagliptin treten Hospitalisierungen signifikant seltener auf (HR = 0,93; 95 %-KI: [0,87; 0,99]; p = 0,031). Mit dieser Studie wird der Nachweis der kardiovaskulären Sicherheit einer Therapie mit Sitagliptin erbracht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-11: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Als Monotherapie	ja
B	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	ja
C	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	nein
D	Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin	nein
E	Zusätzlich zu Insulin mit oder ohne Metformin	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede

zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

1.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

1.5.2.1 Kodierung A – Als Monotherapie

Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens endpunktbezogen wie folgt feststellen (Tabelle 1-12).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff

	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Ereignisanteil (Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Mortalität			
Gesamtmortalität	kein Zusatznutzen		
Morbidität			
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	kein Zusatznutzen		
Hypoglykämien, Patienten mit Ereignissen			
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	Nierenstatusübergreifende Darstellung: Peto Odds Ratio 0,25 [0,17; 0,38]; p < 0,001 2,8% vs. 12,3% Ereignisse Patienten mit keiner bis mittlerer Nierenfunktionsstörung: Peto Odds Ratio 0,22 [0,14; 0,36]; p < 0,001 2,1% vs. 11,7%		beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen") beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen") beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	Nierenstatusübergreifende Darstellung: Peto Odds Ratio 0,27 [0,14; 0,52]; p < 0,001 1,1% vs. 4,9% Patienten mit keiner bis mittlerer Nierenfunktionsstörung: Peto Odds Ratio 0,25 [0,11; 0,55]; p < 0,001 0,8% vs. 4,1%		
Schwere hypoglykämische Ereignisse ^a	Nierenstatusübergreifende Darstellung: Peto Odds Ratio 0,29 [0,12; 0,68]; p = 0,004 0,6% vs. 2,7% Patienten mit keiner bis mittlerer Nierenfunktionsstörung: Peto Odds Ratio 0,47 [0,16; 1,39]; p = 0,173 0,8% vs. 1,8%		
Schwerwiegende hypoglykämische Ereignisse ^b	kein Zusatznutzen		
Veränderung des Körpergewichts			
Veränderung zum Ausgangswert in kg	Nierenstatusübergreifende Darstellung: Mittelwertdifferenz -1,29 [-1,85; -0,73]; p < 0,001 Patienten mit keiner bis mittlerer Nierenfunktionsstörung: Mittelwertdifferenz -1,08 [-1,61; -0,56]; p < 0,001	gering ("relevante Vermeidung von Nebenwirkungen")	Beleg
Sonstige unerwünschte Ereignisse			
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis			
a: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern oder die mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. b: Hypoglykämien, die medizinische Hilfe erfordern und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. KI: Konfidenzintervall.			

Hypoglykämien

Ziel einer effektiven Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus ist eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen.

- Für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl zeigt sowohl die Meta-Analyse über alle Studien hinweg

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

wie auch die Meta-Analyse eingeschränkt auf Studien mit Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung einen statistisch signifikanten Vorteil für Sitagliptin ($p < 0,001$).

- Für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl zeigt sowohl die Meta-Analyse über alle Studien hinweg wie auch die Meta-Analyse eingeschränkt auf Studien mit Patienten mit keiner bis mäßiger Nierenfunktionsstörung einen statistisch signifikanten Vorteil für Sitagliptin ($p < 0,001$).
- Für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien zeigt die Meta-Analyse über alle Studien hinweg einen statistisch signifikanten Vorteil für Sitagliptin ($p = 0,004$).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien ist generell als niedrig zu bewerten.
- Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar: Drei der vier Studien waren Bestandteil des Zulassungsdossiers und wurden bei Typ-2-Diabetikern ohne eine formale Testung auf Metformin-Unverträglichkeit durchgeführt; die Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) war möglich, da die vorgelegten Ergebnisse zu Sitagliptin als übertragbar auf Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit angesehen wurden.
- Es liegen vier Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor; die Konfidenzintervalle liegen vollständig unter 0,80, so dass das Ausmaß als beträchtlich anzusehen ist.
- Unabhängig vom Nierenfunktionsstatus ergibt sich ein homogenes Bild des Therapieeffekts von Sitagliptin: das Risiko, eine symptomatische Hypoglykämie zu erfahren, ist statistisch signifikant reduziert.
- Nach der AM-NutzenV ist die Vermeidung von Symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl sowie die Vermeidung Schwerer Hypoglykämien eine *"bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen"*.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Hypoglykämien ein **Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff.

Veränderung des Körpergewichts

Die Mehrheit der Patienten mit Typ-2-Diabetes ist übergewichtig, sodass jede arzneimittelbedingte Gewichtszunahme zu vermeiden ist. In den adipösen bzw. präadipösen Studienpopulationen P010 (BMI = 31 kg/m²), P251 (BMI = 30 kg/m²), P063 (BMI = 27 kg/m²) und P073 (BMI = 27 kg/m²) sind konsistente Therapieeffekte zu

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beobachten: Patienten unter Sitagliptin nehmen statistisch signifikant weniger Körpergewicht zu.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Unabhängig vom Nierenfunktionsstatus ergibt sich ein homogenes Bild des Therapieeffekts von Sitagliptin: für Patienten unter Sitagliptin ist das Risiko, eine Gewichtszunahme zu erfahren, statistisch signifikant reduziert.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"relevante Vermeidung von Nebenwirkungen"* vor.

Daher ergibt sich für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts ein **Beleg auf einen geringen Zusatznutzen** von Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff.

GESAMTFOLGERUNG – Kodierung A – Als Monotherapie

Sulfonylharnstoffe weisen ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und die Gefahr schwerer und prolongierter, mitunter letaler Hypoglykämien. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoff alleine wurden nie ausgeräumt.

Für Sitagliptin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff wird belegt

- ein äußerst geringes Risiko von Hypoglykämien, einschließlich schwerer Hypoglykämien, sowie
- keine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in präadipösen bis adipösen Populationen

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin den Anforderungen an eine wirksame und nebenwirkungsarme Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus nach deutschen Behandlungsleitlinien.

Zusammenfassend ergibt sich für die Monotherapie mit Sitagliptin im Vergleich zur Monotherapie mit Sulfonylharnstoff ein **Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5.2.2 Kodierung B – Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens endpunktbezogen wie folgt feststellen (Tabelle 1-13).

Tabelle 1-13: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Ereignisanteil (Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff ^a + Metformin)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Mortalität			
Gesamt mortalität	P024 & HARMONY 3 (104 Wochen): Peto-OR = 0,25 [0,08; 0,74]; p = 0,012 0,2 % vs. 1,2 % P803 (30 Wochen): Peto-OR = 0,14 [0,00; 6,85]; p = 0,516 0,0 % vs. 0,2 %		erheblich ("erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer") Beleg
Morbidität			
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	P024 (104 Wochen): Peto-OR = 0,13 [0,03; 0,66]; p = 0,014 0,0 % vs. 1,0 % P803 (30 Wochen): Peto-OR = 0,14 [0,01; 2,17]; p = 0,212 0,0 % vs. 0,4 %		erheblich ("weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen") Beleg
Hypoglykämien			
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	P024 & HARMONY 3 (104 Wochen): RR = 0,10 [0,07; 0,16]; p < 0,001 2,6 % vs. 24,8 % P803 (30 Wochen): RR = 0,20 [0,12; 0,34]; p < 0,001 3,1 % vs. 15,4 %		beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen") Beleg
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	P024 (104 Wochen): Peto-OR = 0,18 [0,10; 0,32]; p < 0,001 0,9 % vs. 8,2 % P803 (30 Wochen): Peto-OR = 0,18 [0,09; 0,35]; p < 0,001 0,6 % vs. 6,4 %		
Schwere Hypoglykämien ^b	P024 & HARMONY 3 (104 Wochen): Peto-OR = 0,20 [0,08; 0,52]; p = 0,001 0,2 % vs. 1,8 % P803 (30 Wochen): Peto-OR = 0,25 [0,08; 0,74]; p = 0,013 0,4 % vs. 2,1 %		
Schwerwiegende Hypoglykämien ^c	P024 (104 Wochen): Peto-OR = 0,20 [0,06; 0,69]; p = 0,011 0,2 % vs. 1,5 % P803 (30 Wochen): Peto-OR = 0,37 [0,05; 2,62]; p = 0,530 0,2 % vs. 0,6 %		
Veränderung des Körpergewichts			
Veränderung zum Ausgangswert in kg	P024 (104 Wochen): MWD = -2,3 [-3,0; -1,6]; p < 0,001 P803 (30 Wochen): MWD = -2,0 [-2,3; -1,6]; p < 0,001 HARMONY 3 (156 Wochen): MWD = -3,2 [-11,3; 4,9]; p = 0,406		gering ("relevante Vermeidung von Nebenwirkungen") Beleg

(Fortsetzung)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (Fortsetzung)

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Ereignisanteil (Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff ^a + Metformin)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse			
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen			
Pankreatitis ^d			
Nierenfunktionsstörung ^d			
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
EQ-5D (VAS)	kein Zusatznutzen		
<p>a: Glipizid (P024); Glimpirid (P803, HARMONY 3).</p> <p>b: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.</p> <p>c Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.</p> <p>d: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; VAS: Visuelle Analogskala.</p>			

Gesamtmortalität

Ein wichtiges Therapieziel bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist die Reduktion der Mortalität. Dieser Endpunkt wird auch vom IQWiG und vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet.

