

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sitagliptin (JANUVIA[®], XELEVIA[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 28.09.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	9
1.1 Administrative Informationen.....	10
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	11
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	13
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	15
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	18
1.5.1 Randomisierte Evidenz gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	18
1.5.2 Evidenz bezüglich der Befristungsaufgaben	29
1.5.2.1 Hypoglykämien.....	29
1.5.2.1.1 Tragende Gründe.....	29
1.5.2.1.2 Hypoglykämien in der TECOS-Studie (in nicht valider Operationalisierung mit Fremdhilfe irgendeiner Art)	30
1.5.2.1.3 Zusatznutzen aus den Studien P024, P803 und HARMONY 3 (NEU) gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff.....	32
1.5.2.2 Retinopathien	34
1.5.2.2.1 Tragende Gründe.....	34
1.5.2.2.2 Neue Ergebnisse aus der von GSK durchgeführten Studie HARMONY 3 im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff.....	36
1.5.2.2.3 Ergebnisse aus insgesamt 39 doppelbinden, randomisierten, placebo- oder aktivkontrollierten klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers	38
1.5.2.2.4 Ergebnisse aus nicht-interventionellen Studien: DPP-4-Hemmer bzw. Sitagliptin vs. Nicht-DPP-4-Hemmer bzw. Sulfonylharnstoffe ..	39
1.5.2.2.5 Bewertungen der Zulassungsbehörden.....	45
1.5.2.2.6 „Sehbehinderung oder hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung“ bzw. „Hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung“ bzw. „Erblindung“: Neue Ergebnisse aus der TECOS-Studie aus deutscher Bewertungsperspektive	46

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5.2.2.7	„Veränderung der Sehschärfe“: Neue Ergebnisse aus der Studie HARMONY 3 im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff.....	48
1.5.2.3	Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien	50
1.5.2.3.1	Tragende Gründe	50
1.5.2.3.2	Neue Ergebnisse aus der TECOS-Studie	52
1.5.3	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	54
1.6	Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	59
1.6.1	Therapeutischer Bedarf in Bezug auf die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff.....	60
1.6.1.1	Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoffen.....	60
1.6.1.2	Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität unter Sulfonylharnstoffen.....	62
1.6.2	Therapeutischer Bedarf in Bezug auf Metformin plus Empagliflozin	63
1.6.3	Therapeutischer Bedarf in Bezug auf Metformin plus Liraglutid	66
1.7	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	70
1.8	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	73
1.8.1	Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	78
1.8.2	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	78
1.8.3	Informationen zum Risk-Management-Plan	78
1.8.4	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
1.8.5	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 1.8	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	10
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	10
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	11
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Endpunkte bzw. Analysen gelb unterlegt)	20
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Hypoglykämien (in nicht valider Operationalisierung mit Fremdhilfe irgendeiner Art) gehen in der TECOS-Studie auf Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin zurück.	31
Tabelle 1-11: Belege (Relatives Risiko oder Peto odds ratio, 95 % Konfidenzintervall, p-Wert) für die „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: symptomatische Hypoglykämien mit einer bestätigenden Blutzuckermessung) bzw. die „weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: schwere Hypoglykämien, welche medizinische Fremdhilfe erfordern) in der Therapiesituation Sitagliptin versus Sulfonylharnstoff, jeweils zusätzlich zu Metformin (neue Ergebnisse gelb unterlegt).	33
Tabelle 1-12: Erfassung von diabetischen Retinopathien in der TECOS-Studie und in der Studie HARMONY 3.	37
Tabelle 1-13: Kein Zusammenhang zwischen Sitagliptin und diabetischen Retinopathien in einer Meta-Analyse mit individuelle Patientendaten aus 39 RCTs des pU (ausgenommen die TECOS-Studie)	39
Tabelle 1-14: Nicht-interventionelle Studien zum Endpunkt Retinopathien: Sitagliptin bzw. DPP-4-Hemmer vs. Sulfonylharnstoffe bzw. Nicht-DPP-4-Hemmer.....	41
Tabelle 1-15: Kein Zusammenhang zwischen Sitagliptin und Retinopathien (Quelle: Tabelle S4 in: Kim et al., 2018).	43
Tabelle 1-16: Zusammenfassung der nicht-interventionellen Studien zum Endpunkt Retinopathien: Sitagliptin bzw. DPP-4-Hemmer vs. Sulfonylharnstoffe bzw. Nicht-DPP-4-Hemmer.....	45
Tabelle 1-17: Insgesamt 46 der insgesamt 49 Fälle von „Erblindung“ (nach landesspezifischer Legaldefinition) waren nach deutschem Recht Fälle von	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Sehbehinderung oder hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“ oder Fälle von „Hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“. Unterschiede zwischen Sitagliptin und Placebo bestehen nicht.	47
Tabelle 1-18: Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber Ausgangswert – Studie HARMONY 3, Sitagliptin + Metformin vs. der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin.....	49
Tabelle 1-19: Ergebnisse von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT. Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Ergebnisse gelb unterlegt)	54
Tabelle 1-20: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT. Sulfonylharnstoff + Metformin ..	55
Tabelle 1-21: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien durch Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff + Metformin in der GKV.	62
Tabelle 1-22: Fachinformation Sitagliptin (JANUVIA [®] , XELEVIA [®]) und Empagliflozin (JARDIANCE [®]).....	65
Tabelle 1-23: Unerwünschte Ereignisse unter Sitagliptin + Metformin vs. Liraglutid + Metformin aus einer direkt vergleichenden, 52-wöchigen, randomisierten Studie (NCT00700817) im zu bewertenden Teilanwendungsgebiet B. Dargestellt sind alle unerwünschten Ereignisse ($p < 0,05$), berichtet von > 5 % der Patienten, unabhängig von der Effektrichtung.	67
Tabelle 1-24: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	68
Tabelle 1-25: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	69
Tabelle 1-26: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	70
Tabelle 1-27: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	70
Tabelle 1-28: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	71
Tabelle 1-29: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	71
Tabelle 1-30: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	72
Tabelle 1-31: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung.....	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Randomisierte Evidenz Sitagliptin + Metformin v. Sulfonylharnstoff + Metformin, wenn Metformin alleine nicht ausreicht: Das 95 % Konfidenzintervall aus der Studie HARMONY 3 schließt einen Effekt in Höhe des Retinopathie-Punktschätzers.	38
Abbildung 1-2: Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien in der TECOS-Studie, nach Ausgangs-HbA1c-Wert.	52
Abbildung 1-3: Kumulative Gesamtsterblichkeit unter Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin nach Publikationsjahr	56
Abbildung 1-4: Selbst im Alter oder bei niedrigen, individuell vereinbarten HbA1c-Therapiezielen ist das Risiko für symptomatische Hypoglykämien (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤ 70 mg/dl) unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin verschwindend gering (Studie P024, reproduziert aus Krobot et al., 2012).....	61
Abbildung 1-5: Anzahl der Patienten in der GKV, nach Alter, kardiovaskulärer Vorerkrankung und Nierenfunktion.	64

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
DPP	Dipeptidyl-Peptidase
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMPA-REG Outcome	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
EPAR	European Public Assessment Report
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like-Peptide 1, Inkretinhormon
GSK	GlaxoSmithKline
HbA1c	Hämoglobin A1c
ICD	International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LEADER	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
MACE	Major Adverse Cardiac Events
MSD	MSD Sharp & Dohme GmbH
NNH	Number Needed to Harm
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
OR	Odds Ratio
PPAR γ	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor Gamma
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SGLT-2	Sodium-Glucose Cotransporter-2
TECOS	Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin
UGDP	University Group Diabetes Program
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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:	Leiter Market Access Primary Care
Adresse:	Lindenplatz 1 85540 Haar
Telefon:	089-45611193
Fax:	089 45611280
E-Mail:	karl.krobot@msd.de

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Merck Sharp & Dohme
Anschrift:	Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Wirkmechanismus

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

DPP-4-Hemmer sind hinsichtlich ihrer molekularen Struktur sehr heterogen: Sitagliptin gehört zur Gruppe der β -aminosäurebasierten Triazolopiperazine, während Vildagliptin und Saxagliptin den Cyanopyrrolidinen zuzuordnen sind. Auch die Selektivität unterscheidet sich innerhalb der Klasse der DPP-4-Inhibitoren: Sitagliptin ist ein hoch-selektiver DPP-4-Inhibitor, während Vildagliptin und Saxagliptin in vitro weniger selektiv für verwandte Enzyme sind, darunter DPP-8 und DPP-9. Zum Beispiel liegt die DPP-4/DPP-9-Selektivität für Sitagliptin bei > 5000; für Saxagliptin bei 31 und für Vildagliptin bei 13.

Sitagliptin besitzt kein intrinsisches Hypoglykämierisiko. Dies erklärt sich durch den Wirkmechanismus, welcher gewährleistet, dass in der Kombination mit Metformin 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.

Sitagliptin wird einmal täglich als Tablette eingenommen. Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Sitagliptin kann bei jeder Nierenfunktion eingenommen werden. Die Dosierung ist der jeweiligen Nierenfunktion anzupassen.

Der Ablauf des Patentes bzw. des patentverlängernden Schutzzertifikats für Sitagliptin wird derzeit für Juli 2022 erwartet.

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
Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	21.03.2007	B ^a
a: entspricht dem Wortlaut der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 29.01.2018: „Für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier: Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind“.		

Für das Bestandsmarktverfahren Sitagliptin liegen Beschlüsse des G-BA vom 01.10.2013 und 15.12.2016 vor.

Der G-BA teilte in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 29.01.2018 mit, dass nur die Patientengruppe B einer Befristung unterliegt und daher keine Notwendigkeit besteht, über diese Patientengruppe hinaus weitere Daten einzureichen, MSD reicht hierzu neue Ergebnisse aus der Studie HARMONY 3, aus der Studie TECOS und aus anderen Studien ein.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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	
B	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	<u>Metformin plus Sulfonylharnstoff</u> Metformin plus Empagliflozin ^b Metformin plus Liraglutid ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Empagliflozin bzw. Liraglutid jeweils in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker und nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016 ; 375 :311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).		

