

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sitagliptin/Metformin (Janumet[®], Velmetia[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.06.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	8
1.1 Administrative Informationen.....	9
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	10
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	12
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	14
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen.....	16
1.5.1 Medizinischer Nutzen.....	16
1.5.1.1 Kodierung A – Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie.....	16
1.5.1.2 Kodierung B – Sitagliptin/Metformin Festkombination in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff.....	23
1.5.1.3 Kodierung C – Zusätzlich zu Insulin.....	24
1.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	28
1.5.2.1 Kodierung A – Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie.....	28
1.5.2.2 Kodierung B – Sitagliptin/Metformin Festkombination in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff.....	34
1.5.2.3 Kodierung C – Zusätzlich zu Insulin.....	34
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	37
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	50
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	54
1.8.1 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	63
1.8.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	64
1.8.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	65
1.8.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	67
1.8.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 1.8.....	67

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	9
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	9
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	10
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin	18
Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse des direkten Vergleichs zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) vs. Insulin (+/- Metformin)	25
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin	29
Tabelle 1-12: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Sitagliptin + Insulin (+/- Metformin) vs. Insulin (+/- Metformin).....	35
Tabelle 1-13: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien	42
Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	48
Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	49
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	50
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	50
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	51
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	52
Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	53

Tabelle 21: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung..... 65

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).....	41

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym (Angiotensin Converting Enzyme)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
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)
ESRD	End-stage renal disease
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
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OR	Odds Ratio
PPAR γ	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor Gamma
RMP	Risk Management Plan

Abkürzung	Bedeutung
RR	Relatives Risiko
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) und Metforminhydrochlorid
Handelsname:	Janumet[®] 50 mg/850 mg Filmtabletten Janumet[®] 50 mg/1000 mg Filmtabletten Velmetia[®] 50 mg/850 mg Filmtabletten Velmetia[®] 50 mg/1000 mg Filmtabletten
ATC-Code:	Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen von oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD07

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

Die Festkombination Sitagliptin/Metformin (Janumet[®], Velmetia[®]) ist eine Kombination zweier Antidiabetika mit komplementären Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Typ-2-Diabetikern: Sitagliptinphosphat, ein Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitor und Metforminhydrochlorid, ein Vertreter der Substanzklasse der Biguanide

Sitagliptin gehört zu einer Substanzklasse oraler Antidiabetika, den sog. 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 erhöht sind, erhöhen GLP-1 und GIP die Insulinsynthese und –freisetzung aus den Beta-Zellen des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

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.

Metformin verbessert die glykämische Kontrolle ohne Stimulation der Insulinsekretion und ohne Gefahr der Hypoglykämie bzw. Gewichtszunahme. Metformin bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Sitagliptin und Metformin besitzen unterschiedliche, in einer Kombination jedoch komplementäre Wirkmechanismen.

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)

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
Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.	16.07.2008	A
In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.	16.07.2008	B
Zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	28.10.2009	C
Als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma(PPAR γ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidin) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPAR γ -Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.	02.06.2009	entfällt – siehe Protokoll der G-BA Beratung vom 20.08.2012 ^b

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 Festkombinationstherapie	Metformin plus Sulfonylharnstoff
B	Sitagliptin/Metformin Festkombination in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam ist
C	Zusätzlich zu Insulin	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: Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Anwendungsgebiet B: Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)
- Anwendungsgebiet C: 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 C umfasst Patienten, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin 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

Die Festkombination (Janumet[®], Velmetia[®]) besteht aus Metformin (850 mg bzw. 1.000 mg) und Sitagliptin (50 mg) und wird zweimal täglich verabreicht. Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit den Einzelwirkstoffen vorgenommen, da die Tagesdosierung der Einzelwirkstoffe in den Studien mit den patientenrelevanten Endpunkten mit der Tagesdosierung der Festkombination vergleichbar und die freie und die feste Kombination bioäquivalent sind.