- Insgesamt traten in den drei Studien P024, P803 und HARMONY 3 vier Todesfälle unter Sitagliptin + Metformin und 18 Todesfälle unter Sulfonylharnstoff + Metformin auf.
- Die Meta-Analyse der Studien mit gleicher Studiendauer zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (Peto-OR = 0,25; 95 %-KI: [0,08; 0,74]; p = 0,012).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtmortalität ist generell als niedrig zu bewerten.
- Es liegen zwei (meta-analytierte) Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor; das Konfidenzintervall liegt vollständig unter 0,85, so dass das Ausmaß als erheblich anzusehen ist.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtmortalität ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen** im direkten Vergleich von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin.

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Für Patienten mit Typ-2-Diabetes ist relevant, dass ihr kardiovaskuläres Risiko mit der blutzuckersenkenden Intervention nicht weiter steigt. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoff alleine wurden nie ausgeräumt.

- In der Studie P024 traten innerhalb von 104 Wochen 6 Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse unter Glipizid + Metformin auf während unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet wurde (Peto-OR = 0,13; 95 %-KI: [0,03; 0,66]; p = 0,014).
- In der Studie P803 traten innerhalb von 30 Wochen 2 Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse unter Glimepirid + Metformin auf während unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet wurde.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse ist generell als niedrig zu bewerten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Es liegen zwei Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor; das Konfidenzintervall liegt vollständig unter 0,75, so dass das Ausmaß als erheblich anzusehen ist.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen** im direkten Vergleich von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin.

Hypoglykämien

Ziel einer effektiven Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus ist eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen.

- Für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl zeigt sich nach 104 Wochen in der Meta-Analyse der Studien P024 und HARMONY 3 wie auch nach 30 Wochen in der Studie P803 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin ($p < 0,001$).
- Für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl zeigt sich nach 104 Wochen in der Studie P024 wie auch nach 30 Wochen in der Studie P803 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin ($p < 0,001$).
- Für den Endpunkt Schwere Hypoglykämien zeigt sich nach 104 Wochen in der Meta-Analyse der Studien P024 und HARMONY 3 wie auch nach 30 Wochen in der Studie P803 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (Meta-Analyse P024 & HARMONY 3: $p = 0,001$; P803: $p = 0,013$).
- Für den Endpunkt Schwerwiegende Hypoglykämien zeigt sich nach 104 Wochen in der Studie P024 ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Glipizid + Metformin ($p = 0,011$). In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen 1 Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf während unter Glimepirid + Metformin 3 Ereignisse beobachtet wurden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Hypoglykämien ist generell als niedrig zu bewerten.
- In allen drei qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten Studien sind konsistente Effekte zu beobachten: Für Patienten unter Sitagliptin + Metformin ist das

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Risiko, eine symptomatische Hypoglykämie einschließlich schwerer bzw. schwerwiegender Hypoglykämien zu erfahren, statistisch signifikant reduziert.

- Es liegen drei Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor; das Konfidenzintervall liegt vollständig unter 0,80 bzw. 0,75, so dass das Ausmaß als beträchtlich bzw. erheblich anzusehen ist.
- Nach der AM-NutzenV ist die Vermeidung von Symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl sowie die Vermeidung von Schweren Hypoglykämien eine *"bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen"*.
- Nach der AM-NutzenV ist die Vermeidung von Schwerwiegenden Hypoglykämien eine *"relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen"*.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Hypoglykämien ein **Beleg auf einen Zusatznutzen von beträchtlichem bis erheblichem Ausmaß**.

Veränderung des Körpergewichts

Die Mehrheit der Patienten mit Typ-2-Diabetes ist übergewichtig bzw. adipös, so dass jede arzneimittelbedingte Gewichtszunahme zu vermeiden ist. In den adipösen Patientenpopulationen der Studien P024 (BMI = 31 kg/m²), P803 (BMI = 30 kg/m²) und HARMONY 3 (BMI = 32 kg/m²) sind konsistente Therapieeffekte zu beobachten: Patienten unter Sitagliptin + Metformin nehmen statistisch signifikant weniger Körpergewicht zu.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- In allen drei qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführten Studien ist der Effekt konsistent.
- Nach der AM-NutzenV liegt eine *"relevante Vermeidung von Nebenwirkungen"* vor.

Somit ergibt sich für den Endpunkt Veränderung des Körpergewichts ein **Beleg auf einen geringen Zusatznutzen** im direkten Vergleich von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin.

GESAMTFOLGERUNG – Kodierung B – Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

Sulfonylharnstoffe weisen ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Patienten mit Typ-2-Diabetes Mellitus inakzeptabel sein kann: Gewichtszunahme und die Gefahr schwerer und prolongierter, mitunter letaler Hypoglykämien. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoff wurden nie ausgeräumt.

Für Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin wird belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- ein äußerst geringes Risiko von Hypoglykämien, einschließlich schwerer Hypoglykämien, sowie
- keine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in präadipösen bis adipösen Populationen.

Über zwei Jahre ferner

- eine kardiovaskuläre Überlegenheit,
- eine geringere Gesamtsterblichkeit.

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin + Metformin den Anforderungen an eine wirksame und nebenwirkungsarme Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus nach deutschen Behandlungsleitlinien.

Zusammenfassend ergibt sich für Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin ein **Beleg auf einen erheblichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

1.5.2.3 Kodierung C – Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff

Entfällt, da kein Zusatznutzen beansprucht wird.

1.5.2.4 Kodierung D – Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin

Entfällt, da kein Zusatznutzen beansprucht wird.

1.5.2.5 Kodierung E – Zusätzlich zu Insulin mit oder ohne Metformin

Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens endpunktbezogen wie folgt feststellen (Tabelle 1-14).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) vs. Insulin (+/- Metformin)

Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Ereignisanteil (Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin))	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Wahrscheinlich- keit des Zusatz- nutzens	
Mortalität				
Gesamt mortalität	kein Zusatznutzen			
Morbidität				
Adjudizierte kardiale Morbidität	kein Zusatznutzen			
Adjudizierte zerebrale Morbidität				
Hypoglykämien				
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	RR = 0,72 [0,56; 0,91]; p = 0,006 25,2 % vs. 35,3 %		beträchtlich ("eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen")	Hinweis
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	kein Zusatznutzen			
Schwere Hypoglykämien ^b				
Schwerwiegende Hypoglykämien ^c				
Veränderung des Körpergewichts				
Veränderung zum Ausgangswert in kg	kein Zusatznutzen			
Unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	Größerer / geringerer Schaden nicht belegt			
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen				
Pankreatitis ^d				
Nierenfunktionsstörung ^d				
Reaktion an der Injektionsstelle ^d				
<p>a: Intensivierung der Insulintherapie b: Hypoglykämien, die Fremdhilfe erforderten oder mit neuroglykoperischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. c: Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykoperischen Symptomen einhergingen (d. h. eine deutliche Bewusstseinstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht. d: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse KI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Hypoglykämien

Ziel einer effektiven Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus ist eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen.

- Für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl zeigt sich in der Studie P260 ein statistisch signifikanter Vorteil für den Behandlungsarm mit Sitagliptin (RR = 0,72; 95 %-KI: [0,56; 0,91]; p = 0,006).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

- Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl ist generell als niedrig zu bewerten.
- Nach der AM-NutzenV ist die Vermeidung von Symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl eine *"bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen"*.

Zusammenfassend ergibt sich für Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend senken.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Ziel der Typ-2-Diabetes mellitus Therapie ist die Verbesserung der Lebenserwartung und der Lebensqualität sowie der Vermeidung von Komplikationen. Neben der Absenkung des HbA1c-Wertes sollte auch die Senkung des Blutdruckes, der Serumlipide sowie eine Gewichtsabnahme angestrebt werden. Als erste Maßnahme dafür kommt die Umstellung der Ernährung und Bewegung in Frage, sollte dies nicht ausreichen, sollte eine medikamentöse Therapie mit oralen antidiabetischen Substanzen in Betracht gezogen werden.

In Verbindung mit Diät und Bewegung empfiehlt die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) zeitnah Metformin als erste medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus, um eine normoglykämische Einstellung des Blutzuckers zu erreichen.