Im Änderungsschreiben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vom 24.11.2017 wurde mitgeteilt (Unterstreichung durch MSD):

- „Empagliflozin wurde nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zVT benannt“.
- „Liraglutid wurde nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zVT benannt“.

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 29.01.2018 wurde mitgeteilt (Unterstreichung durch den pU):

- „Dem Beschluss zu Empagliflozin liegen positive Studienergebnisse in der Zweifachkombination mit Metformin sowie Daten der Studie EMPA-REG-Outcome zugrunde. Für die Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin ergab sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) für alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Darüber hinaus ergab sich auf Basis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Studie EMPA-REG-Outcome ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln. Empagliflozin wurde daher nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt“.

- *„Für Liraglutid liegt dem G-BA der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis dieser Ergebnisse kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid zusätzlich zu mind. einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren als zweckmäßig anzusehen ist“.*
- Ferner wurde bestätigt, Glipizid gemäß bisheriger Beschlüsse im Bereich Diabetes mellitus Typ 2 als Komparator zu akzeptieren.

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

Der pU führt die Nutzenbewertung gegenüber Metformin plus Sulfonylharnstoff durch, denn nur Metformin plus Sulfonylharnstoff wurde vom G-BA für die gesamte Patientengruppe B als zVT benannt und nur Metformin plus Sulfonylharnstoff kann bei allen Patienten im Teilanwendungsgebiet B gegeben werden.

Im Unterschied dazu wurden Empagliflozin und Liraglutide vom G-BA nur für Teile des Teilanwendungsgebietes B als zVT benannt.

- *„Empagliflozin wurde nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zVT benannt“.*
- *„Liraglutid wurde nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zVT benannt“.*

Im zu bewertenden Teilanwendungsgebiet B bestehen für Empagliflozin ferner Anwendungsbeschränkungen nach Alter und Nierenfunktion (Fachinformation):

- Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, kann ein höheres Risiko für einen Volumenmangel bestehen. Die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, sind begrenzt. Der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen. Im Jahre 2018 sind in der GKV geschätzt 45 % aller Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mindestens 75 Jahre alt. Diese Daten beruhen auf Daten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verbindung mit Daten des Statistischen Bundesamtes (Kalkulationsschritte in Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Sitagliptin hingegen kann bei allen erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt werden.

- Eine Therapie mit Empagliflozin sollte nicht bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ begonnen werden. Eine Therapie mit Sitagliptin hingegen kann unabhängig von der Nierenfunktion initiiert werden.

Zusammengefasst führt der pU die Nutzenbewertung gegenüber Metformin plus Sulfonylharnstoff durch. Denn nur Metformin plus Sulfonylharnstoff wurde vom G-BA für die gesamte Patientengruppe B als zVT benannt und nur Metformin plus Sulfonylharnstoff kann auch bei allen Patienten im Teilanwendungsgebiet B gegeben werden.

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch wurde bestätigt, Glipizid gemäß bisheriger Beschlüsse im Bereich Diabetes mellitus Typ 2 als Komparator zu akzeptieren. Glipizid und Glimepirid sind Bestandteil ein und derselben Festbetragsgruppe. Wir bitten daher, die Dossierbewertung nicht wirkstoffbezogen zu beauftragen (Bewertung der Evidenz vs. Glipizid vs. Bewertung der Evidenz vs. Glimepirid), sondern die vorliegenden Evidenz in ihrer Gänze bewerten zu lassen.

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 Randomisierte Evidenz gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie

Dank Datenzugangs werden erstmals patientenindividuelle Auswertungen der von GSK durchgeführten Studie HARMONY 3 zu den Endpunkten symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl, Retinopathien und Veränderungen der Sehschärfe vorgelegt.

Es liegen somit insgesamt drei Studien mit teils hoch gleichgerichteten, teils neuen Belegen zur Ableitung des Zusatznutzens vor.

Die Studien sind im Einzelnen:

- Die Zulassungsstudie P024 (n = 1172 Patienten, zwei Jahre, vs. Glipizid).
- Die randomisierte Versorgungsstudie P803 (n = 1034 Patienten, 30 Wochen, vs. Glimpirid). Diese Studie wurde von MSD nach Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie P024 explizit für den deutschen GKV-Versorgungskontext entwickelt und gegenüber dem in Deutschland am häufigsten eingesetzten Sulfonylharnstoff Glimpirid nach der in Deutschland gültigen Fachinformation durchgeführt (mittlere Glimpirid-Dosis 2,0 mg/d; nur acht Prozent der Patienten > 4 mg/d).
- Die von GSK durchgeführte Studie HARMONY 3 (n = 609 Patienten, drei Jahre, vs. Glimpirid).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Jede der drei Studien kann nach Einschätzung des IQWiG sowie des G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens von Sitagliptin + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin herangezogen werden.

Da weniger als fünf Studien vorliegen, werden die Ergebnisse nicht meta-analysiert (IQWiG-Methoden 5.0). Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten 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 (neue Endpunkte bzw. Analysen gelb unterlegt)

Endpunkt	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff ^a + Metformin		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		
Gesamtmortalität	P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	8 (1,4)	0,21 [0,06; 0,77]	0,019	
	P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,85]	0,516	
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	2 (0,7)	307	6 (2,0)	0,37 [0,09; 1,49]	0,212	
Morbidity		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	
	Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	P024 (104 Wochen)	588	0 (0,0)	584	6 (1,0)	0,13 [0,03; 0,66]	0,014
		P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	2 (0,4)	0,14 [0,01; 2,17]	0,212
		HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	-	-	
Morbidity		N ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d	
	Verbesserung der Sehschärfe ≥ 15 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	12 (4,5)	268	8 (3,0)	1,51 [0,63; 3,62]	0,530	
Beste Sehschärfe ^f	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	17 (6,4)	268	12 (4,5)	1,42 [0,69; 2,92]	0,530	
Beste Verbesserung ^g	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	29 (10,9)	268	23 (8,6)	1,27 [0,75; 2,13]	0,530	
Rechtes Auge	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	17 (6,4)	268	17 (6,3)	1,00 [0,52; 1,92]	1,000	
Linkes Auge	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	24 (9,0)	268	14 (5,2)	1,72 [0,91; 3,25]	0,096	
Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben								
Beide Augen	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	19 (7,1)	268	13 (4,9)	1,47 [0,74; 2,91]	0,288	
Beste Sehschärfe ^f	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	25 (9,4)	268	19 (7,1)	1,32 [0,75; 2,34]	0,530	
Beste Verbesserung ^g	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	40 (15,0)	268	40 (14,9)	1,00 [0,67; 1,50]	1,000	
Rechtes Auge	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	28 (10,5)	268	26 (9,7)	1,08 [0,65; 1,79]	0,828	
Linkes Auge	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	31 (11,6)	268	27 (10,1)	1,15 [0,71; 1,88]	0,683	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Endpunkte bzw. Analysen gelb unterlegt)

Endpunkt		Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff ^a + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff ^a + Metformin	
		N ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^e	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Morbidität							
Verschlechterung der Sehschärfe \geq 10 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	10 (3,7)	268	18 (6,7)	0,56 [0,26, 1,19]	0,128
Beste Sehschärfe ^f	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	16 (6,0)	268	24 (9,0)	0,67 [0,36; 1,23]	0,247
Größte Verschlechterung ^g	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	39 (14,6)	268	45 (16,8)	0,87 [0,59, 1,29]	0,533
Rechtes Auge	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	28 (10,5)	268	32 (11,9)	0,88 [0,54; 1,42]	0,683
Linkes Auge	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	21 (7,9)	268	31 (11,6)	0,68 [0,40; 1,15]	0,153
Verschlechterung der Sehschärfe \geq 15 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	5 (1,9)	268	12 (4,5)	0,42 [0,15, 1,17]	0,096
Beste Sehschärfe ^f	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	10 (3,7)	268	15 (5,6)	0,67 [0,31; 1,46]	0,318
Größte Verschlechterung ^g	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	26 (9,7)	268	33 (12,3)	0,79 [0,49, 1,28]	0,530
Rechtes Auge	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	15 (5,6)	268	24 (9,0)	0,63 [0,34; 1,17]	0,143
Linkes Auge	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	16 (6,0)	268	21 (7,8)	0,76 [0,41; 1,43]	0,530
Hypoglykämien							
		N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio ^c [95 %-KI]	p-Wert ^d
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 70 mg/dl)	P024 (104 Wochen)	588	18 (3,1)	584	166 (28,4)	0,11 [0,07; 0,17]	<0,001
	P803 (30 Wochen)	516	16 (3,1)	518	80 (15,4)	0,20 [0,12; 0,34]	<0,001
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	5 (1,7)	307	61 (19,9)	0,08 [0,03; 0,20]	<0,001
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl)	P024 (104 Wochen)	588	5 (0,9)	584	48 (8,2)	0,18 [0,10; 0,32]	<0,001
	P803 (30 Wochen)	516	3 (0,6)	518	33 (6,4)	0,18 [0,09; 0,35]	<0,001
	HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	23 (7,5)	0,13 [0,06; 0,29]	<0,001
Schwere Hypoglykämien ^h	P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	9 (1,5)	0,20 [0,06; 0,69]	0,011
	P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,62]	0,530
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Endpunkte bzw. Analysen gelb unterlegt)