1.5.1.1 Kodierung A – Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie

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. 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Glimperid. Die Ergebnissicherheit aller patientenrelevanten Endpunkte wurde mit Ausnahme der Veränderung des Körpergewichts in der Studie P024 als hoch eingestuft. Im vorliegenden Dossier zur Festkombination Sitagliptin/Metformin werden die in der MSD Stellungnahme zur Erstbewertung nachgereichten Subgruppenanalysen nach der maximal verträglichen Metformindosis entsprechend der Fachinformationen von Janumet[®] bzw. Velmetia[®] ergänzend dargestellt (< 1.700 mg vs. ≥ 1.700 mg). Es zeigt sich ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Sitagliptin über beide Metformindosierungen hinweg. Daher werden die Aussagen zum Nutzen und Zusatznutzen der Festkombination Sitagliptin/Metformin von den Gesamtstudienresultaten abgeleitet.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: 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 1-8: 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] ^{e,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 1-8: 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); Glimpepirid (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 EuroQoL-5 Dimensions (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 bzw. Sitagliptin/Metformin 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.

1.5.1.2 Kodierung B – Sitagliptin/Metformin Festkombination 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 bzw. Sitagliptin/Metformin 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 – Zusätzlich zu Insulin

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. In beiden Armen hatten mehr als 80 % der Patienten zu Beginn und während der Studie eine Metformin-Hintergrundtherapie. 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eine Optimierung der bestehenden Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung auf patientenindividueller Basis in Abhängigkeit der Nüchternplasmaglukosewerte erlaubt. Im vorliegenden Dossier zur Festkombination Sitagliptin/Metformin werden Subgruppenanalysen nach der maximal verträglichen Metformindosis entsprechend der Fachinformationen von Janumet[®] bzw. Velmetia[®] ergänzend dargestellt (< 1.700 mg vs. ≥ 1.700 mg). Es zeigt sich ein homogenes Bild des Therapieeffektes von Sitagliptin über beide Metformindosierungen hinweg. Daher werden die Aussagen zum Nutzen und Zusatznutzen der Festkombination Sitagliptin/Metformin von den Gesamtstudienresultaten abgeleitet.

Dargestellt werden die Ergebnisse zu den berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Tabelle 1-9).

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse des direkten Vergleichs 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin)		Insulin ^a (+/- Metformin)		Sitagliptin + Insulin ^a (+/- Metformin) vs. Insulin ^a (+/- Metformin)	
	n	(%)	n	(%)	RR	95% KI
Pankreatitis ^e	329	0 (0,0)	329	0 (0,0)	-	-
Nierenfunktionsstörung ^e	329	0 (0,0)	329	0 (0,0)	-	-
Reaktionen an der Injektionsstelle ^e	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 $\leq 1\%$ oder $\geq 99\%$ in mindestens einer Zelle.
d: CSZ-Methode
e: 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.
f: 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.
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).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 bzw. Sitagliptin/Metformin 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.

Geben Sie in Tabelle 1-10 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 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie	ja
B	Sitagliptin/Metformin Festkombination in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	nein
C	Zusätzlich zu Insulin	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 – Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie

Auf der Basis der dargestellten Ergebnisse lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens endpunktbezogen wie folgt feststellen (Tabelle 1-11).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: 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 1-11: 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).
- Es zeigt sich ein von der Metformindosis unabhängiger Therapieeffekt von Sitagliptin.

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 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (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 Glimperid + Metformin auf während unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet wurde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Es zeigt sich ein von der Metformindosis unabhängiger Therapieeffekt von Sitagliptin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Es zeigt sich ein von der Metformindosis unabhängiger Therapieeffekt von Sitagliptin.

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 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 beträchtlichen bis erheblichen 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 A – Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie

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

- 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 als Festkombinationstherapie 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.

1.5.2.2 Kodierung B – Sitagliptin/Metformin Festkombination in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff

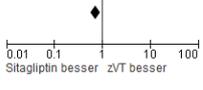
Entfällt, da kein Zusatznutzen beansprucht wird.

1.5.2.3 Kodierung C – Zusätzlich zu Insulin

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 + 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).
- Es zeigt sich ein von der Metformindosis unabhängiger Therapieeffekt von Sitagliptin.

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 und 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.

Als erste medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus in Verbindung mit Diät und Bewegung empfiehlt die Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) zeitnah Metformin, um eine normoglykämische Einstellung des Blutzuckers zu erreichen. Meist reicht dies auf Dauer auch nicht aus, so dass eine weitere Substanz dazu kombiniert werden muss.