Charakterisierung der Zielpopulation von Sitagliptin als Monotherapie

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die mit Diät und Bewegung nicht ausreichend behandelt werden können und für die Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit und Gegenanzeigen nicht geeignet ist.

Charakterisierung der Zielpopulation von Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Charakterisierung der Zielpopulation von Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Charakterisierung der Zielpopulation von Sitagliptin als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Charakterisierung der Zielpopulation von Sitagliptin als freie Kombinationstherapie mit Humaninsulin, mit oder ohne Metformin

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Sitagliptin als Monotherapie

Wenn eine alleinige Lebensstiländerung nicht zur Erreichung des individuellen HbA_{1c}-Zielwertes ausreicht, wird zeitnah als erstes Antidiabetikum Metformin empfohlen. Bei Unverträglichkeiten oder Gegenanzeigen von Metformin sollte auf andere orale Antidiabetika zurückgegriffen werden. Diese sollten zu keiner Gewichtszunahme führen, keine zusätzlichen kardiovaskulären Risiken mit sich bringen und ein geringes Hypoglykämierisiko aufweisen.

Sulfonylharnstoffe weisen ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und die Gefahr schwerer und prolongierter, unter Umständen letaler Hypoglykämien. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoffen wurden nie ausgeräumt.

Kardiovaskuläre Sicherheit

In den vergangenen Jahren wurden immer wieder Endpunktstudien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus publiziert, in denen es Bedenken zur kardiovaskulären Sicherheit gab. So war beispielsweise die antidiabetische Behandlung mit Rosiglitazon teilweise mit einem vermehrten Auftreten von Myokardinfarkten und erhöhter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert. Die FDA (Food and Drug Administration) verschärfte daraufhin 2008 die Richtlinien für zukünftige Antidiabetika.

Neue Medikamente müssen in kardiovaskulären Endpunktstudien nachweisen, dass sie das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöhen. Primäres Ziel dieser kardiovaskulären Sicherheitsstudien ist die Nichtunterlegenheit einer neuen Substanz im Vergleich zu Placebo jeweils zusätzlich zur Standardtherapie. Für andere Fragestellungen sind diese Studien nicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

konzipiert und somit auch nicht auf die Beurteilung des kardiovaskulären Nutzens einer HbA1c-Senkung ausgelegt. Der HbA1c-Wert soll in beiden Behandlungsarmen vergleichbar sein. Zu diesem Zweck können die blutzuckersenkenden Therapien gemäß den lokalen Therapieleitlinien angepasst werden. Dadurch können kardiovaskuläre Sicherheit und kardiovaskulärer Nutzen unabhängig vom HbA1c-Wert evaluiert werden.

In der Studie TECOS wurde in einem Kollektiv von 14.671 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einer dokumentierten kardiovaskulären Vorerkrankung die Rate definierter schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse, bestehend aus kardiovaskulären Todesfällen, nicht tödlichen Herzinfarkten oder Schlaganfällen bzw. instabiler Angina pectoris, die eine Hospitalisierung erforderlich machte (primärer kombinierte kardiovaskulärer Endpunkt) untersucht. Die Behandlung beider Studiengruppen war an den jeweils individuellen Zielwerten der Patienten ausgerichtet und sollte in beiden Gruppen, um Effekte aus Unterschieden in der Blutzuckereinstellung zu minimieren, gleich sein („glycemic equipoise“).

Die Gabe von Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Standardtherapie führte nicht zu einer höheren Ereignisrate als unter der Standardtherapie plus Placebo ($p < 0,001$). Die „Standardversorgung“ war definiert als die Therapie, die dem Patienten durch seinen Arzt auf der Grundlage der üblichen ärztlichen Praxis sowie der lokalen Leitlinien verordnet wurde. Dies schloss die Fortführung der bei Baseline begonnenen Therapie mit bedarfsweiser Anpassung der unverblindeten Behandlung während der Studie ein. Es gab unter Sitagliptin nicht mehr herzinsuffizienzbedingte Krankenhauseinweisungen als unter Placebo (3,1 versus 3,1 %; $p = 0,98$).

Insgesamt konnte Sitagliptin mit TECOS die von der FDA geforderte kardiovaskuläre Sicherheitsstudie vorlegen und das Studienziel der nicht Unterlegenheit zu Placebo plus Standardtherapie nachweisen.

Für Sulfonylharnstoffe hingegen scheint eine gegenteilige Evidenz im Vergleich zu Placebo vorzuliegen.

Keine der zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in den letzten 56 Jahren zugelassenen über zehn Sulfonylharnstoffe hat einen Beleg zur kardiovaskulären Sicherheit gegenüber Placebo vorlegt.

Es gibt nur eine einzige kardiovaskuläre Endpunktstudie [University Group Diabetes Program (UGDP)] (Meinert, 1970).

- In dieser kardiovaskulären Endpunktstudie findet sich ein Schaden für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo.
- Nur 409 UGDP-Patienten reichten aus, um eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo nachzuweisen (10 vs. 0 Ereignisse,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Peto-OR = 7.8, 95%-KI 2.2-27.2, $p = 0.001$, number-needed-to-harm (NNH) = 21 über 5-8 Jahre).

- Das Schadenssignal aus der UGDP-Studie für Tolbutamid vs. Placebo wurden nie konfirmatorisch widerlegt.

Für alle anderen Sulfonylharnstoffe einschließlich Glimepirid und Glibenclamid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Placebo und damit jegliche Evidenz zur kardiovaskulären Sicherheit im Vergleich zu Placebo.

Daher trägt jede Sulfonylharnstoff-Fachinformation in der Vereinigten Staaten zu Beginn des Abschnittes "Warnings" einen kardiovaskulären FDA-Warnhinweis.

In der Praxisleitlinie der DDG wird dieser Themenkomplex wie folgt zusammengefasst:

„Aufgrund der kritischen Analyse der UKPDS ist die Evidenz bezüglich positiver Effekte auf harte klinische Endpunkte nicht in jedem Fall überzeugend dargestellt. Besonders die vielen retrospektiven Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin könnten darauf hinweisen, dass unter Sulfonylharnstoff eventuell eine Steigerung der kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität existieren könnte. Ebenso ist das Nebenwirkungsprofil der Sulfonylharnstoffe mit einer Gewichtszunahme und Gefahr für schwere und prolongierte, teilweise letaler Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit Polypharmazie und Nierenfunktionsstörungen, meist nicht günstig.“

Arzneimittelbedingte Hypoglykämien

Neben der kardiovaskulären Sicherheit ist das intrinsische Hypoglykämierisiko der einzelnen Substanzen von besonderer Relevanz für den Patienten. Hypoglykämien bringen eine Vielzahl von Gefährdungen mit sich. So können Hypoglykämien die Lebensqualität des betroffenen Patienten stark einschränken. Darüber hinaus erhöhen sie sowohl das kardiovaskuläre als auch das Mortalitätsrisiko. Gill et al berichteten 2009 in einer Studie in der über 24 Stunden gleichzeitig der Blutzucker-Spiegel gemessen und ein Elektrokardiogramm (EKG) bei Typ-1-Diabetes aufgenommen wurde, dass Herzrhythmusstörungen in 62% der hypoglykämischen Phasen auftraten. Auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus gingen schwere Hypoglykämien mit einer Steigerung des Risikos für schwere ventrikuläre Arrhythmien einher.

Besonders die Vermeidung von rezidivierenden Unterzuckerungen, die zu Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen führen können, stellt ein wichtiges Therapieziel dar. Insgesamt stellt die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und der Neigung zu Hypoglykämien die betreuenden Ärzte vor eine besondere Herausforderung. Hypoglykämien werden insbesondere bei älteren Menschen häufig nicht erkannt oder fehlinterpretiert bzw. vom Betroffenen nicht wahrgenommen. Diese Hypoglykämien können nachhaltig die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

körpereigenen Gegenregulationsmechanismen und vor allem auch die Wahrnehmung früher Hypoglykämie-Symptome stören, so dass das individuelle Risiko einer Hypoglykämie zunimmt.

Die langwirkenden Sulfonylharnstoffe (u. a. Glibenclamid, Glimepirid) können zu schweren und lang anhaltenden (bis zu 72 Stunden rezidivierend) Hypoglykämien führen, die selten auch letal verlaufen können. Hierbei sind insbesondere Menschen mit eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate (eGRF < 60 ml/min) gefährdet. Es besteht keine lineare Dosis-Wirkungs-Relation, d. h. selbst kleinste Dosen (0,5 mg Glimepirid bzw. 0,875 mg Glibenclamid) führen bei Prädisposition zu schwersten Hypoglykämien. Die renale Exkretion von Glibenclamid und Glimepirid sowie ihrer hypoglykämisch aktiven Metabolite ist bei Niereninsuffizienz unvorhersehbar prolongiert und es existieren unvorhersehbare Interaktionen mit Medikamenten („Angiotensin Converting Enzyme“ [ACE]-Hemmer, Aspirin, Fibrate, Nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR], Sedativa, Gyrase-Hemmer, Sulfonamide). Todesfälle durch Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien sind belegt; von einer erheblichen Dunkelziffer ist allerdings auszugehen.