Endpunkt	Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff ^a + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff ^a + Metformin	
	N ⁱ	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^j	N ⁱ	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^j	Mittelwertdifferenz ^j [95 %-KI]	p-Wert ^j
Veränderung des Körpergewichts						
Veränderung zum Ausgangswert in kg						
P024 (104 Wochen)	253	-1,6 (0,3)	261	0,7 (0,3)	-2,3 [-3,0; -1,6]	<0,001
P803 (30 Wochen)	465	-0,8 (0,2)	461	1,2 (0,2)	-2,0 [-2,3; -1,6]	<0,001
HARMONY 3 (164 Wochen)	89	-2,1 (4,1)	102	1,2 (0,5)	-3,2 [-11,3; 4,9]	0,406
Unerwünschte Ereignisse		Patienten mit Ereignis n (%)		Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko/ Peto-Odds Ratio^c [95 %-KI]	p-Wert^d
Unerwünschte Ereignisse gesamt						
P024 (104 Wochen)	588	452 (76,9)	584	480 (82,2)	0,94 [0,88; 0,99]	0,024
P803 (30 Wochen)	516	244 (47,3)	518	291 (56,2)	0,84 [0,75; 0,95]	0,004
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	251 (83,1)	307	261 (85,0)	0,98 [0,91; 1,05]	0,541
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
P024 (104 Wochen)	588	64 (10,9)	584	73 (12,5)	0,87 [0,64; 1,19]	0,530
P803 (30 Wochen)	516	16 (3,1)	518	11 (2,1)	1,46 [0,68; 3,12]	0,530
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	32 (10,6)	307	36 (11,7)	0,90 [0,58; 1,42]	0,712
Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen						
P024 (104 Wochen)	588	23 (3,9)	584	29 (5,0)	0,79 [0,46; 1,35]	0,530
P803 (30 Wochen)	516	10 (1,9)	518	2 (0,4)	3,86 [1,24; 12,05]	0,020
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	13 (4,3)	307	17 (5,5)	0,78 [0,38; 1,57]	0,533
Diabetische Retinopathien						
P024 (104 Wochen)	588	1 (0,2)	584	0 (0,0)	7,42 [0,15; 373,83]	0,499
P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	1 (0,3)	0,13 [0,00; 6,77]	0,498
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	7 (2,3)	307	14 (4,6)	0,51 [0,21; 1,24]	0,134
Pankreatitis						
P024 (104 Wochen)	588	2 (0,3)	584	0 (0,0)	7,35 [0,46; 117,67]	0,212
P803 (30 Wochen)	516	1 (0,2)	518	0 (0,0)	7,42 [0,15; 373,83]	0,371
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515
Nierenfunktionsstörung						
P024 (104 Wochen)	558	4 (0,7)	584	4 (0,7)	0,99 [0,25; 3,99]	<0,999
P803 (30 Wochen)	516	0 (0,0)	518	0 (0,0)	-	-
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	0 (0,0)	307	1 (0,3)	0,14 [0,00; 6,93]	0,515

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		
	N ^k	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^l	N ^k	Mittlere Änderung vs. Studienbeginn (SE) ^l	Mittelwertdifferenz ^l [95 %-KI]	p-Wert ^l	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	P024 (104 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	-	-	
	EQ-5D (VAS) P803 (30 Wochen)	488	2,1 (0,5)	493	2,5 (0,5)	-0,48 [-1,91; 0,95]	0,514
	HARMONY 3 (164 Wochen)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	-	-

a: Glipizid (P024); Glimperid (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: Für beide Augen eines Patienten mussten Werte zu Screening und einem weiteren Zeitpunkt vorhanden sein. Fehlende Werte zu 156 Wochen wurden mittels des LOCF Verfahrens ergänzt.
 f: Im Falle unterschiedlicher Sehschärfen des linken und rechten Auges bei Screening bzw. Woche 156 das bessere der beiden Augen nach 156 Wochen im Vergleich zum besseren der beiden Augen zu Screening.
 g: Im Falle unterschiedlicher Veränderungen der Sehschärfe des linken und rechten Auges die größere der beiden Veränderungen.
 h: Hypoglykämien, die medizinische Maßnahmen erforderten und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergingen (d.h. eine deutliche Bewusstseinsstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht.
 i: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingingen (P024 und P803: all-patients-as-treated; Complete-Case-Analysen; HARMONY 3: intention-to-treat; fehlende Werte mittels LOCF Verfahren ergänzt (Woche 104); Observed-Case-Population (Woche 156)).
 j: 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).
 k: Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingingen (full analysis set; Fehlende Daten wurden mittels LOCF Verfahren ergänzt)
 l: ANCOVA-Modell mit Kovariablen Behandlung und EQ-5D VAS-Ausgangswert.
 ANCOVA: Analysis of Covariance; ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; n.a.: nicht anwendbar; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler; VAS: Visuelle Analogskala.

Gesamtmortalität

In der Studie P024 traten innerhalb von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Todesfälle auf (1 vs. 8 Todesfälle; Peto-OR = 0,21; 95 %-KI: [0,06; 0,77]; $p = 0,019$). Dies war unabhängig vom Effektmaß, und auch unabhängig davon, ob ein achter Todesfall unter Glipizid + Metformin (41 Tage nach Beendigung der Studie) berücksichtigt wurde oder nicht. Die Todesfälle unter Sulfonylharnstoff + Metformin traten über den gesamten Zeitraum auf (Tag 45, 357, 410, 530, 554, 658, 709 und 777) und waren somit unabhängig von der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs.

In der Studie P803 wurde innerhalb von 30 Wochen unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin ein Todesfall auftrat.

In der Studie HARMONY 3 traten innerhalb von drei Jahren insgesamt zwei Todesfälle unter Sitagliptin + Metformin und sechs Todesfälle unter Sulfonylharnstoff + Metformin auf.

Die Punktschätzer aller drei Studien weisen in dieselbe Richtung.

In den Studien P803 und HARMONY 3 waren Männer und Frauen betroffen, in der Studie P024 nur Männer. Anders als in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15.12.2016 angemerkt ist eine Adjudizierung der Todesfälle durch ein unabhängiges Endpunktkomitee für die todesursachenübergreifende Gesamtsterblichkeit nicht erforderlich.

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE nach FDA)

In der Studie P024 hatten innerhalb von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse im Sinne der MACE-Definition der FDA (0 vs. 6 Patienten; Peto-OR = 0,13; 95 %-KI: [0,03; 0,66]; $p = 0,014$). Die insgesamt sechs Ereignisse unter Sulfonylharnstoff + Metformin traten über die gesamten zwei Jahre auf (Myokardinfarkte an den Tagen 22, 45, 161, 405 und 441, und plötzlicher Herztod an Tag 357). Zwei dieser sechs Ereignisse waren klinisch stille Infarkte mit permanenten EKG-Veränderungen, welche bei Patienten mit Diabetes aufgrund ihrer Grunderkrankung häufig und zum Teil besonders folgenreich sind, wenn aufgrund der verspäteten Diagnose irreversible ischämische Schäden am Herzen verbleiben. Reine Enzyminfarkte waren nicht dabei.

In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen kein Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin zwei Patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfälle) im Sinne der MACE-Definition der FDA hatten.

Die Punktschätzer beider Studien weisen in dieselbe Richtung.

Für die Studie HARMONY 3 liegt keine Auswertung in vergleichbarer Operationalisierung vor.

Veränderungen der Sehschärfe

In der Studie HARMONY 3 gab es unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin numerisch mehr Patienten mit einer patientenrelevanten Verbesserung der Ausgangssehschärfe. Alle Punktschätzer lagen >1 , unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde.

Gleichzeitig gab es unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin numerisch weniger Patienten mit einer patientenrelevanten Verschlechterung der Ausgangssehschärfe. Alle Punktschätzer lagen <1 , unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde.

In den Studien P024 und P803 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert

Für jede der drei Studien ist eine hochsignifikante Vermeidung von symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin belegt:

Studie P024:	RR = 0,11; 95 %-KI: [0,07; 0,17]; p = 10^{-32}
Studie P803:	RR = 0,20; 95 %-KI: [0,12; 0,34]; p = 10^{-11}
Studie HARMONY 3:	RR = 0,08; 95 %-KI: [0,03; 0,20]; p = 10^{-14}

Dank Datenzugangs können erstmals patientenindividuelle Auswertungen der von GSK durchgeführten Studie HARMONY 3 zu symptomatischen Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl vorgelegt werden. Unter Sitagliptin + Metformin trat dieser Endpunkt bei keinem Patienten auf, unter Sulfonylharnstoff + Metformin bei insgesamt 23 Patienten.

Studie P024:	RR = 0,18; 95 %-KI: [0,10; 0,32]; p = 10^{-08}
Studie P803:	RR = 0,18; 95 %-KI: [0,09; 0,35]; p = 10^{-06}
Studie HARMONY 3:	RR = 0,13; 95 %-KI: [0,06; 0,29]; p = 10^{-05}

Die Effekte bezüglich des Endpunktes symptomatische Hypoglykämien sind in allen drei Studien hoch gleichgerichtet, so dass nunmehr mehr als nur ein „Anhaltspunkt“ für einen Zusatznutzen in Bezug auf symptomatische Hypoglykämien abgeleitet werden kann.

Die p-Werte sind so außergewöhnlich klein, und die Effekte so stark, dass sogar Belege für einen Zusatznutzen aus den jeweiligen Einzelstudien abgeleitet werden können.

Schwere Hypoglykämien, welche medizinische Maßnahmen erfordern oder als schwer eingestuft wurden

In der Studie P024 hatten im Laufe von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Patienten schwere Hypoglykämien, welche medizinische Maßnahmen erforderten oder als schwer eingestuft wurden (1 vs. 9 Patienten; Peto-OR = 0,20; 95 %-KI: [0,06; 0,69]; p = 0,011). Die Erst- und Re-Ereignisse verteilten sich bei den neun Patienten unter Sulfonylharnstoff + Metformin über die gesamten zwei Jahre (Tage 9+587+617, Tag 86, Tage 106+512, Tag 113, Tag 134, Tag 341, Tage 336+337+490, Tag 360, sowie Tag 706). Die Ereignisse waren somit unabhängig von der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs. Anders als in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15.12.2016 angemerkt setzt die Fachinformation von JANUVIA®/XELEVIA® keine Vorbehandlung mit der maximal tolerierten Metformin-Dosis voraus.