Charakterisierung der Zielpopulation von Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die mit der Maximaldosis einer Metforminmonotherapie unzureichend eingestellt sind, oder Patienten, die von einer Kombination der jeweiligen Einzelwirkstoffe Sitagliptin und Metformin umgestellt werden

Charakterisierung der Zielpopulation von Sitagliptin/Metformin als Festkombination in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff

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

Charakterisierung der Zielpopulation von Sitagliptin/Metformin als Festkombination zusätzlich zu Humaninsulin

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie bestehend aus Insulin und der maximal vertragenen Dosis Metformin unzureichend eingestellt sind.

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 Kombinationstherapie 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 (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder einem anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM). In der NVL werden alle in Deutschland zugelassenen oralen Antidiabetika zu der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus aufgeführt und kurz zusammengefasst.

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 disease“ [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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 für den Menschen mit Diabetes mellitus und sein Umfeld (z. B. beim Autofahren, Bedienen von Maschinen) gefährlich. 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.
- Es existieren unvorhersehbare Interaktionen mit Medikamenten („Angiotensin Converting Enzyme“ [ACE]-Hemmer, Aspirin, Fibrate, Nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR], Sedativa, Gyrase-Hemmer, Sulfonamide).
- Arzneimittelbedingte Hypoglykämien können insbesondere bei älteren Diabetikern über Stunden und Tage wiederkehren und erfordern deshalb eine längere Nachbeobachtung.
- Todesfälle durch Sulfonylharnstoffe induzierte Hypoglykämien sind belegt; von einer erheblichen Dunkelziffer ist auszugehen.

Konsequenzen von arzneimittelbedingten 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. 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. 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 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-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 arzneimittelbedingte Hypoglykämien besonders häufig sind, zum Beispiel bei älteren Patienten.

Dieser Sachverhalt findet sich in Abbildung 1 wieder. Unter Metformin und Sulfonylharnstoff wurde eine höhere Inzidenz an bestätigten Hypoglykämien bei älteren (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten beobachtet. Im Gegensatz dazu wurde unter Metformin und Sitagliptin unabhängig vom HbA_{1c}-Zielwert in beiden Altersgruppen ein verschwindend geringes Hypoglykämierisiko (Abbildung 1) gesehen.

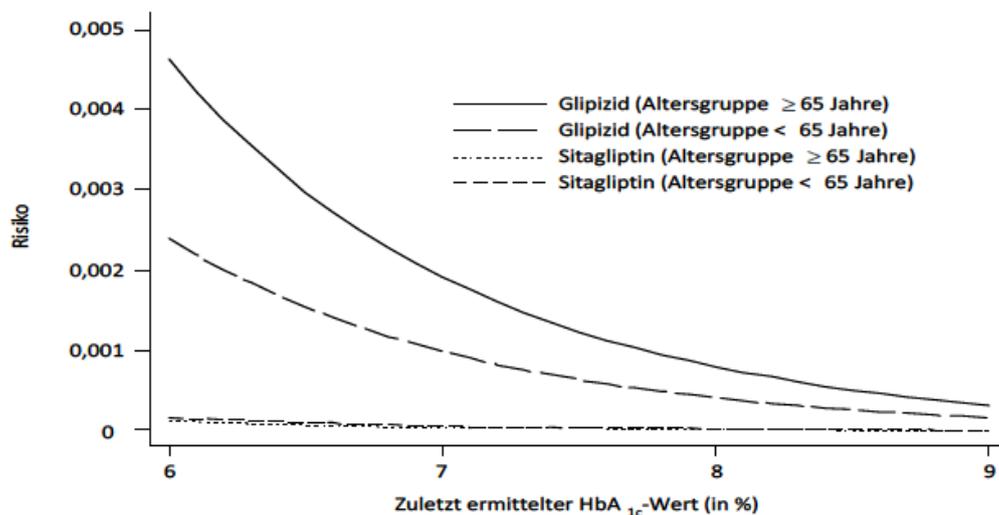


Abbildung 1: Risiko für das Auftreten von Hypoglykämie (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤ 70 mg/dl) – in Abhängigkeit vom zuletzt gemessenen HbA_{1c}-Wert, Behandlung bzw. Alter – in der Zulassungsstudie P024 (Reproduziert aus Krobot et al., 2012)

Aus der Sicht des einzelnen Patienten bzw. Arztes mögen stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien selten erscheinen; aus der Sicht der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Versichertengemeinschaft (Zielpopulation) im Zeitraum 2011 - 2015 allerdings gewiss nicht (Tabelle 1-13, gelb).