Aus der Sicht des einzelnen Patienten bzw. Arztes mögen stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff induzierte Hypoglykämien selten erscheinen; aus der Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Versichertengemeinschaft (Zielpopulation) allerdings nicht (Tabelle 1-15, gelb).

Alleine im Zeitraum 2016-2020 käme es in der Zielpopulation unter Sulfonylharnstoff zu (Tabelle 1-15, gelb):

- 87 Todesfällen aufgrund einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie,
- 5.664 Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie,
- 27.104 schwerwiegenden Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien, sowie
- 1.060.265 bestätigten symptomatischen Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien

Tabelle 1-15: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien

Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	Sitagliptin-Anwender (n=239.000)		Gesamte Zielpopulation (n=522.500)	
		2015	2016-2020	2015	2016-2020
Symptomatische Hypoglykämien mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l)					
Sulfonylharnstoff ^a	406	96.996	484.982	212.053	1.060.265
Sitagliptin ^a	34	8.216	41.080	17.962	89.809
Verhinderte Ereignisse		88.780	443.902	194.091	970.455
Hypoglykämien mit medizinischen Maßnahmen oder Neuroglykopenie					
Sulfonylharnstoff ^a	10	2.480	12.398	5.421	27.104
Sitagliptin ^a	4	886	4.428	1.936	9.681
Verhinderte Ereignisse		1.594	7.969	3.485	17.423
Krankenhauseinweisungen wegen Hypoglykämie					
Sulfonylharnstoff ^b	2,168	518	2.591	1.133	5.664
Sitagliptin ^d	0,204	49	244	107	534
Verhinderte Ereignisse		469	2.347	1.026	5.130
Tod durch Hypoglykämie					
Sulfonylharnstoff ^c	0,033	8	40	17	87
Sitagliptin ^d	0,003	1	4	2	8
Verhinderte Ereignisse		7	36	16	79

a: Kombinierte Inzidenzen aus den Studien P010, P251, P063 und P073.

b: 10 Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien (ICD10 E110, E130, E160-E162) mit Krankenhauseinweisungsfolge 2000-2002 in 4.613 Personenjahren (Glimperid: 3 stationäre Fälle in 488.918 Personentagen (977.835 DDDs; 2,05 DDDs pro Tag); Glibenclamid: 7 stationäre Fälle in 1.206.627 Personentagen (1.170.428 DDDs; 0,97 DDDs pro Tag) (Glaeske et al., 2004, Grimmsmann et al., 2010).

c: 10 tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien in 300.645 Personenjahren (Campbell, 1984).

d: Reduktion schwerer Hypoglykämien durch Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (HR 0,09; 95%-KI 0,02-0,44; p=0,003; Nutzendossier Sitagliptin vom 26. 03. 2013, Modul 1, S. 24).

Bezogen auf den Versorgungsanteil 2015 würden durch die Gabe von Sitagliptin im Laufe von fünf Jahren **vermieden** (Tabelle 1-15, grün):

- 36 Todesfälle aufgrund einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie,
- 2.347 Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie,
- 7.969 schwerwiegende Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien, sowie
- 443.902 bestätigte symptomatische Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammengefasst schützen weder die Abwesenheit von Risikofaktoren noch niedrigste Dosen vor Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien. Die Patienten sind zu jedem Zeitpunkt durch diese potentiell lebensbedrohlichen Ereignisse bedroht.

Bedeutung von Sitagliptin als Monotherapie für die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus

Im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen verfügt Sitagliptin über ein sehr geringes Risiko für hypoglykämische Ereignisse, wie unsere HbA1c-adjustierten Analysen zeigen. Durch das sehr geringe Risiko für hypoglykämische Ereignisse unabhängig vom HbA1c Werten sind bei Verordnung von Sitagliptin keine Messungen des Blut- und Harnzuckers erforderlich. Eine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in präadipösen bis adipösen Populationen bleibt meist aus. Ebenso ist der Einsatz bei älteren Patienten nicht eingeschränkt.

Die umfangreichen Daten der kardiovaskulären Sicherheitsstudie TECOS von Sitagliptin lagen zum Zeitpunkt der Erstellung der NVL nicht vor. Ihr primärer Endpunkt, die kardiovaskuläre Sicherheit gegenüber Placebo, jeweils zusätzlich zur Standardtherapie nachzuweisen, konnte die Studie erreichen. Somit steht eine Alternative zum Einsatz von Sulfonylharnstoffen zur Verfügung, die nicht mit Hinweisen auf einen kardiovaskulären Schaden, einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme assoziiert ist.

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin umfänglich den Anforderungen an eine wirksame und sichere Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus in Übereinstimmung der Ziele der NVL an eine effektive und sichere Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus.

Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

In der aktuellen NVL werden die Zielkorridore, die zwischen Arzt und Patient vereinbart werden, aufgeführt und erklärt. Diese „Zielwerte“ bzw. „Zielkorridore“ informieren den Arzt, die diabetologisch geschulte Fachkraft und den Patienten über einen im Regelfall medizinisch optimalen Wert bzw. Wertkorridor. Sie werden nicht nur durch den Diabetes definiert, sondern hängen auch von Alter, Begleiterkrankungen, Komplikationen einer Behandlung sowie begleitenden Risikofaktoren ab.

Oft können diese Ziele mit Lebensstiländerungen alleine nicht erreicht werden. Meist müssen medikamentöse Therapien zur Unterstützung herangezogen werden. Metformin ist aufgrund seiner belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und der geringen Hypoglykämierate als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Bei nicht ausreichender Senkung der Plasmaglukose sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Zweifachkombination von oralen Antidiabetika ist von daher für viele Patienten aus metabolischen Gründen notwendig und im Hinblick auf Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen günstiger, da in der Kombination häufig niedriger dosiert werden kann. Für die Auswahl der Kombinationen gibt es wenig eindeutige Evidenz. Dabei spielen Patientenpräferenzen, individuelle Therapieziele, Einfachheit der Behandlung, eventuelle Kontraindikationen eine wichtige Rolle. Falls aufgrund der Komplexität der Therapie der vaskulären Risikofaktoren oder von Komorbiditäten (u. a. "Chronic obstructive pulmonary disea" [COPD], Depression, chronische Schmerzzustände etc.) die Zahl oraler Antidiabetika zu komplex wird, können Kombinationspräparate oder parenterale blutglukosesenkende Prinzipien sinnvoll und für den Patienten hilfreich sein.

Als orale Kombinationspartner kommen u.a. Sulfonylharnstoffe und DPP-4 Inhibitoren in Frage. Die Sulfonylharnstoffe haben eine dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c nachgewiesen. Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt in der Regel im Behandlungsverlauf nach. Sie sind deshalb als Langzeitmonotherapie des Typ-2-Diabetes mellitus nur bedingt geeignet. Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen.

DPP-4 Inhibitoren besitzen im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko.

Laut der NVL ist das Ziel einer effektiven Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen.

Jede Hypoglykämie ist potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes mellitus und sein Umfeld (z. B. beim Autofahren, Bedienen von Maschinen). Daher muss das oberste Therapieziel einer antidiabetischen Behandlung zum Typ-2-Diabetes mellitus die Vermeidung von schweren Hypoglykämien sein. Dies gelingt am besten durch Einsatz von Therapieoptionen, die kein bzw. ein sehr niedriges Hypoglykämierisiko besitzen.

Hypoglykämien bringen eine Vielzahl von Gefährdungen mit sich. So können Hypoglykämien die Lebensqualität des betroffenen Patienten stark einschränken. Darüber hinaus bringen sie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit sich und erhöhen das Mortalitätsrisiko.

Schwere arzneimittelbedingte Hypoglykämien haben die gefährlichsten Verläufe:

- Es besteht keine lineare Dosis-Wirkungs-Relation, d. h. selbst kleinste Dosen (0,5 mg Glimepirid bzw. 0,875 mg Glibenclamid) führen bei Prädisposition zu schwersten Hypoglykämien.
- Die renale Exkretion von Glibenclamid und Glimepirid sowie ihrer hypoglykämisch aktiven Metaboliten ist bei Niereninsuffizienz unvorhersehbar prolongiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Es existieren unvorhersehbare Interaktionen mit Medikamenten (ACE-Hemmer, Aspirin, Fibrate, NSAR, Sedativa, Gyrase-Hemmer, Sulfonamide).
- Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien können insbesondere bei älteren Diabetikern über Stunden und Tage wiederkehren und erfordern deshalb eine längere Nachbeobachtung.
- Todesfälle durch Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien sind belegt; von einer erheblichen Dunkelziffer ist auszugehen.