In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen unter Sitagliptin + Metformin ein Ereignis auf, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin drei Patienten derartige Ereignisse hatten. Die Erst- und Re-Ereignisse verteilten sich unter Sulfonylharnstoff + Metformin auch hier über die gesamten 30 Wochen, und auch hier entwickelten Patienten unter Sulfonylharnstoff + Metformin multiple schwere Ereignisse (Tage 6+9, Tag 38, sowie Tage 139+162+189).

In der Studie HARMONY 3 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Veränderung des Körpergewichts

In allen drei Studien zeigte sich ein Körpergewichtsvorteil von Sitagliptin + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin. In den Studien P024 (-2,3 kg; 95 %-KI: [-3,0; -1,6]; p < 0,001) und P803 (-2,0 kg; 95 %-KI: [-2,3; -1,6]; p < 0,001) war dieser Vorteil statistisch signifikant.

Unerwünschte Ereignisse

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gesamt zeigte sich in der Studie P024 (RR = 0,94; 95 %-KI [0,88; 0,99]; p = 0,024) wie auch in der Studie P803 (RR = 0,84; 95 %-KI [0,75; 0,95]; p = 0,004) ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin. In der Studie HARMONY 3 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Für den Endpunkt Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse zeigte sich in keiner der drei Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Für den Endpunkt Studienabbruch wegen Unerwünschter Ereignisse zeigte sich in den Studien P024 und HARMONY 3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin. Die Studie P803 brachen 1,9 % der Patienten unter Sitagliptin + Metformin und 0,4 % der Patienten unter Sulfonylharnstoff + Metformin wegen eines unerwünschten Ereignisses ab (Peto-OR = 3,86; 95 %-KI: [1,24; 12,05]; $p = 0,020$).

Für den Endpunkt Retinopathien zeigte sich in den Studien P024 und P803 jeweils ein (1) Ereignis. Dank Datenzugangs werden erstmals patientenindividuelle Auswertungen der von GSK durchgeführten Studie HARMONY 3 zu Retinopathien vorgelegt. Es zeigte sich ein numerischer Vorteil für Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (7 vs. 14 Patienten; RR = 0,51, 95 %-KI: [0,21-1,24], $p = 0,134$). In der Studie HARMONY 3 waren Retinopathien ein vorab definiertes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse. Von den insgesamt 21 Ereignissen (bei 21 Patienten) wurden 17 als mild, drei als moderat und eines (unter Sulfonylharnstoff + Metformin) als schwer eingestuft. Ein weiteres Ereignis (ebenfalls unter Sulfonylharnstoff + Metformin) wurde als proliferative Retinopathie eingestuft. Kein Ereignis war schwerwiegend, führte zu einem Makulaödem, einem therapeutischen Eingriff (Laserkoagulation der Netzhaut oder Entfernung des Glaskörpers) oder zum Abbruch der Studie.

Für die Endpunkte Pankreatitiden bzw. Nierenfunktionsstörungen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie P803 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff + Metformin auf der Visuellen Analogskala des EQ-5D. In den beiden anderen Studien wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.

Zusammenfassung

Zusammengefasst ergeben sich für Sitagliptin + Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Gesamtsterblichkeit, schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE nach FDA), symptomatischer Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert (neue Ergebnisse aus der Studie HARMONY 3), sowie schwerer Hypoglykämien, welche medizinische Maßnahmen erfordern oder als schwer eingestuft wurden.

In patientenindividuellen Auswertungen der von GSK durchgeführten Studie HARMONY 3 zu Retinopathien zeigte sich ein numerischer Vorteil für Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin (7 vs. 14 Patienten; RR = 0,51, 95 %-KI: [0,21-1,24], $p = 0,134$). Gleichzeitig zeigten sich numerische Vorteile für Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin sowohl in Bezug auf eine patientenrelevante Verbesserung als auch in Bezug auf eine patientenrelevante Verschlechterung der Sehschärfe, unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 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 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	In der Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

1.5.2 Evidenz bezüglich der Befristungsaufgaben

1.5.2.1 Hypoglykämien

Nachfolgend werden die Tragenden Gründe des Beschlusses vom 15.12.2016 adressiert. Anschließend werden die Ereignisse in der TECOS-Studie eingeordnet. Abschließend wird der Zusatznutzen von Sitagliptin + Metformin in den Studien P024, P803 und HARMONY 3 gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin in Bezug auf den Endpunkt Hypoglykämien dargestellt.

1.5.2.1.1 Tragende Gründe

In den Tragenden Gründen wird ausgeführt [Ergänzung durch MSD]:

„Die Operationalisierung dieses Endpunktes [in der Studie TECOS] sollte symptomatische, durch Blutzuckermessung bestätigte (≤ 54 mg/dl bzw. ≤ 70 mg/dl) Hypoglykämien umfassen.“

- Die Studie TECOS war als kardiovaskuläre Langzeitstudie nicht darauf ausgelegt, solche Ereignisse zu erfassen, da das Hypoglykämierisiko auf Placeboniveau von Sitagliptin in Kombination mit Metformin zum Zeitpunkt der Planung der TECOS-Studie bereits durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) bestätigt war (Fachinformation JANUVIA[®] 2007).
- Erfasst wurden daher nur hypoglykämische Ereignisse, welche Fremdhilfe irgendeiner Art bedurften, unabhängig davon, ob diese Fremdhilfe erfolgte oder nicht. Dieser Endpunkt wird allerdings in der Nutzenbewertung nach AMNOG als nicht geeignet erachtet: *„Die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien basiert auf dem Kriterium der Fremdhilfe. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Durch diese Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden“*. Somit sind Auswertungen der Hypoglykämien der TECOS-Studie in einer nach AMNOG-Beschlusspraxis validen Operationalisierung nicht möglich.

„Die Operationalisierung dieses Endpunktes [in der Studie TECOS] sollte schwere Hypoglykämien (z. B. Fremdhilfe auf medizinische Hilfe beschränkt (wie z. B. die intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon) oder die Erfassung von Hypoglykämien, die lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten) umfassen.“

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Erfasst wurden in der Studie TECOS nur hypoglykämische Ereignisse, welche einer Fremdhilfe irgendeiner Art bedurften, unabhängig davon, ob diese Fremdhilfe erfolgte oder nicht. Diese Erfassung war rein binär (Ja/Nein).
- Ob diese Ereignisse einer medizinischen Fremdhilfe (wie z. B. die intravenöse Gabe von Glukose oder Glukagon) bedurften, lebensbedrohlich waren oder zu Krankenhausaufenthalten führten, wurde nicht erfasst.

„Die Operationalisierung dieses Endpunktes [in der Studie TECOS] sollte schwerwiegende Hypoglykämien umfassen.“

- Die in der TECOS Studie erfassten Hypoglykämien waren nur dann als unerwünschtes Ereignis zu berichten, wenn die Therapie als Folge dieses Ereignisses beendet wurde, das Ereignis also zu einem Therapieabbruch führte. Dies war insgesamt selten (4 vs. 5 Ereignisse unter Sitagliptin vs. Placebo). Keines dieser unerwünschten Ereignisse mit Therapieabbruch war schwerwiegend.

1.5.2.1.2 Hypoglykämien in der TECOS-Studie (in nicht valider Operationalisierung mit Fremdhilfe irgendeiner Art)

- Erfasst wurden nur Hypoglykämien mit Fremdhilfe irgendeiner Art, unabhängig davon, ob die Fremdhilfe tatsächlich erfolgte oder nicht. Dieser Endpunkt wird allerdings in der Nutzenbewertung nach AMNOG als nicht geeignet erachtet: *„Die Operationalisierung der schweren Hypoglykämien basiert auf dem Kriterium der Fremdhilfe. Fremdhilfe allein ist jedoch kein hinreichend sicheres Kriterium für schwere Hypoglykämien, da diese beispielsweise auch durch das Anreichen von oralen Kohlenhydraten gegeben wäre. Durch diese Operationalisierung ist nicht sichergestellt, dass ausschließlich schwere Hypoglykämien erfasst werden.“*
- Somit sind Auswertungen der Hypoglykämien der TECOS-Studie in einer nach AMNOG-Beschlusspraxis validen Operationalisierung nicht möglich. Hinzukommt, dass bei Patienten mit Typ 2 Diabetes Hypoglykämien im Wesentlichen nur dort zu erwarten sind, wo Wirkstoffe mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko (im Wesentlichen die gewählte zVT Sulfonylharnstoff bzw. Insulin) eingesetzt werden. Aufgrund der Randomisierung waren allerdings Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin in der TECOS-Studie initial in beiden Armen gleichverteilt. Eine Therapieeskalation mit Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin erfolgte in beiden Armen. Insgesamt allerdings blieben im Laufe der Studie die Gruppenunterschiede in den Patientenanteilen, welche Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin einnahmen, gering (Abschnitt 4.3.2.3.2.1.1). Insofern waren auch die Hypoglykämien in der TECOS-Studie in beiden Armen weitestgehend gleichverteilt (Tabelle 1-10) und traten fast ausnahmslos bei Patienten auf, welche Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin bei Einschluss in die Studie hatten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder im Laufe der Studie erhielten (Tabelle 1-10). In der Region Westeuropa ($p = 0,046$ für Interaktion vs. Nicht-Westeuropa) waren sogar alle Hypoglykämien im Sitagliptin-Arm mit der Anwendung von Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin assoziiert (Tabelle 1-10).

- Eine wie in der Fachinformation von Sitagliptin empfohlene Dosisverringering von Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin zur Verringerung des Hypoglykämierisikos konnten in der TECOS-Studie nicht durchgeführt werden, da auf Grund des doppelblinden Studiendesigns weder Prüfarzte noch Patienten wussten, ob Sitagliptin oder Placebo gegeben wurde. Arzneimittel, für welche nach Fachinformation bekannt ist, dass sie Hypoglykämien hervorrufen (Sulfonylharnstoffe, Insulin), sind in geringerer Dosis anzuwenden, wenn mit Sitagliptin kombiniert: *„In klinischen Studien zu Januvia 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 PPAR γ -Agonist), war die Häufigkeit der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien ähnlich der unter Placebo. Hypoglykämien wurden beobachtet, wenn Sitagliptin in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff angewendet wurde. Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken“* (Fachinformation JANUVIA[®]/XELEVIA[®]).
- Die Unterschiede im HbA1c-Verlauf waren in den TECOS-Studienarmen mit im Mittel 0,29 % (95 %-KI -0,32; -0,27; $p < 0,001$) zu groß, als dass Hypoglykämien - bemessen an bisherigen Nutzenbewertungen - interpretierbar wären.