Alleine im Zeitraum 2016 - 2020 käme es in der Zielpopulation unter Sulfonylharnstoff + Metformin zu (Tabelle 1-13, gelb):

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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

Tabelle 1-13: 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) (Glæske et al., 2004, Grimmsmann 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).					

Bezogen auf den Versorgungsanteil 2015 würden durch die Gabe von Sitagliptin im Laufe von fünf Jahren vermieden (Tabelle 1-13, grün):

- 78 Todesfälle aufgrund einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 5.055 Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie
- 46.231 schwerwiegende Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien sowie
- 2.533.455 bestätigte symptomatische Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien.

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 (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 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 TECOS Studie 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 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.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 als Kombinationspartner von Metformin 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/Metformin als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff

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/Metformin als Festkombination zusätzlich zu Humaninsulin

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die durch eine Zweifachtherapie bestehend aus Insulin und der maximal vertragenen Dosis Metformin unzureichend eingestellt sind.

Insulin ist das älteste und effektivste Medikament zur Glukosesenkung. Heute werden fast nur noch Humaninsuline und daraus entwickelte Insulinanaloge 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. 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 durch eine Zweifachtherapie bestehend aus Insulin und der maximal vertragenen Dosis Metformin die Patienten unzureichend eingestellt sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-14 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 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Als Festkombinationstherapie	615.800 – 634.600
B	Sitagliptin/Metformin Festkombination in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	62.400
C	Zusätzlich zu Insulin	113.850
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-15 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 1-15: 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 Festkombinationstherapie	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden	erheblich	615.800 – 634.600
B	Sitagliptin/Metformin Festkombination in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	kein Zusatznutzen	62.400
C	Zusätzlich zu Insulin	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	beträchtlich	113.850

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 1-16 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 1-16: 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	Sitagliptin/Metformin Festkombination	565,01 €	347.930,14 € - 358.552,24 €
B	Sitagliptin/Metformin Festkombination in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff ¹	565,01 €	35.256,32 €
C	Sitagliptin/Metformin Festkombination zusätzlich zu Insulin ²	565,01 €	64.325,83 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
 Berücksichtigte Patientenzahlen: A: 615.800 - 634.600; B: 62.400; C: 113.850
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.

Geben Sie in Tabelle 1-17 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 1-16.

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro
447.512,29 € - 458.134,39 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-18 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)

Tabelle 1-18: 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	Sitagliptin/Metformin Festkombination	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden.	565,01 €	347.930,14 € - 358.552,24 €
C	Sitagliptin/Metformin Festkombination zusätzlich zu Insulin ¹	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	565,01 €	64.325,83 €
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Berücksichtigte Patientenzahlen: A: 615.800 - 634.600; C: 113.850 ¹ Darstellung der Jahrestherapiekosten pro Patient und GKV gesamt resultierend aus der Berücksichtigung oder Nicht-Berücksichtigung von Metformin.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-19 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 1-18.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro
412.255,97 € - 422.878,07 €

Geben Sie in Tabelle 1-20 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 1-20: 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	Sitagliptin/ Metformin Festkombination	Glimepirid plus Metformin	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden.	65,11 € - 321,02 €	40.095,94 € - 203.719,82 €
		Glibenclamid plus Metformin		47,84 € - 237,31 €	29.456,96 € - 150.599,57 €
B	Sitagliptin/ Metformin Festkombination in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.	645,63 € - 1.394,76 €	40.287,21 € - 87.032,98 €
		CT		611,14 € - 1291,28 €	38.134,88 € - 80.575,99 €
C	Sitagliptin/ Metformin Festkombination zusätzlich zu Insulin	Humaninsulin plus Metformin	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	645,63 € - 1394,76 €	73.504,80 € - 158.793,35 €
		CT		611,14 € - 1291,28 €	69.577,83 € - 147.012,44 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Berücksichtigte Patientenzahlen: A: 615.800 - 634.600; B: 62.400; C: 113.850
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, die sich aus der Fachinformation ergeben

Janumet[®]/Velmetia[®] ist für erwachsene Patienten bei Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Mono- oder Kombinationstherapie zugelassen. Die Anwendungsgebiete sind in oben in Abschnitt 1.3 differenziert beschrieben.