Konsequenzen von arzneimittelbedingte Hypoglykämien:

- Das Hypoglykämierisiko korreliert besonders eng mit dem HbA1c-Wert und damit mit der Blutzuckerkontrolle: Niedrige HbA1c-Werte sind ein sensitiver Prädiktor für rekurrente, häufig vom Patienten, von Angehörigen oder Pflegepersonal nicht bemerkte Unterzuckerungen.
- Hypoglykämien bei älteren Patienten sind eine besondere Herausforderung. Diese Patienten sind besonders gefährdet, weil sie die Symptome einer Hypoglykämie häufig falsch deuten, sich hilflos fühlen, stürzen bzw. einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden können. Typische Warnzeichen der Unterzuckerung wie Zittern oder Schwindel werden oft nicht mit dem Diabetes in Verbindung gebracht, sondern auf das Alter oder andere Erkrankungen geschoben. Es genügt daher nicht, nur den Patienten zu schulen. Geschult werden müssen auch Familienmitglieder oder das Personal von Alten- und Pflegeheimen.
- Dass Hypoglykämien Herzrhythmusstörungen induzieren, wird durch Einzelfallbeobachtungen und prospektive Untersuchungen gestützt. In einer aktuellen Untersuchung wurden simultan Blutglukose und EKG über 24 Stunden bei 24 Patienten mit Typ-1-Diabetes analysiert. In dieser Studie konnte ein simultanes Auftreten von Herzrhythmusstörungen während 62 % der hypoglykämischen Phasen dokumentiert werden. Stahn et al haben Patienten mit Typ-2-Diabetes mittels “Continuous glucose monitoring“ CGM und 24-Stunden-EKG untersucht. Sie legen aufgrund der Studienergebnisse einen Zusammenhang zwischen einem gesteigerten Risiko für Arrhythmien durch Episoden schwerer Hypoglykämien nahe.
- Bei anhaltender Hypoglykämie kommt es zu einer irreversiblen Schädigung und Zellnekrose mit dauerhaften klinischen Defiziten. Der Mechanismus der Schädigung ist dem der zerebralen Ischämie verwandt.
- Besonders die neurokognitiven Defizite werden vom Patienten als bedrohlich erlebt. Ob und wann rezidivierende Hypoglykämien zu bleibenden kognitiven

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Einschränkungen führen, ist nicht abschließend geklärt, jedoch mehren sich die Hinweise für bleibende Defizite nach wiederholten moderaten Hypoglykämien.

- Auch stören Hypoglykämien nachhaltig die körpereigenen Gegenregulationsmechanismen und vor allem auch die Wahrnehmung früher Hypoglykämiesymptome, so dass das individuelle Risiko einer Hypoglykämie zunimmt.

Vermeidung von Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien (in Kombination mit Metformin)

Weder die Abwesenheit von Risikofaktoren noch Niedrigstdosen von Glimepirid (0,5 mg pro Tag) oder Glibenclamid (0,875 mg pro Tag) schützen Betroffene und ihr Umfeld (z. B. beim Autofahren, Bedienen von Maschinen) vor potentiell gefährlichen bzw. lebensgefährlichen iatrogenen - Hypoglykämien.

Von einem Arzneimittel wie Sitagliptin, welches die Insulinsekretion glucoseabhängig stimuliert und daher kein eigenes Hypoglykämierisiko haben kann, ist zu erwarten, dass Hypoglykämien selbst dann äußerst selten sind, wenn iatrogene Sulfonylharnstoff - Hypoglykämien besonders häufig sind, zum Beispiel bei älteren Patienten.

Genau dieses findet sich nach Abbildung 1: Unter Metformin + Sulfonylharnstoff eine höhere Inzidenz an bestätigten Hypoglykämien bei älteren (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten. Im Gegensatz dazu unter Metformin + Sitagliptin selbst am HbA_{1c}-Zielwert in beiden Altersgruppen ein verschwindend geringes Hypoglykämierisiko.

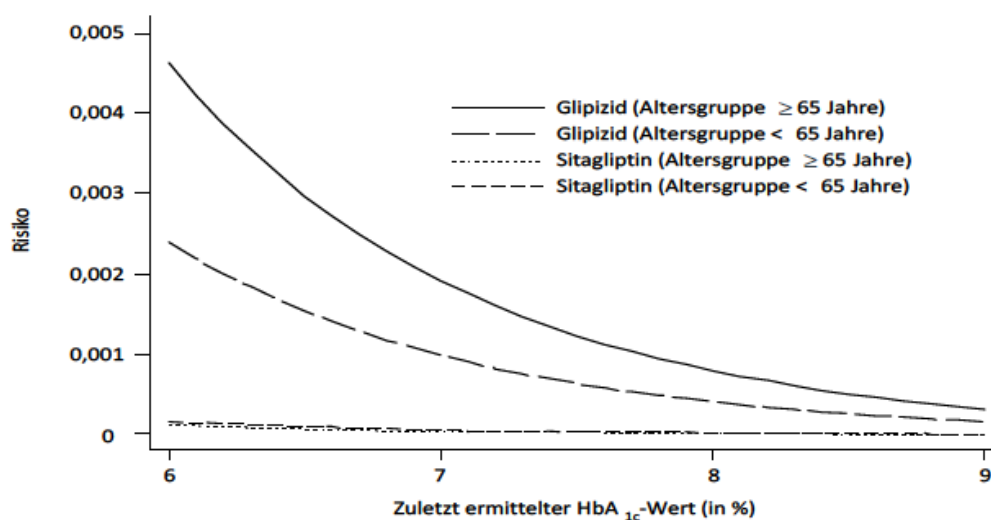


Abbildung 1: Risiko für das Auftreten von Hypoglykämie (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤ 70 mg/dl) – in Abhängigkeit vom zuletzt gemessenen HbA_{1c}-Wert, Behandlung bzw. Alter – in der Zulassungsstudie P024 (Reproduziert aus Krobot et al., 2012)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aus der Sicht des einzelnen Patienten bzw. Arztes mögen stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien selten erscheinen; aus der Sicht der GKV-Versichertengemeinschaft (Zielpopulation) im Zeitraum 2011 - 2015 allerdings gewiss nicht (Tabelle 1-16, gelb).

Tabelle 1-16: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien

Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	Sitagliptin/Metformin-Patienten in freier oder fixer Kombination (n=524.000)		Gesamte Zielpopulation (n=634.000)	
		2015	2016-2020	2015	2016-2020
Symptomatische Hypoglykämien mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l)					
Sulfonylharnstoff ^a	1098	575.098	2.875.492	695.825	3.479.126
Sitagliptin ^a	131	68.408	342.038	82.768	413.839
Verhinderte Ereignisse		506.691	2.533.455	613.057	3.065.287
Hypoglykämien mit medizinischen Maßnahmen oder Neuroglykopenie					
Sulfonylharnstoff ^a	21	11.095	55.476	13.424	67.121
Sitagliptin ^a	4	1.849	9.244	2.237	11.185
Verhinderte Ereignisse		9.246	46.231	11.187	55.937
Krankenhauseinweisungen wegen Hypoglykämie					
Sulfonylharnstoff ^b	2,168	1.136	5.680	1.374	6.872
Sitagliptin ^d	0,238	125	625	151	756
Verhinderte Ereignisse		1.011	5.055	1.223	6.116
Tod durch Hypoglykämie					
Sulfonylharnstoff ^c	0,033	17	87	21	105
Sitagliptin ^d	0,004	2	10	2	12
Verhinderte Ereignisse		16	78	19	94
a: Studie P803 mit Glimepirid.					
b: 10 Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien (ICD10 E110, E130, E160-E162) mit Krankenhauseinweisungsfolge 2000-2002 in 4.613 Personenjahren (Glimepirid: 3 stationäre Fälle in 488.918 Personentagen (977.835 DDDs; 2,05 DDDs pro Tag); Glibenclamid: 7 stationäre Fälle in 1.206.627 Personentagen (1.170.428 DDDs; 0,97 DDDs pro Tag) (Glaeske et al., 2004, Grimmshann et al., 2010).					
c: 10 tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien in 300.645 Personenjahren (Campbell, 1984).					
d: Reduktion schwerer Hypoglykämien (P024/P803, HR=0,11, 95% KI 0,03; 0,37, p \leq 0,001; Nutzendossier Sitagliptin vom 26. 03. 2013, Modul 1, S. 29).					