Tabelle 1-10: Hypoglykämien (in nicht valider Operationalisierung mit Fremdhilfe irgendeiner Art) gehen in der TECOS-Studie auf Sulfonylharnstoffe und/oder Insulin zurück.

TECOS-Population	Hypoglykämien mit Fremdhilfe irgendeiner Art	Studienarm	Anzahl Patienten mit ≥ 1 Hypoglykämie-Ereignis (in nicht valider Operationalisierung mit Fremdhilfe irgendeiner Art)				
			Sulfonylharnstoff und/oder Insulin bei Randomisierung	Sulfonylharnstoff und/oder Insulin erstmals im Rahmen der Therapie-Eskalation (vor Erstereignis)			Gesamt
				Ja	Nein	k. A.	
Gesamt	Alle	Sitagliptin	138	2	10	10	160
		Placebo	125	5	7	7	143
		Gesamt	263	7	17	17	303
	Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl	Sitagliptin	70	2	1	1	74
		Placebo	63	3	2	1	69
		Gesamt	133	5	3	2	143
Westeuropa ($p=0,046$ für Interaktion vs. Nicht-Westeuropa, I2=74,96%)	Alle	Sitagliptin	17	0	0	0	17
		Placebo	22	1	0	3	26
		Gesamt	39	1	0	3	43
	Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl	Sitagliptin	8	0	0	0	8
		Placebo	12	1	0	0	13
		Gesamt	20	1	0	0	21

k. A.=keine Angabe

Zusammenfassend ist die Studie TECOS nicht geeignet, die nachfolgend dargestellte Evidenz aus den Studien P024, P803 und HARMONY 3 zu Hypoglykämien in der Therapiesituation Sitagliptin versus Sulfonylharnstoff, jeweils zusätzlich zu Metformin, zu bestätigen oder zu widerlegen.

1.5.2.1.3 Zusatznutzen aus den Studien P024, P803 und HARMONY 3 (NEU) gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff

Jede der drei Studien P024, P803 und HARMONY 3 kann nach Einschätzung des IQWiG sowie des G-BA für die Fragestellung Hypoglykämien herangezogen werden.

In jeder der drei Studien hatten 80 % bis 90 % weniger Patienten symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl, bei Irrtumswahrscheinlichkeiten zwischen 10^{-32} und 10^{-5} pro Studie. Die Effekte bezüglich des Endpunktes symptomatische Hypoglykämien sind in allen drei Studien hoch gleichgerichtet (Beleg). Die Effekte sind so stark, und die p-Werte so außergewöhnlich klein, dass sogar Belege für einen beträchtlichen Zusatznutzen aus den jeweiligen Einzelstudien abgeleitet werden können:

- Bereits die erste Studie P024 (n = 1172 Patienten, zwei Jahre) lieferte für sich genommen einen beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf eine „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: symptomatische Hypoglykämien mit einem bestätigenden Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl). Die Effekte waren außergewöhnlich stark (RR = 0,11; 95 %-KI: [0,07; 0,17] bzw. RR = 0,18; 95 %-KI: [0,10; 0,32]) und die p-Werte außergewöhnlich klein ($p = 10^{-32}$ bzw. $p = 10^{-08}$). Anders als in den Tragenden Gründen angemerkt setzt die Fachinformation von JANUVIA®/XELEVIA® keine Vorbehandlung mit der maximal tolerierten Metformin-Dosis voraus.
- Die zweite Studie P803 (n = 1034 Patienten, 30 Wochen) wurde von MSD explizit für den deutschen GKV-Versorgungskontext entwickelt und gegenüber dem in Deutschland am häufigsten eingesetzten Sulfonylharnstoff Glimperid nach der in Deutschland gültigen Fachinformation durchgeführt (mittlere Glimperid-Dosis 2,0 mg/d; nur acht Prozent der Patienten > 4 mg/d). Die Studie P803 bestätigte die Ergebnisse zu symptomatischen Hypoglykämien in der Studie P024.
- Die dritte, durch GSK durchgeführte Studie HARMONY 3 (n = 609 Patienten, drei Jahre) bestätigte einen beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf eine „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: symptomatische Hypoglykämien) ebenfalls. Dank Datenzugangs konnten durch MSD die Patientenanteile für symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl erstmals bestimmt und die Aussagen zum Zusatznutzen aus den Studien P024 und P803 entscheidend erhärtet werden.

Tabelle 1-11: Belege (Relatives Risiko oder Peto odds ratio, 95 % Konfidenzintervall, p-Wert) für die „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: symptomatische Hypoglykämien mit einer bestätigenden Blutzuckermessung) bzw. die „weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: schwere Hypoglykämien, welche medizinische Fremdhilfe erfordern) in der Therapiesituation Sitagliptin versus Sulfonylharnstoff, jeweils zusätzlich zu Metformin (neue Ergebnisse gelb unterlegt).

	Zulassungsstudie P024 (Glipizid)	Versorgungsstudie P803 (Glimepirid)	GSK-Studie HARMONY 3 (Glimepirid)
Blutzucker ≤ 70 mg/dl	0,11 [0,07; 0,17] p=10 ⁻³²	0,20 [0,12; 0,34] p=10 ⁻¹¹	0,08 [0,03; 0,20] p=10 ⁻¹⁴
Blutzucker ≤ 50 mg/dl	0,18 [0,10; 0,32] p=10 ⁻⁰⁸	0,18 [0,09; 0,35] p=10 ⁻⁰⁶	0 vs. 23 Patienten 0,13 [0,06; 0,29] p=10 ⁻⁰⁵
Medizinische Fremdhilfe	0,20 [0,06; 0,69] p=0,011	0,37 [0,05; 2,62] p=0,530	nicht berichtet

Es liegen somit hoch gleichgerichtete, teils neue Belege aus insgesamt drei Studien für die „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: symptomatische Hypoglykämien, endpunktbezogen ein „beträchtlicher“ Zusatznutzen nach AM-NutzenV) sowie für die „weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ (hier: schwere Hypoglykämien, welche medizinische Fremdhilfe erfordern, endpunktbezogen ein „erheblicher“ Zusatznutzen nach AM-NutzenV) in der zu bewertenden Therapiesituation Sitagliptin versus Sulfonylharnstoff vor, jeweils zusätzlich zu Metformin, wenn Metformin alleine nicht ausreicht.

1.5.2.2 Retinopathien

Nachfolgend wird auf die Befristungsaufgaben in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15.12.2016 eingegangen. Im Anschluss daran wird belegt, dass die Daten zur Retinopathien in der TECOS-Studie weder in der 3-Jahresstudie HARMONY 3 gegenüber der gewählten zVT Metformin plus Sulfonylharnstoff, noch in irgendwelchen anderen, von MSD durchgeführten Studien, noch in nicht-interventionellen Studien bestätigt werden können.

Anschließend werden die landesspezifischen Ergebnisse aus der TECOS-Studie zum Endpunkt „Erblindung“ vor dem Hintergrund der Legaldefinitionen von „Sehbehinderung“, „Hochgradiger Sehbehinderung“ oder „Erblindung“ in Deutschland aufbereitet und interpretiert. Diese Daten belegen einen fehlenden Zusammenhang zwischen Sitagliptin und patientenrelevanten Veränderungen des Sehvermögens in der TECOS-Studie.

Es folgt der Stand der Bewertung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

Abschließend werden neue Ergebnisse aus der Studie HARMONY 3 zur Sehschärfe unter Sitagliptin + Metformin gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin dargestellt. Hier zeigen sich numerische Vorteile für Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin sowohl in Bezug auf eine patientenrelevante Verbesserung als auch in Bezug auf eine patientenrelevante Verschlechterung der Sehschärfe, unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde.

1.5.2.2.1 Tragende Gründe

In den Tragenden Gründen wird ausgeführt [Ergänzung durch MSD]:

„Die dargestellten Ergebnisse zu Retinopathien [in der Studie TECOS], die einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Sitagliptin zeigen, lassen sich hinsichtlich der Schwere und Ausprägung nicht valide beurteilen, da die Auswertungen auf den Angaben des elektronischen Patientenfragebogens basieren und keine Vorgaben einer Operationalisierung enthalten. Die Patientenrelevanz kann daher nicht abschließend beurteilt werden.“

- Die TECOS-Prüfärzte sollten im Erhebungsbogen eine diabetesbedingte Retinopathie (Ja/Nein) angeben, wenn es zu bestimmten diabetesbedingten Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) bzw. zu bestimmten Eingriffen gekommen war (Photokoagulation oder sonstige Laserbehandlung der Netzhaut, Aufnähen einer Plombe auf die Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut, Steroid- bzw. Avastin-Injektionen bzw. diabetesbedingte Eukleation des Auges):

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Select Yes, if the patient has had or has new or worsening retinal changes due to diabetes, such as microaneurysms, exudates, and/or hemorrhages. Select Yes, if the patient has required interventions such as photocoagulation or other laser therapy, scleral buckling or other retinal fixation procedure, steroid/Avastin injection, or enucleation due to diabetic eye disease.“ (Quelle: Anweisung zum Ausfüllen des elektronischen Erhebungsbogens).

(Anmerkung: Obwohl im Rahmen dieses Verfahrens als “Retinopathie” bezeichnet, handelt es sich in der TECOS-Studie somit um diabetesbedingte Retinopathien).