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

Janumet[®]/Velmetia[®] sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden und ist während der Stillzeit kontraindiziert; 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).

Hinsichtlich Wechselwirkungen liegen Studien nur für die Einzelsubstanzen vor: während für Sitagliptin bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln Wechselwirkungen als gering beschrieben werden, werden aufgrund des Metforminanteils Wechselwirkungen mit Arzneimitteln mit kationischen Wirkstoffen, Kontrastmitteln, Glukokortikoiden, best. Blutdrucksenkern sowie Alkohol beschrieben (siehe unten Zusammenfassung Abschnitt 4.5 der Fachinformation und „Notwendigkeit kurz- oder langfristiger Überwachungsmaßnahmen; sowie Interaktion mit Lebensmitteln“).

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); bei Auftreten einer Laktatazidose muss stationär behandelt werden.

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

Die Dosis von Janumet[®]/Velmetia[®] sollte individuell festgelegt werden, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 100 mg Sitagliptin zu überschreiten.

Patienten, die mit der Maximaldosis einer Metforminmonotherapie unzureichend eingestellt sind:

Die übliche Anfangsdosis sollte sich aus Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) sowie der bisherigen Metformindosierung ergeben.

Patienten, die von einer Kombination der jeweiligen Einzelwirkstoffe Sitagliptin und Metformin umgestellt werden:

Umstellung auf Janumet[®]/Velmetia[®] initial mit den bisher eingenommenen Dosierungen von Sitagliptin und Metformin.

Patienten, die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus der vertragenen Maximaldosis Metformin und einem Sulfonylharnstoff unzureichend eingestellt sind:

Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht. In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff ggf. Dosisanpassung des Sulfonylharnstoffes.

Patienten, die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus der vertragenen Maximaldosis Metformin und einem PPAR γ -Agonisten unzureichend eingestellt sind:

Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht.

Patienten, die durch eine Zweifachtherapie bestehend aus Insulin und der maximal vertragenen Dosis Metformin unzureichend eingestellt sind:

Sitagliptin in einer Dosis von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen entspricht. In Kombination mit Insulin ggf. Insulindosis anpassen.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $[\text{CrCl}] \geq 60 \text{ ml/min}$): keine Dosisanpassung. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $< 60 \text{ ml/min}$): Nicht einsetzen.

Leberfunktionsstörung

Bei Leberfunktionsstörung: Nicht einsetzen.

Ältere Menschen

Mit zunehmendem Alter mit vermehrter Vorsicht anwenden. Überwachung der Nierenfunktion (Risiko Laktatazidose).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Zweimal täglich zu den Mahlzeiten.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile
- diabetischer Ketoazidose, diabetischem Präkoma
- mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $< 60 \text{ ml/min}$) (siehe Abschnitt 4.4)
- akuten Erkrankungen, welche die Nierenfunktion beeinflussen können, wie:
 - Dehydratation
 - schweren Infektionen
 - Schock
 - intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln
- akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können, wie:

- Herz- oder Lungeninsuffizienz
- kürzlich stattgefundenener Myokardinfarkt
- Schock
- Leberfunktionsstörung
- akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus
- Stillzeit.

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 Janumet[®]/Velmetia[®] sowie anderer potenziell eine Pankreatitis verursachender Arzneimittel; bei Bestätigung einer akuten Pankreatitis, Therapie mit Janumet[®]/Velmetia[®] nicht wieder aufnehmen. Vorsicht bei Pankreatitis in der Krankengeschichte.

Laktatazidose

Laktatazidose wurde vorwiegend von Diabetikern mit signifikanter Niereninsuffizienz berichtet. Weitere damit assoziierte Risikofaktoren, wie z. B. schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Ketose, langes Fasten, übermäßiger Alkoholgenuß, Leberinsuffizienz und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sollten beachtet werden.

Diagnose

Besteht ein Verdacht auf eine metabolische Azidose, sollte die Therapie mit dem Arzneimittel abgebrochen und der Patient umgehend in ein Krankenhaus eingewiesen werden.