Alleine im Zeitraum 2016 - 2020 käme es in der Zielpopulation unter Sulfonylharnstoff + Metformin zu (Tabelle 1-16, gelb):

- 105 Todesfällen aufgrund einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie
- 6.872 Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie
- 67.121 schwerwiegenden Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien sowie
- 3.479.126 bestätigten symptomatischen Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zusammengefasst schützen weder die Abwesenheit von Risikofaktoren noch Niedrigstdosen vor Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien. Die Patienten sind zu jedem Zeitpunkt durch diese potentiell lebensbedrohlichen Ereignisse gefährdet.

Kardiovaskuläre Sicherheit

In den vergangenen Jahren wurden immer wieder Endpunktstudien bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus publiziert, in denen es Bedenken zur kardiovaskulären Sicherheit gab. So war beispielsweise die antidiabetische Behandlung mit Rosiglitazon teilweise mit einem vermehrten Auftreten von Myokardinfarkten und erhöhter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert. Die FDA verschärfte daraufhin 2008 die Richtlinien für zukünftige Antidiabetika.

Neue Medikamente müssen in kardiovaskulären Endpunktstudien nachweisen, dass sie das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöhen. Primäres Ziel dieser kardiovaskulären Sicherheitsstudien ist die Nichtunterlegenheit einer neuen Substanz im Vergleich zu Placebo jeweils zusätzlich zur Standardtherapie. Für weitere Fragestellungen sind diese Studien nicht konzipiert und somit auch nicht auf die Beurteilung des kardiovaskulären Nutzens einer HbA1c-Senkung ausgelegt. Der HbA1c-Wert soll in beiden Behandlungsarmen vergleichbar sein. Zu diesem Zweck können die blutzuckersenkenden Therapien gemäß den lokalen Therapieleitlinien angepasst werden. Dadurch können kardiovaskuläre Sicherheit und kardiovaskulärer Nutzen unabhängig vom HbA1c-Wert evaluiert werden.

Als Konsequenz wurden viele große kardiovaskuläre Endpunktstudien an über 150.000 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus initiiert. In den meisten Studien wurden bzw. werden die Effekte Inkretin-basierter Antidiabetika untersucht.

Das Ziel der Nichtunterlegenheit hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos konnte bislang in mehreren „non-inferiority trials“ für DPP-4-Inhibitoren gezeigt werden.

In der Studie TECOS wurde in einem Kollektiv von 14.671 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einer dokumentierten kardiovaskulären Vorerkrankung die Rate definierter schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse, bestehend aus kardiovaskulären Todesfällen, nicht tödlichen Herzinfarkten oder Schlaganfällen bzw. instabiler Angina pectoris, die eine Hospitalisierung erforderlich machten (primärer kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt), untersucht. Die Behandlung beider Studiengruppen war an den jeweils individuellen Zielwerten der Patienten ausgerichtet und sollte in beiden Gruppen, um Effekte aus Unterschieden in der Blutzuckereinstellung zu minimieren, gleich sein („glycemic equipoise“).

Die Gabe von Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Standardtherapie führte nicht zu einer höheren Ereignisrate als unter der Standardtherapie + Placebo ($p < 0,001$). Die „Standardversorgung“ war definiert als die Therapie, die dem Patienten durch seinen Arzt auf der Grundlage der üblichen ärztlichen Praxis sowie der lokalen Leitlinien verordnet wurde. Dies schloss die Fortführung der bei Baseline begonnenen Therapie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mit bedarfsweiser Anpassung der unverblindeten Behandlung während der Studie ein. Es gab unter Sitagliptin nicht mehr herzinsuffizienzbedingte Krankenhauseinweisungen als unter Placebo (3,1 % vs. 3,1 %; $p = 0,98$).

Insgesamt konnte Sitagliptin mit TECOS die von der FDA geforderte kardiovaskuläre Sicherheitsstudie vorlegen und das Studienziel der Nichtunterlegenheit zu Placebo zusätzlich zur Standardtherapie nachweisen.

Für Sulfonylharnstoffe hingegen scheint eine gegenteilige Evidenz im Vergleich zu Placebo vorzuliegen. Keiner der zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in den letzten 56 Jahren zugelassenen über zehn Sulfonylharnstoffe hat einen Beleg zur kardiovaskulären Sicherheit gegenüber Placebo vorlegt.

Es gibt nur eine einzige kardiovaskuläre Endpunktstudie [University Group Diabetes Program (UGDP)]:

- In dieser kardiovaskulären Endpunktstudie findet sich ein Schaden für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo.
- Nur 409 UGDP-Patienten reichten aus, um eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo nachzuweisen (10 vs. 0 Ereignisse, Peto-OR= 7.8, 95 %-KI 2.2 bis 27.2, $p = 0.001$, number-needed-to-harm (NNH) = 21 über 5 bis 8 Jahre).
- Das Schadenssignal aus der UGDP-Studie für Tolbutamid vs. Placebo wurden nie konfirmatorisch widerlegt.

Für alle anderen Sulfonylharnstoffe einschließlich Glimperid und Glibenclamid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Placebo; und damit jegliche Evidenz für die kardiovaskuläre Sicherheit im Vergleich zu Placebo.

Daher trägt jede Sulfonylharnstoff-Fachinformation in der Vereinigten Staaten zu Beginn des Abschnittes "Warnings" einen kardiovaskulären FDA-Warnhinweis.

Für die Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff besteht ebenfalls gegenteilige Evidenz:

- Es findet sich eine Studie: UK Prospective Diabetes Study 34 (UKPDS 34). In dieser Studie findet sich ein Schaden für Metformin + Glibenclamid („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Glibenclamid alleine.
- Nur 517 Patienten reichten in der UKPDS34-Studie aus, um für die Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sulfonylharnstoff alleine einen Anstieg der Gesamtsterblichkeit (17,5 % vs. 11,5 %, RR = 1,60, p (log-rank) = 0,041, number-needed to-harm (NNH) = 17 über 6 bis 7 Jahre) bzw. einen Anstieg der diabetesbezogenen Sterblichkeit (9,7 % vs. 5,2 %, RR = 1,96, p (log rank) = 0,039, number-needed-to-harm (NNH) = 23 über 6 bis 7 Jahre) nachzuweisen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Die Schadenssignale aus der UKPDS34-Studie für Metformin + Glibenclamid im Vergleich zu Glibenclamid alleine wurden nie konfirmatorisch widerlegt.

Für alle anderen Sulfonylharnstoff-Metformin-Kombinationen einschließlich Metformin-Glimepirid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Metformin alleine bzw. Sulfonylharnstoff alleine; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden der Kombination Metformin und Sulfonylharnstoff.

Insgesamt wird in der Praxisleitlinie der DDG dieser Themenkomplex wie folgt zusammengefasst:

„Aufgrund der kritischen Analyse der UKPDS ist die Evidenz bezüglich positiver Effekte auf harte klinische Endpunkte nicht in jedem Fall überzeugend. Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin zeigen im Gegenteil signifikante Steigerungen kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität. Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit Polypharmazie und Nierenfunktionsstörungen. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der umfangreichen Studien SAVOR (Saxagliptin), EXAMINE (Alogliptin, ist nicht in Deutschland erhältlich), TECOS (Sitagliptin) zum Effekt von DPP-4-Inhibitoren auf kardiovaskuläre Endpunkte, die in ihrem primären Endpunkt jeweils die kardiovaskuläre Sicherheit des untersuchten DPP-4-Inhibitors nachweisen konnten, stehen Alternativen zum Einsatz von Sulfonylharnstoffen zur Verfügung, die nicht mit einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme assoziiert sind.“

Bedeutung einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin + Sitagliptin für die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus

Sulfonylharnstoffe weisen ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und die Gefahr schwerer und prolongierter, unter Umständen letaler Hypoglykämien. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoffen - insbesondere in Kombination mit Metformin - wurden nie ausgeräumt. Im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen verfügt Sitagliptin über ein sehr geringes Risiko für hypoglykämische Ereignisse, wie unsere HbA1c-adjustierten Analysen zeigen. Durch das sehr geringe Risiko für hypoglykämische Ereignisse sind bei Verordnung von Sitagliptin keine Messungen des Blut- und Harnzuckers erforderlich. Eine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in präadipösen bis adipösen Populationen bleibt aus. Kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle sind in unseren Studien über zwei Jahre im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen seltener.

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin umfänglich den Anforderungen an eine wirksame und sichere Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung nach der NVL.

Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff

Die Zielpopulation ist charakterisiert durch Patienten mit einem fortgeschrittenen Typ-2-Diabetes mellitus, die mit Sulfonylharnstoff nicht ausreichend behandelt werden können. Therapeutisch ergeben sich für die erforderliche Intensivierung der Therapie verschiedene Möglichkeiten: ein Wechsel des Therapieregimes auf eine basal unterstützte orale Therapie oder der Wechsel auf eine orale Zweifach-Kombinationstherapie.