- Die Erhebung erfolgte über den behandelnden Hausarzt. Eine Adjudizierung durch ein unabhängiges Endpunktkomitee erfolgte nicht. Insofern ist unklar, ob es diese diabetesbedingten Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) bzw. Eingriffe am Auge in dieser Form tatsächlich gab.
- Um welche diabetesbedingten Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) bzw. um welche Eingriffe am Auge es sich im Einzelfall konkret handelte, wurde nicht erfasst.
- Einige Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes sind im Hinblick auf eine diabetesbedingte Retinopathie hochgradig unspezifisch, z. B. das „Aufnähen einer Plombe auf die Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut“. Dabei handelt es sich um chirurgische Eingriffe zur Behandlung einer Netzhautablösung. Welchen Anteil das „Aufnähen einer Plombe auf die Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut“ am Endpunkt „Retinopathien“ hatten, wurde nicht erfasst.
- In der Studie TECOS gingen Netzhautveränderungen (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) in den Endpunkt „Retinopathien“ ein. Welchen Anteil diese Netzhautveränderungen am Endpunkt „Retinopathien“ in der TECOS-Studie hatten, wurde nicht erfasst.
- Augenärztliche Untersuchungen waren nicht Teil des TECOS-Studienprotokolls. Netzhautbefunde bei Randomisierung liegen nicht vor. Insofern ist unklar, wie viele der im Laufe der TECOS-Studie festgestellten diabetesbedingten Netzhaut-„Veränderungen“ (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) in Wirklichkeit Befunde waren, welche bereits vor Einschluss in die TECOS-Studie vorbestanden.
- Inwieweit mit den diabetesbedingten Netzhautbefunden (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) Beeinträchtigungen der Sehkraft bzw. Sehschärfe verbunden waren, wurde nicht erfasst. Insofern ist unklar, ob diese diabetesbedingten Netzhautbefunde von den Patienten bemerkt worden waren, oder asymptomatisch blieben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Umgekehrt waren patientenrelevante Beschwerden wie Beeinträchtigungen der Sehkraft bzw. der Sehschärfe nicht Teil der Anweisung zum Ausfüllen des TECOS-Erhebungsbogens zu diabetesbedingten Retinopathien.

Die Daten zu diabetischen Retinopathien in der TECOS-Studie sind somit mit großen Unsicherheiten behaftet. Einige Komponenten des zusammengesetzten Endpunktes sind im Hinblick auf eine diabetesbedingte Retinopathie hochgradig unspezifisch, z. B. das „Aufnähen einer Plombe auf die Lederhaut oder andere Eingriffe zur Fixierung der Netzhaut“. Welchen Anteil diese Eingriffe am Endpunkt „Retinopathien“ hatten, wurde nicht erfasst. Insbesondere ist bezüglich der diabetesbedingten Netzhautbefunde (Mikroaneurysmen, Exsudate bzw. Hämorrhagien) unklar, ob sie in dieser Form überhaupt bestanden, welchen Anteil sie am zusammengesetzten Endpunkt „Retinopathie“ hatten, ob sie schon vor Einschluss in die TECOS-Studie bestanden bzw. ob sie vom Patienten überhaupt bemerkt worden waren.

In der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 33 waren die Netzhautbefunde sogar adjudiziert, und dennoch wurde der Endpunkt „Retinopathie“ von den Autoren der Studie als „subklinischer“ Surrogat-Endpunkt eingestuft.

Folgende Angaben sind dennoch möglich: In keinem Fall wurde die Therapie in der TECOS-Studie wegen einer diabetesbedingten Retinopathie beendet. Diabetesbedingte Retinopathie als Krankenhausentlassungsdiagnose war insgesamt selten (3 vs. 7 Patienten unter Sitagliptin vs. Placebo).

1.5.2.2.2 Neue Ergebnisse aus der von GSK durchgeführten Studie HARMONY 3 im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff

In der Studie HARMONY 3 wurde der Endpunkt diabetische Retinopathie als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse detailliert erfasst (Tabelle 1-12). In der Studie HARMONY 3 erhielten die Patienten im Mittel 2,4 Jahre Prüfsubstanz, in der Studie TECOS im Mittel 2,6 Jahre.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Erfassung von diabetischen Retinopathien in der TECOS-Studie und in der Studie HARMONY 3.

	TECOS-Studie	HARMONY 3 Studie (Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin)
Mittlere Nachbeobachtung pro Patient	2,6 Jahre	2,4 Jahre
Funduskopien durchgeführt		
Bei Randomisierung	-	x
Jährlich	-	x
Ausprägung und Schwere der diabetischen Retinopathie		
Mild	-	x
Moderat	-	x
Schwer	-	x
Proliferativ	-	x
Makulaödem	-	x
Laserkoagulation der Netzhaut	-	x
Entfernung des Glaskörpers	-	x
Sehschärfe bei allen randomisierten Patienten erfasst	-	x

Es zeigte sich in der Studie HARMONY 3 für Sitagliptin + Metformin gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin sogar ein numerischer Vorteil in Bezug auf Retinopathien (RR = 0,51, 95 %-KI: [0,21-1,24], p = 0,134). Da das 95 % Konfidenzintervall einen Effekt von 1,30 ausschloss, kann mit mehr als 95 %-iger Sicherheit ausgeschlossen werden, dass in der zu bewertenden Therapiesituation Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff, wenn Metformin nicht ausreicht, ein relatives Risiko in Höhe des Retinopathie-Punktschätzers der TECOS-Studie des Beschlusses (1.30) vorliegen könnte (Abbildung 1-1, Test auf Nicht-Unterlegenheit bezüglich des Schwellenwertes 1.30: p = 0,020).

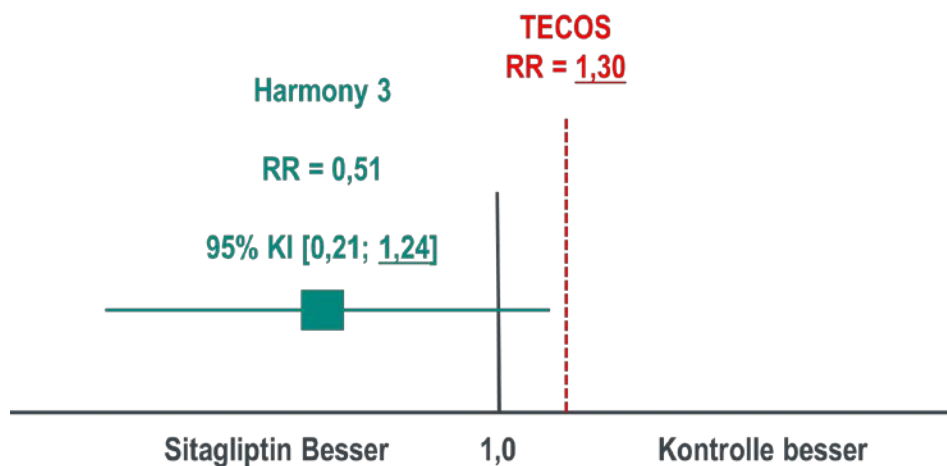


Abbildung 1-1: Randomisierte Evidenz Sitagliptin + Metformin v. Sulfonylharnstoff + Metformin, wenn Metformin alleine nicht ausreicht: Das 95 % Konfidenzintervall aus der Studie HARMONY 3 schließt einen Effekt in Höhe des Retinopathie-Punktschätzers.

Von den insgesamt 21 Ereignissen (bei 21 Patienten) wurden 17 als mild, drei als moderat und eines (unter Sulfonylharnstoff + Metformin) als schwer eingestuft. Ein weiteres Ereignis (ebenfalls unter Sulfonylharnstoff + Metformin) wurde als proliferative Retinopathie eingestuft. Kein Ereignis war schwerwiegend, führte zu einem Makulaödem, einem therapeutischen Eingriff (Laserkoagulation der Netzhaut oder Entfernung des Glaskörpers) oder zum Abbruch der Studie.

Die meta-analytische Zusammenfassung der drei Studien P024, P803 und HARMONY 3 (alle versus der gewählten zVT Metformin plus Sulfonylharnstoff) schließt einen Effekt in Höhe des Retinopathie-Punktschätzers der TECOS-Studie des Beschlusses (1.30) ebenfalls aus (Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

1.5.2.2.3 Ergebnisse aus insgesamt 39 doppelblinden, randomisierten, placebo- oder aktivkontrollierten klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Es bestehen keine Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen diabetischer Retinopathie und einer Therapie mit Sitagliptin 100 mg basierend auf einer aktualisierten Meta-Analyse individueller Patientendaten aus nunmehr 39 doppelblinden, randomisierten, placebo- oder aktivkontrollierten klinischen Studien des pU (ausgenommen die TECOS-Studie). Drei der 39 Studien entstammen dem Entwicklungsprogramm von Ertugliflozin.