Nierenfunktion

Die Metformin-assoziierte Laktatazidose hängt vom Grad der Nierenfunktionsstörung ab, die Serum-Kreatinin-Konzentration sollte daher bestimmt werden:

- mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit Serum-Kreatinin-Spiegeln am oberen Normwert oder darüber und bei älteren Patienten.

Vorsicht bei älteren Patienten in Situationen, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können (aufgrund evtl. asymptomatisch verminderter Nierenfunktion).

Hypoglykämien

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

Einschließlich Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschl. Stevens-Johnson-Syndrom: bei Verdacht auf Überempfindlichkeitsreaktion: Absetzen von Janumet[®]/Velmetia[®]. Abklärung anderer möglicher Ursachen u. Einleitung alternativer Diabetesbehandlung.

Chirurgische Eingriffe

48 Stunden vor einer geplanten Operation mit einer Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie sollte Janumet[®]/Velmetia[®] abgesetzt und im Allgemeinen erst 48 Stunden danach sowie nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Bei intravaskulärer Gabe jodhaltiger Kontrastmittel ist Niereninsuffizienz möglich, die unter Metformin zu einer Laktatazidose führen könnte. Janumet[®]/Velmetia[®] sollte vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt und erst 48 Stunden danach sowie nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden.

Veränderung im klinischen Zustand von Patienten, deren Typ-2-Diabetes mellitus bisher unter Kontrolle war:

Wenn gut eingestellte Patienten abnorme Laborwerte oder klinische Erkrankungen entwickeln (insbes. unklare oder schlecht zu definierende Krankheiten), sollte umgehend auf eine Ketoazidose oder Laktatazidose untersucht werden. Sobald eine Azidose vorliegt, in jeglicher Form, muss die Behandlung sofort abgesetzt werden und andere entsprechende korrektive Maßnahmen sind zu ergreifen.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Pharmakokinetischen Interaktionsstudien liegen nur für die einzelnen Wirkstoffe, Sitagliptin und Metformin, vor.

Aufgrund des Metforminbestandteils von Janumet[®]/Velmetia[®] besteht ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation (insbes. bei Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung). Alkoholgenuss und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu vermeiden.

Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, die vorwiegend renal durch tubuläre Sekretion eliminiert werden (z. B. Cimetidin) können mit Metformin bezüglich renaler tubulärer Transportsysteme konkurrieren. Engmaschige Kontrolle des Blutzuckers wird empfohlen: ggf. Dosisanpassung bzw. Veränderungen der diabetischen Behandlung.

Jodhaltige Kontrastmittel: siehe Warnhinweise oben.

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Bei zusätzlicher Gabe von Glukokortikoiden (systemisch und topisch gegeben), Beta-2-Agonisten und Diuretika sollte aufgrund deren intrinsischen hyperglykämischen Wirkung der Blutzucker sollte häufiger kontrolliert werden. Ggf. Dosisanpassung des Antidiabetikums.

Bei zusätzlicher Gabe von ACE-Hemmern: Ggf. Dosisanpassung des Antidiabetikums.

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

Janumet[®]/Velmetia[®] ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Aus der Fachinformation für Sitagliptin/Metformin ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik. Hinweise zur Diagnose der schwerwiegenden metabolischen Komplikation „Laktatazidose“ werden in der Fachinformation abgedeckt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

Janumet[®]/Velmetia[®] ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Aus der Fachinformation für Sitagliptin/Metformin 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. Bei starker Überdosierung von Metformin (oder gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren für eine Laktatazidose) kann es zu einer Laktatazidose kommen, diese muss jedoch stationär behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation).

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Eine generelle Beschränkung der Dauer der Behandlung der Patienten - über die in Abschnitt „Warnhinweise“ und Wechselwirkungen“ hinaus beschriebenen Bedingungen - ist derzeit nicht gegeben. Darüber hinaus gilt es bei Langzeitbehandlung evtl. auftretende Nebenwirkungen zu beachten, z. B. Vitamin-B12-Mangel.

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, bei Auftreten einer Laktatazidose muss allerdings stationär behandelt werden. Es sind hier vor allem die Unterabschnitte „Dosierung“ (siehe oben) und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ sowie Wechselwirkungen (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 Janumet[®]/Velmetia[®] abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis, ist die Therapie mit Janumet nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist generell Vorsicht geboten.