Gemäß Fachinformation kann Sitagliptin mit Sulfonylharnstoffen kombiniert werden und ermöglicht dem behandelnden Arzt eine leitliniengerechte Therapie ohne eine frühzeitige Umstellung auf Insulin. Letztere ist bekanntermaßen mit subkutanen Injektionen und der Erfordernis einer regelmäßigen Kontrolle der Blut- und Harnzuckerwerte verbunden, die von den Patienten als belastend empfunden werden können.

Sitagliptin als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin

Die Zielpopulation ist charakterisiert durch Patienten mit einem fortgeschrittenen Typ-2-Diabetes mellitus, die mit einer oralen Zweifachtherapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff nicht ausreichend behandelt werden können. Therapeutisch ergeben sich für die erforderliche Intensivierung der Therapie verschiedene Möglichkeiten: ein Wechsel des Therapieregimes auf eine basal unterstützte Insulintherapie oder der Wechsel auf eine orale Dreifach-Kombinationstherapie.

Die Gabe von mehr als zwei oralen Antidiabetika kann individuell sinnvoll sein, wenn eine Insulintherapie noch nicht indiziert ist, der Patient mit einer Insulintherapie (noch) nicht einverstanden ist oder aus anderen Gründen diese Therapie hinausgezögert werden soll.

Gemäß Fachinformation kann Sitagliptin mit Metformin und Sulfonylharnstoff kombiniert werden und ermöglicht dem behandelnden Arzt eine leitliniengerechte Therapie ohne eine frühzeitige Umstellung auf Insulin. Letztere ist bekanntermaßen mit subkutanen Injektionen und der Erfordernis einer regelmäßigen Kontrolle der Blut- und Harnzuckerwerte verbunden, die von den Patienten als belastend empfunden werden können.

Sitagliptin als freie Kombinationstherapie mit Humaninsulin, mit oder ohne Metformin

Die Zielpopulation ist charakterisiert durch Patienten mit einem fortgeschrittenen Typ-2-Diabetes mellitus, die mit einer stabilen Insulindosis (mit oder ohne Metformin) nicht ausreichend behandelt werden können.

Insulin ist das älteste und effektivste Medikament zur Glukosesenkung. Heute werden fast nur noch Humaninsuline und daraus entwickelte Insulinaloga angewandt. Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern. Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bevor die Entscheidung zur Insulintherapie fällt, sollte geklärt sein, ob die Ursache der unzureichenden Stoffwechseleinstellung aufgrund einer der folgenden Faktoren zustande kommt:

- ein verkannter Autoimmundiabetes besteht, der die bei Typ-1-Diabetes indizierte Insulintherapie erfordert;
- eine vorübergehende Ursache des Versagens einer Therapie mit oralen Antidiabetika (Infekte, mangelnde Therapieadhärenz, Operationen, andere Begleiterkrankungen) vorliegt oder
- ein echtes Versagen einer Therapie mit oralen Antidiabetika vorliegt.

Von den oben beschriebenen Ursachen hängt ab, ob eine passagere oder dauernde Insulintherapie angewendet werden soll. Trifft Letzteres zu, ist zu entscheiden, ob die Insulintherapie als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika durchgeführt werden soll. Die Kombination einer Insulintherapie mit oralen Antidiabetika kann gegenüber der Monotherapie Vorteile bieten: Die Anwendung des Insulins kann einfacher sein, da das Stoffwechselziel häufig mit einer abendlichen Basalinsulindosis unter Beibehaltung der oralen Antidiabetika erreicht wird. Außerdem ist das Hypoglykämierisiko eher niedrig, Insulin kann eingespart werden. Die Gewichtszunahme kann vermindert werden.

Gemäß Fachinformation ist Sitagliptin indiziert, wenn die Notwendigkeit einer Intensivierung besteht, da eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-17 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Als Monotherapie	522.500
B	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	634.600
C	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	35.900
D	Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin	62.400
E	Zusätzlich zu Insulin mit oder ohne Metformin	450.000 - 650.000
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-18 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Als Monotherapie	Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	beträchtlich	522.500
B	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	Patienten bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	erheblich	634.600
C	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	Patienten bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	kein Zusatznutzen	35.900
D	Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin	Patienten bei denen Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	kein Zusatznutzen	62.400

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
E	Zusätzlich zu Insulin mit oder ohne Metformin	Patienten bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken	beträchtlich	450.000 - 650.000
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Als Monotherapie	565,01 €	295.215,17 €
B	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	599,50 € - 668,48 €	380.381,23 € - 424.152,21 €
C	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff ^d	578,35 € - 782,55 €	20.762,69 € - 28.093,49 €
D	Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin ¹	612,84 € - 886,03 €	38.241,24 € - 55.288,02 €
E	Zusätzlich zu Insulin mit oder ohne Metformin ²	1.143,51 € - 1.894,51 €	514.580,65 € - 1.231.429,88 €

^a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Berücksichtigte Patientenzahlen: A: 522.500; B: 634.500; C: 35.900; D: 62.400; E: 450.000-650.000

¹ Darstellung der Jahrestherapiekosten pro Patient und GKV gesamt resultierend aus der Berücksichtigung von Glimperid und Glibenclamid als Sulfonylharnstoff.

² Darstellung der Jahrestherapiekosten pro Patient und GKV gesamt resultierend aus der Berücksichtigung oder Nicht-Berücksichtigung von Metformin.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-20 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-19.

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro
1.249.180,98 € - 2.034.178,77 €

Geben Sie in Tabelle 1-21 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-21: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Als Monotherapie	Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	565,01 €	295.215,17 €
B	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	Patienten bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	599,50 € - 668,48 €	380.381,23 € - 424.152,21 €
E	Zusätzlich zu Insulin mit oder ohne Metformin ¹	Patienten bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.	1.143,51 € - 1.894,51 €	514.580,65 € - 1.231.429,88 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Berücksichtigte Patientenzahlen: A: 522.500; B: 634.500; E: 450.000-650.000 ¹ Darstellung der Jahrestherapiekosten pro Patient und GKV gesamt resultierend aus der Berücksichtigung oder Nicht-Berücksichtigung von Metformin.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-22 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-21.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-22: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro
1.190.177,05 € - 1.950.797,26 €

Geben Sie in Tabelle 1-23 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-23: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Als Monotherapie	Glimepirid	Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	30,62 € - 214,38 €	15.998,66 € - 112.013,55 €
		Glibenclamid		13,34 € - 133,84 €	6.971,60 € - 69.929,66 €
B	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	Glimepirid plus Metformin	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	65,11 € - 321,02 €	41.313,53 € - 203.687,72 €
		Glibenclamid plus Metformin		47,84 € - 237,31 €	30.351,48 € - 150.575,84 €
C	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Glimepirid	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	641,76 € - 1.455,05 €	23.039,02 € - 52.236,12 €
		Humaninsulin plus Glibenclamid		624,48 € - 1.371,34 €	22.418,79 € - 49.231,05 €
		CT		611,14 € - 1.291,28 €	21.939,78 € - 46.357,02 €
D	Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und	Humaninsulin plus Metformin	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit einem Sulfonylharnstoff	645,63 € - 1.394,76 €	40.287,21 € - 87.032,98 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
	Metformin	CT	und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	611,14 € - 1.291,28 €	38.134,88 € - 80.575,99 €
E	Zusätzlich zu Insulin mit oder ohne Metformin	Humaninsulin plus Metformin	Patienten, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.	645,63 € - 1.394,76 €	290.532,79 € - 906.593,58 €
		CT		611,14 € - 1.291,28 €	275.011,17 € - 839.333,21 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 Berücksichtigte Patientenzahlen: A: 522.500; B: 634.500; C: 35.900; D: 62.400; E: 450.000-650.000
 CT: konventionelle Insulintherapie

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

Sitagliptin ist bei Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Mono- oder Kombinationstherapie zugelassen. Die Anwendungsgebiete sind oben in Abschnitt 1.3 differenziert beschrieben.

Bei einer qualitätsgesicherten Anwendung von Sitagliptin gilt es unter Berücksichtigung der entsprechenden Dosierung der jeweiligen Patientenpopulationen (siehe unten Zusammenfassung Abschnitt 4.2) insbesondere die Gegenanzeigen sowie die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, siehe unten, Zusammenfassung der Abschnitte 4.3 sowie 4.4 der Fachinformation.

Sitagliptin sollte während Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden; Daten zu einem Einfluss auf die menschliche Fertilität liegen nicht vor (Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Der Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wird als vernachlässigbar beschrieben (Abschnitt 4.7 der Fachinformation).

Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel wird als gering beschrieben, jedoch sollten Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität sowie Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung entsprechend überwacht werden (siehe unten Zusammenfassung Abschnitt 4.5 der Fachinformation und „Notwendigkeit kurz- oder langfristiger Überwachungsmaßnahmen“).