Zugrunde gelegt wurden die bereits 2013 publizierten Methoden einer Metaanalyse individueller Patientendaten von damals 25 Studien: Für Patienten ohne Ereignis wurde die Zeit zwischen Beginn und 14 Tage nach Absetzen der Studienmedikation berücksichtigt. Für Patienten mit Ereignis endete die Beobachtungszeit am Tag des (ersten) Ereignisses.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Kein Zusammenhang zwischen Sitagliptin und diabetischen Retinopathien in einer Meta-Analyse mit individuelle Patientendaten aus 39 RCTs des pU (ausgenommen die TECOS-Studie)

	Sitagliptin		Placebo- oder active Vergleichsintervention		Sitagliptin vs. Placebo- oder active Vergleichsintervention	
	Follow-Up Time in Jahren ^a	Patienten mit Ereignissen (Ereignisse pro 1000 Patientenjahre)	Follow-Up Time in Jahren ^a	Patienten mit Ereignissen (Ereignisse pro 1000 Patientenjahre)	Relative Inzidenzrate [95%-KI]	
					Exakte Methode ^b	Asymptotische Methode ^c
Studien: P010, P014, P019, P020, P021, P023, P024, P035, P036, P040, P047, P049, P051, P052, P053, P061, P064, P066, P068, P074, P079, P102, P121, P128, P130, P211, P229, P251, P253, P254, P260, P266, P403, P801, P803, P838, MK-8835-P005, MK-8835-P016 und MK-8835-P017						
Diabetische Retinopathie:						
Alle Studien	11162	26 (3,0617)	10207	19 (2,6229)	n.b.	1,01 [0,56; 1,84]
Nur Studien mit Ereignis	7179	26 (4,0235)	6086	19 (3,6464)	1,01 [0,56; 1,87]	1,01 [0,56; 1,83]

a: Analysepopulation: All Patients as Treated
b: Modell basierend auf exakter Methode adjustiert nach Studiengröße. Modell berücksichtigt keine Studien mit Nullereignissen.
c: Modell nach Miettinen and Nurminen stratifiziert nach Studiengröße. Für Studien mit Nullereignissen wird die Mantel-Haenszel Methode mit einer Kontinuitätskorrektur angewandt. Die Ergebnisse können im Vergleich zu exakten Methoden verzerrt sein, falls die zugrunde liegenden Annahmen nicht erfüllt sind.
KI: Konfidenzintervall

Insgesamt gingen 21.369 Patienten und 45 Ereignisse in die Analyse ein. Es fand sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen einer diabetischen Retinopathie und einer Therapie mit Sitagliptin 100 mg, unabhängig davon, ob Studien ohne Ereignis eingeschlossen (39 Studien, Relative Inzidenzrate 1,01, 95 % KI [0,56; 1,85]) oder ausgeschlossen wurden (21 Studien, Relative Inzidenzrate 1,01, 95 % KI [0,56; 1,83]). Die Auswertung nach Patientenanteilen ergab vergleichbare Ergebnisse (Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2).

1.5.2.2.4 Ergebnisse aus nicht-interventionellen Studien: DPP-4-Hemmer bzw. Sitagliptin vs. Nicht-DPP-4-Hemmer bzw. Sulfonylharnstoffe

Im Beratungsgespräch am 11.01.2018 wurde angeregt, auch Versorgungsdaten heranzuziehen.

Eine systematische Suche erbrachte vier Studien zum Endpunkt Retinopathien (jüngste zuerst):

- Eine Datenbankstudie der School of Public Health in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Fakultät der University of North Carolina in den USA fand keinen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Sitagliptin und Retinopathien (Wang et al., 2018).
- Eine Datenbankstudie der Medizinischen Fakultät der Universität von Seoul fand keinen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von Sitagliptin und Retinopathien (Kim et al., 2018).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Eine weitere Datenbankstudie der Medizinischen Fakultät der Universität von Seoul folgte, dass Patienten, welche Metformin in Kombination mit einem DPP-4-Hemmer einnehmen, im Vergleich zu Patienten, welche Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff einnehmen, ein reduziertes Risiko für eine diabetische Retinopathie aufweisen (Yang et al. 2017, Abstract).
- Eine retrospektive Kohortenstudie des Universitätsklinikums für Augenheilkunde der Südkoreanischen Ajou Universität fand einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von DPP-4-Hemmern (50 % Sitagliptin) und einem protektiven Effekt bezüglich der Progression einer diabetischen Retinopathie (Chung et al., 2016).

Die vier Studien werden nachfolgend tabellarisch und narrativ dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Nicht-interventionelle Studien zum Endpunkt Retinopathien: Sitagliptin bzw. DPP-4-Hemmer vs. Sulfonylharnstoffe bzw. Nicht-DPP-4-Hemmer.

Quelle	Datenbasis	Vergleich (Anzahl Patienten)	Endpunkt	Effektschätzer	Folgerung der Autoren
Wang et al., 2018	USA, Medicare (Alter ≥ 65)	Sitagliptin (n=29.613) vs. Sulfonylharnstoffe (n=87.073)	Photokoagulationen oder Injektionen in den Glaskörper oder die Entfernung des Glaskörpers, jeweils in Verbindung mit der Diagnose einer diabetischen Retinopathie oder eines Diabetes mellitus	HR = 0,91 (95 %-KI: [0,79-1,06]) (Propensity Scores)	Kein Zusammenhang zwischen DPP-4-Hemmern und Retinopathien bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus.
Kim et al., 2018	Südkorea, National Health Insurance Service - National Sample Cohort	Sitagliptin (n=11.026) vs. Sulfonylharnstoffe, Glitazone oder Metformin (n=11.026)	Photokoagulation, Injektionen in den Glaskörper, Entfernung des Glaskörpers, Einblutung in den Glaskörper oder Erblindung	HR = 1,01 (95 %-KI: [0,85-1,19]) (1:1 Matching)	Kein Zusammenhang zwischen Sitagliptin und Retinopathien, unabhängig davon, wie lange oder wie viel Sitagliptin eingenommen wurde.
Yang et al., 2017 (A)	Südkorea, National Health Insurance Service - National Sample Cohort	DPP-4-Hemmer plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff plus Metformin (insgesamt n=7.686)	„Augenkomplikationen“ bei Typ 2 Diabetes mellitus (ICD-10 E11.3), „Augenkomplikationen“ bei Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung (ICD-10 E12.3), „Augenkomplikationen“ bei einem sonstigen näher bezeichneten Diabetes mellitus (ICD-10 E13.3) bzw. „Augenkomplikationen“ bei einem nicht näher bezeichneten Diabetes mellitus (ICD-10 E14.3), sowie „retinopathia diabetica“ (ICD-10 H36.0)	HR = 0,83 (95 %-KI [0,74-0,93]) (Propensity Scores)	Reduziertes Risiko für diabetische Retinopathien unter DPP-4-Hemmern plus Metformin gegenüber Sulfonylharnstoff plus Metformin.
Chung et al., 2016	Südkorea, Ajou University Hospital	DPP-4-Hemmer alleine oder in Kombination mit anderen Antidiabetika außer Insulin (n=24, davon 50% Sitagliptin) vs. andere orale Antidiabetika außer Insulin, insbesondere Sulfonylharnstoffe und/oder Metformin (n=24)	Verschlechterung auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Severity Scale um mindestens eine Stufe	OR = 0,20 (95 %-KI: [0,06-0,69]) p = 0,011 (Propensity Scores)	Protektiver Effekt von DPP-4-Hemmern auf die Progression einer diabetischen Retinopathie.

A=Abstract, HR=hazard ratio, OR=odds ratio

Wang et al., 2018, zogen eine US-weite 20-prozentige Zufallsstichprobe von Medicare-Versicherten (Alter ≥ 65 Jahre) der Jahre 2008 - 2015 heran. Untersucht wurden Patienten, welche eine Therapie mit Sitagliptin bzw. Sulfonylharnstoffen begonnen hatten, im Jahr davor augenärztlich untersucht worden waren und bisher keine Sehschärfenminderung, Erblindung oder Eingriffe zur Behandlung einer Retinopathie hatten. Der primäre kombinierte Endpunkt bestand aus Photokoagulationen bzw. Injektionen in oder Entfernung des Glaskörpers, jeweils in Verbindung mit der Diagnose einer diabetischen Retinopathie oder eines Diabetes mellitus. Es wurden Propensity Scores gebildet, um demographische Faktoren, Begleiterkrankungen, Begleittherapien, Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems sowie den sozioökonomischen Status zu berücksichtigen. In den primären Cox Proportional Hazard Modellen wurde im Falle eines Behandlungswechsels zensiert. Unadjustiert erreichten unter Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoffen in 1000 Personenjahren 6,0 vs. 6,8 Patienten den primären Endpunkt. Die adjustierte Hazard Ratio war 0,91 (95 %-KI: [0,79; 1,06]) für einen Vergleich von Patienten unter Sitagliptin (n = 29.613) und Patienten unter Sulfonylharnstoffen (n = 87.073). Sekundäre, sowie eine Vielzahl von Sensitivitätsanalysen bestätigten das Ergebnis. Die Autoren folgern, dass in einer großen, landesweiten Kohorte älterer Patienten mit Diabetes mellitus DPP-4-Hemmer im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen nicht mit einem erhöhten Risiko für diabetische Retinopathien assoziiert sind.

In der Studie von Kim et al., 2018 wurde eine Südkorea-weite Versichertenkohorte mit mindestens 20-jährigen Patienten mit Diabetes mellitus herangezogen, welche im Zeitraum 1. Dezember 2008 bis 30. September 2013 mit DPP-4-Hemmern bzw. alternativ mit Sulfonylharnstoffen, Glitazonen oder Metformin behandelt wurden. Es fand ein 1:1 Matching nach Indexdatum, Alter, Geschlecht, Diabetesdauer bzw. Retinopathie zu Behandlungsbeginn statt. Der kombinierte Endpunkt bestand aus Photokoagulation, Injektionen in den Glaskörper, Entfernung des Glaskörpers, Einblutung in den Glaskörper oder Erblindung. In den Cox proportional hazard Modellen wurde zusätzlich nach weiteren, über die Zeit veränderlichen Variablen kontrolliert. Die absoluten Patientenanteile mit Ereignis waren mit jenen in Wang et al., 2017, vergleichbar. Insgesamt 11.026 Patienten unter Sitagliptin bzw. 11.026 Patienten unter Kontrolle qualifizierten sich für die Untersuchung. Es fand sich kein Zusammenhang mit dem Auftreten einer diabetischen Retinopathie (adjustierte hazard ratio 1,01 (95 %-KI 0,85-1,19), (Tabelle 1-15) unabhängig davon, wie lange oder wie viel Sitagliptin eingenommen wurde (Abschnitt 4.3.2.3.3.1.2).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Kein Zusammenhang zwischen Sitagliptin und Retinopathien (Quelle: Tabelle S4 in: Kim et al., 2018).