Auf Anzeichen einer Laktatazidose muss insbesondere bei Patienten mit signifikanter Niereninsuffizienz und/oder weiteren Risikofaktoren z. B. Ketose, langes Fasten, übermäßiger Alkoholgenuß, Leberinsuffizienz geachtet werden; Hinweise zur Diagnosestellung sind in der Fachinformation unter Abschnitt 4.4 angegeben.

Unter Kombinationstherapie mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen wird empfohlen zur Verringerung des Risikos von Hypoglykämien ggf. eine Dosisanpassung von Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen vorzunehmen.

Die Behandlung mit Janumet[®]/Velmetia[®] sollte aufgrund des Metforminanteils 48 Stunden vor einer geplanten Operation mit einer Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie unterbrochen werden und erst nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden; letzteres gilt ebenso bei intravaskulärer Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Hinsichtlich Wechselwirkungen sollte aufgrund des Metforminbestandteils insbesondere auf Anzeichen einer Laktatazidose und deren Risikofaktoren geachtet werden. Wechselwirkungen mit Arzneimitteln mit kationischen Wirkstoffen, Kontrastmitteln, Glukokortikoiden, best. Blutdrucksenkern sowie Alkohol beschrieben, daher kann eine Dosisanpassung der Arzneimittel oder Janumet[®]/Velmetia[®] erforderlich werden; bei intravaskulärer Gabe jodhaltiger Kontrastmittel muss Janumet[®]/Velmetia[®] vorübergehend abgesetzt werden.

Hinsichtlich Wechselwirkungen sollten aufgrund des Sitagliptinanteils Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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; bei Laktatazidose muss stationär behandelt werden.

Interaktion mit Arzneimitteln

Pharmakokinetische Interaktionsstudien wurden nur für die einzelnen Wirkstoffe, Sitagliptin und Metformin, durchgeführt.

Metformin

Da Janumet[®]/Velmetia[®] Metformin enthält, können Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, die vorwiegend renal durch tubuläre Sekretion eliminiert werden (z. B. Cimetidin) mit Metformin durch Konkurrenz bezüglich gemeinsamer renaler tubulärer Transportsysteme interagieren. Daher sollten eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers, eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereichs und Veränderungen der diabetischen Behandlung in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, die über renale tubuläre Sekretion eliminiert werden, gegeben werden.

Die intravasculäre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu Niereninsuffizienz mit folgender Metforminakkumulation und einem Risiko einer Laktatazidose führen.

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Glukokortikoide (systemisch und topisch gegeben), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert sein und sein Blutzucker sollte häufiger kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

ACE-Hemmer können den Blutzuckerspiegel senken. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

Sitagliptin

Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel wird als gering beschrieben, jedoch sollten Patienten mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Interaktion mit Lebensmitteln

Interaktionen mit Lebensmitteln – außer mit Alkohol - werden in der Fachinformation nicht beschrieben. Aufgrund des Metforminbestandteils von Janumet[®]/Velmetia[®] besteht ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation (insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung). Alkoholgenuss und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Janumet[®]/Velmetia[®] sollte zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die mit Metformin assoziierten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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.

1.8.1 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex Ib (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.

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.

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

Im Zusammenhang mit dem PSU-032-Verfahren (EMEA/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. Bei der Fix-Dosiskombination Janumet[®]/Velmetia[®] wurden diese Nebenwirkungen im Worksharing Verfahren WS/0741 mit integriert.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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/Metformin werden allein durch Routinemaßnahmen zur Risikominimierung minimiert.

Tabelle 21: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Laktatazidose	SmPC: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
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
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Muskuloskeletale Erkrankungen: Osteoarthritis, Schmerzen in den Extremitäten und verwandte Bezeichnungen (wie Arthralgie, 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	SmPC: Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
Nierenfunktionsstörung, einschl. akutes Nierenversagen (mit gel. erforderlicher Dialyse)	SmPC: Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen; 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 Stillzeit	Keine
Theoretisches kanzerogenes Potential	Keine	Keine

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.

1.8.4 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.

Keine weiteren Anforderungen.

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.

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.