Besondere Maßnahmen zum Nebenwirkungsmanagement sind in der Fachinformation nicht vorgegeben, außer zu den im Kapitel „Warnhinweise“ beschriebenen Nebenwirkungen. Berichtete Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen, supportiven Maßnahmen ergriffen werden (Abschnitt 4.9 der Fachinformation).

Dosierung und Art der Anwendung (Zusammenfassung des Abschnitts 4.2 der Fachinformation)Dosierung

Die Dosis beträgt 100 mg Sitagliptin einmal täglich. In Kombination mit Metformin und/oder einem PPAR γ -Agonisten, Beibehaltung der Dosis von Metformin und/oder des PPAR γ -Agonisten. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin, ggf. Dosisanpassung des Sulfonylharnstoffs oder Insulins.

Spezielle Patientengruppen*Nierenfunktionsstörung*

Bei leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] \geq 50 ml/min): keine Dosisanpassung. Bei mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl \geq 30 bis $<$ 50 ml/min): Dosis von Sitagliptin 50 mg einmal täglich. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl $<$ 30 ml/min) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD): Dosis von Sitagliptin 25 mg einmal täglich.

Leberfunktionsstörung

Bei leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung: keine Dosisanpassung. Bei schwerer Leberfunktionsstörung: Vorsicht geboten.

Ältere Patienten

Keine altersabhängige Dosisanpassung.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit bei Pat. unter 18 Jahren sind nicht erwiesen (keine Daten).

Art der Anwendung

Einnahme unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Zusammenfassung des Abschnitts 4.4 der Fachinformation)

Allgemeine Hinweise

Nicht bei Typ-1-Diabetikern oder diabetischer Ketoazidose.

Akute Pankreatitis

Bei Anwendung von DPP-4 Inhibitoren Risiko einer akuten Pankreatitis möglich: Information der Patienten über Symptomatik erforderlich. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis: Absetzen von Sitagliptin sowie anderer potenziell eine Pankreatitis verursachender Arzneimittel; bei Bestätigung einer akuten Pankreatitis, Therapie mit Sitagliptin nicht wieder aufnehmen. Vorsicht bei Pankreatitis in der Krankengeschichte.

Hypoglykämien bei Kombination mit anderen Antidiabetika

In Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff Hypoglykämien möglich: Daher ggf. Dosisanpassung des Sulfonylharnstoffs oder Insulins.

Nierenfunktionsstörung

Bei mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung sowie bei einer Nierenerkrankung im Endstadium, mit Hämo- oder Peritonealdialyse: geringere Dosierungen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Einschließlich Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschl. Stevens-Johnson-Syndrom: bei Verdacht auf Überempfindlichkeitsreaktion: Absetzen von Sitagliptin. Abklärung anderer möglicher Ursachen und Einleitung alternativer Diabetesbehandlung.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Zusammenfassung des Abschnitts 4.5 der Fachinformation)

Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel ist gering.

Bei normaler Nierenfunktion spielt die Metabolisierung nur eine geringe, bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) möglicherweise eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin. Potente Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) verändern möglicherweise die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium.

Die Wirkung von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität unter gemeinsamer Behandlung von Sitagliptin und Digoxin wird Überwachung empfohlen.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin ein Risiko für eine Hypoglykämie besteht.

Anforderungen an die Diagnostik

Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Sitagliptin indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle.

Aus der Fachinformation für Sitagliptin ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik.

Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Modul 3 Abschnitt 3.4.1 (siehe entsprechende Kapitel der Fachinformation).

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte/Ärztinnen und des med. Fachpersonals

Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Sitagliptin indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle.

Aus der Fachinformation für Sitagliptin ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Fachpersonals.

Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Modul 3 Abschnitt 3.4.1 (siehe entsprechende Kapitel der Fachinformation).

Das medizinische Fachpersonal wird zur Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung über das nationale Meldesystem aufgefordert, um eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels zu gewährleisten.

Anforderungen an die Infrastruktur

Besondere Anforderungen an die Infrastruktur der behandelnden Ärzte ist der Fachinformation nicht zu entnehmen.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Eine generelle Beschränkung der Dauer der Behandlung der Patienten - über die in Abschnitt „Warnhinweise“ hinaus beschriebenen Bedingungen - ist derzeit nicht gegeben.

Notwendigkeit kurz- oder langfristiger Überwachungsmaßnahmen

Kurz- oder langfristige spezielle Überwachungsmaßnahmen sind nicht erforderlich, die behandelnden Personen oder Einrichtungen müssen nicht für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein. Es sind hier vor allem die Unterabschnitte „Dosierung“ (siehe oben) und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ (siehe oben und als Kurzzusammenfassung unten) der Fachinformation zu berücksichtigen.

Hinsichtlich Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen sollten Patienten über Symptome einer akuten Pankreatitis (anhaltende starke Bauchschmerzen) informiert werden; bei Verdacht auf eine Pankreatitis ist Sitagliptin abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis, ist die Therapie mit Sitagliptin nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist generell Vorsicht geboten.

Unter Kombinationstherapie mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen wird empfohlen zur Verringerung des Risikos von Hypoglykämien ggf. eine Dosisanpassung von Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen vorzunehmen. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen werden geringere Dosierungen von Sitagliptin empfohlen.

Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel wird als gering beschrieben, jedoch sollten Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Da primär das Enzym CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortlich ist, könnte die Metabolisierung jedoch bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium verändern.

Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen, supportiven Maßnahmen ergriffen werden, z. B. nicht resorbierte Substanz aus dem Gastrointestinaltrakt entfernen, den Patienten klinisch überwachen (einschließlich der Erstellung eines EKGs) und evtl. erforderliche unterstützende Behandlungen einleiten.

Interaktion mit Arzneimitteln

Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel wird als gering beschrieben, jedoch sollten Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Da primär das Enzym CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortlich ist, könnte die Metabolisierung jedoch bei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium verändern.

Interaktion mit Lebensmitteln

Interaktionen mit Lebensmitteln werden in der Fachinformation nicht beschrieben. Da die gleichzeitige Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin hatte, kann Sitagliptin unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

1.8.1 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Zusammenfassung der Anforderungen aus Annex IIB/C/D hinsichtlich qualitätsgesicherter Anwendung**Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

- Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Detailliertere Informationen dazu entnehmen Sie bitte Modul 3, Abschnitt 3.4.

1.8.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im Zusammenhang mit dem PSU-032-Verfahren (EMA/H/C/722/PSUSA/2711/201408) wurde 2015 ein Annex IV für Sitagliptin erstellt, mit der Auflage, die Nebenwirkungen „Bullöses Pemphigoid“ und „Arthropathie“ in die Fachtexte aufzunehmen, siehe Modul 3, Abschnitt 3.4, dieser wurde nach Abschluss des Verfahrens Folge geleistet.

1.8.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die wichtigen Sicherheitsbedenken für Sitagliptin werden allein durch Routinemaßnahmen zur Risikominimierung minimiert.

Tabelle 1-24: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Überempfindlichkeitsreaktionen: anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, exfoliative Hauterkrankungen und Stevens-Johnson Syndrom	SmPC: Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen; Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
Hypoglykämien in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	SmPC: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung; Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen; Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen; Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften	Keine
Hypoglykämien in Kombination mit Insulin	SmPC: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung; Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen; Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen; Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften	Keine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, Bauchschmerzen, Flatulenz, Schmerzen im Oberbauch, und verwandte Bezeichnungen (Dyspepsie und Gastritis)	SmPC: Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen	Keine
Muskuloskelettale Erkrankungen: Osteoarthritis, Schmerzen in den Extremitäten, verwandte Bezeichnungen (wie Arthralgia, Myalgie, Myopathie)	SmPC: Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen	Keine
Pankreatitis	SmPC: Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Infektionen: Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und verwandte Bezeichnungen (Bronchitis, akute Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis, und Rhinitis)	SmPC: Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
Neurotoxizität: Tremor, Ataxie und Gleichgewichtsstörungen	Keine	Keine
Suizidale Gedanken, Suizid und Depression	Keine	Keine
Hautreaktionen: Kontaktdermatitis	Keine	Keine
Nierenfunktionsstörung, einschl. akutes Nierenversagen (mit gel. erforderlicher Dialyse)	SmPC: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen; Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen	Keine
Pankreaskarzinom	Keine	Keine
Rhabdomyolyse	Keine	Keine
Fehlende Information		
Patienten unter 18 Jahren	SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung; Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften; Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften	Keine
Exposition während Schwangerschaft und Stillzeit	SmPC: Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und	Keine
Theoretisches kanzerogenes Potential	Keine	Keine

1.8.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als zuvor beschrieben.

1.8.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 1.8

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 1.8.1 bis 1.8.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in Abschnitt 1.8 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente, d. h. der aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und des RMP Sitagliptin Einzelne Abschnitte der Fachinformation wurden zusammenfassend gekürzt.

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.