	Kontrollen Sitagliptin-Nie-Anwender (n=11.026)	Fälle Sitagliptin-Anwender (n=11.026)
Zusammengesetzter Endpunkt^a		
Personenjahre (n)	28.611	27.927
Ereignisse (n)	274	275
Inzidenz pro 1000 Personenjahre	9,58	9,85
Unadjustierte HR (95 %-KI)	1,00	1,03 (0,87-1,21)
Adjustierte HR (95 %-KI)	1,00	1,01 (0,85-1,19)
Glaskörperblutung		
Ereignisse (n)	83	78
Inzidenz pro 1000 Personenjahre	2,90	2,79
Unadjustierte HR (95 %-KI)	1,00	0,97 (0,71-1,32)
Adjustierte HR (95 %-KI)	1,00	0,96 (0,70-1,30)
Entfernung des Glaskörpers oder Photokoagulation		
Ereignisse (n)	166	178
Inzidenz pro 1000 Personenjahre	5,80	6,37
Unadjustierte HR (95 %-KI)	1,00	1,10 (0,89-1,35)
Adjustierte HR (95 %-KI)	1,00	1,07 (0,86-1,32)
Injektionen in den Glaskörper		
Ereignisse (n)	20	16
Inzidenz pro 1000 Personenjahre	0,70	0,57
Unadjustierte HR (95 %-KI)	1,00	0,83 (0,43-1,60)
Adjustierte HR (95 %-KI)	1,00	0,83 (0,43-1,59)
Erblindung		
Ereignisse (n)	5	3
Inzidenz pro 1000 Personenjahre	0,17	0,11
Unadjustierte HR (95 %-KI)	1,00	0,61 (0,15-2,51)
Adjustierte HR (95 %-KI)	1,00	0,60 (0,15-2,37)

^aBestehend aus den vier gelisteten Einzelkomponenten. HR=Hazard Ratio; KI=Konfidenzintervall

Die dritte Studie von [Yang et al., 2017](#) (Abstract), griff auf dieselbe Südkorea-weite Datenbank und den- selben Analysezeitraum von Kim et al., 2018, zurück, verglich aber mindestens 20-jährige Patienten mit Diabetes mellitus, welche jeweils auf der Grundlage einer Metformin-Therapie ein Behandlung mit DPP-4-Hemmern oder Sulfonylharnstoffen begannen und zu diesem Zeitpunkt noch keine Retinopathie hatten. Dies entspricht dem zu bewertenden Teilanwendungsgebiet von Sitagliptin. Der kombinierte Endpunkt umfasste „Augenkomplikationen“ bei Typ 2 Diabetes mellitus (ICD-10 E11.3), „Augenkomplikationen“ bei Diabetes mellitus in Verbindung mit Fehl- oder Mangelernährung (ICD-10 E12.3), „Augenkomplikationen“ bei einem sonstigen näher bezeichneten Diabetes mellitus (ICD-10 E13.3) bzw. „Augenkomplikationen“ bei einem nicht näher bezeichneten Diabetes mellitus (ICD-10 E14.3), sowie „retinopathia diabetica“ (ICD-10

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

H36.0). Eingriffe am Auge zur Verzögerung einer diabetischen Retinopathie wurden nicht berücksichtigt. Es wurden Propensity Scores gebildet, um Alter, Geschlecht, die Diabetesdauer, Begleiterkrankungen, die Anzahl der eingesetzten Antidiabetika sowie den Charlson Komorbiditäts-Index zu berücksichtigen. Die bei einem Behandlungswechsel zensierten Cox proportional hazard Modelle berücksichtigten Tod als konkurrierendes Ereignis. Insgesamt qualifizierten sich 7.686 Patienten für die Untersuchung. In 1.000 Personenjahren erreichten 67,1 Patienten (unter Metformin + DPP-4-Hemmer) bzw. 69,7 Patienten (unter Metformin + Sulfonylharnstoff) den kombinierten Endpunkt. Die adjustierte hazard ratio war 0,83 (95 %-KI: [0,74; 0,93]) für den kombinierten Endpunkt. Die adjustierte hazard ratio für „retinopathia diabetica“ alleine war 0,86 (95 %-KI: [0,76; 0,96]). Die Autoren folgern, dass Patienten, welche Metformin in Kombination mit einem DPP-4-Hemmer einnehmen, im Vergleich zu Patienten, welche Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff einnehmen, ein reduziertes Risiko für eine diabetische Retinopathie aufweisen.

Chung et al., 2016, verglichen retrospektiv Patienten, welche DPP-4-Hemmer alleine oder in Kombination mit anderen Antidiabetika (außer Insulin) erhielten, mit Patienten, welche andere orale Antidiabetika (außer Insulin) erhielten, insbesondere Sulfonylharnstoffe und/oder Metformin. Alle Patienten hatten bei Einschluss und danach regelmäßige Untersuchungen des Augenhintergrundes. Eine Verschlechterung auf der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Severity Scale um mindestens eine Stufe wurde als Progression einer diabetischen Retinopathie gewertet. Insgesamt qualifizierten sich n = 28 Patienten in der DPP-4-Hemmer-Gruppe (50 % Sitagliptin) und n = 54 Patienten in der Kontrollgruppe für die Untersuchung. Im Laufe der mindestens einjährigen Nachbeobachtung (Mittel 26,1 Monate) entwickelten 7/28 Patienten (25 %) in der DPP-4-Hemmer-Gruppe und 26/54 Patienten (48 %) in der Kontrollgruppe eine Progression der diabetischen Retinopathie (adjustierte odds ratio=0,36, 95 %-KI: [0,13; 0,98], p = 0,046). In Propensity Score gematchten Analysen mit jeweils 24 Patienten pro Gruppe war der Zusammenhang noch klarer (adjustierte odds ratio=0,20, 95 %-KI: [0,06; 0,69], p = 0,011). Die Autoren schließen auf einen Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit DPP-4-Hemmern und einem protektiven Effekt bezüglich der Progression einer diabetischen Retinopathie.

Zusammenfassend sehen alle bisher publizierten nicht-interventionellen Studien zu diesem Thema keinen Zusammenhang, ein geringeres Risiko, oder sogar einen protektiven Effekt von DPP-4-Hemmern bzw. Sitagliptin im Vergleich zu anderen oralen Antidiabetika bzw. Sulfonylharnstoffen (Tabelle 1-16).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Zusammenfassung der nicht-interventionellen Studien zum Endpunkt Retinopathien: Sitagliptin bzw. DPP-4-Hemmer vs. Sulfonylharnstoffe bzw. Nicht-DPP-4-Hemmer.

	Vergleich	Folgerung der Autoren
USA Wang et al., 2018	Sitagliptin vs. SU	Kein Zusammenhang
Südkorea Kim et al., 2018	Sitagliptin vs. SU oder andere OAD	Kein Zusammenhang
Südkorea Yang et al., 2017 (A)	MF+DPP-4-Hemmer vs. MF+SU	Geringeres Risiko (unter MF+DPP-4-Hemmern)
Südkorea Chung et al., 2016	DPP-4-Hemmer vs. andere OAD	Protektiv (DPP-4-Hemmer)

A=Abstract, MF=Metformin, OAD=Andere orale Antidiabetika, SU=Sulfonylharnstoffe.

1.5.2.2.5 Bewertungen der Zulassungsbehörden

Die EMA hat die TECOS-Studie 2016 in einem Typ II Worksharing Verfahren bewertet und bezüglich diabetischer Folgekomplikationen einschließlich „diabetesbedingter Erkrankungen des Auges“ (hier: Retinopathien, Erblindung) keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen festgestellt [Unterstreichung durch MSD]:

„In patients treated with sitagliptin in addition to usual care over a median duration of ~3 years, no clinically relevant differences were observed in the incidence of serious adverse events or adverse events leading to discontinuation, or in the incidence of diabetic complications, when compared to usual diabetes care without sitagliptin. In particular, no clinically relevant differences were observed in the incidence of diabetic eye disease, neuropathy, microalbuminuria, renal failure, peripheral vascular disease, gangrene, infections, gastrointestinal conditions, bone fractures, and metabolic conditions (EMA/CHMP/52956/2016)“.

Die EMA hat Retinopathien im Zusammenhang mit dem aktuellen Periodic Update Safety Report (PSUR) erneut geprüft und das Verfahren wie folgt abgeschlossen: *„The closure of the signal is endorsed“* (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) PSUR Final Assessment Report, 2018). Daraufhin sprach das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) am 22.03.2018 seine Empfehlung aus. Die Kommissionsentscheidung dazu erfolgte am 16.05.2018.

PSURs haben alle verfügbaren Informationen, die Aussagen zum Nutzen oder den Risiken des Arzneimittels beinhalten, zu berücksichtigen. Die Nutzenbewertung darf den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen (AM-NutzenV § 7 Abs. 2 Satz 6), insbesondere bezogen auf denselben Endpunkt derselben Studie.

1.5.2.2.6 „Sehbehinderung oder hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung“ bzw. „Hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung“ bzw. „Erblindung“: Neue Ergebnisse aus der TECOS-Studie aus deutscher Bewertungsperspektive

„Erblindungen“ wegen Diabetes (nach landesspezifischer Legaldefinition) wurden in der TECOS-Studie separat erfasst. Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen Sitagliptin und Placebo (24 vs. 25 Patienten).

- Von den insgesamt n = 49 Fällen von „Erblindung“ (nach landesspezifischer Legaldefinition) in der TECOS-Studie liegen nach deutschem Recht vor (Tabelle 4712):
 - n = 32 Fälle von „Sehbehinderung oder hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“
 - n = 14 Fälle von „Hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“
 - n = 3 Fälle von „Erblindung“.
- Dies geht darauf zurück, dass in den anderen betroffenen Ländern (Ausnahme Gesichtsfeldkriterium Lettland) geringere gesetzliche Anforderungen an eine Erblindung bestehen als in Deutschland (Tabelle 4712): In Deutschland gilt man mit einer Sehschärfe unter 0,02, die praktisch nur noch Hell-/Dunkelwahrnehmungen ermöglicht, oder wenn das Gesichtsfeld weniger als 5 Grad beträgt, in Sinne des Gesetzes als blind. Liegt die Sehschärfe auf dem besseren Auge zwischen 0,05 und 0,02, spricht man von einer hochgradigen Sehbehinderung. Wer trotz Brillen- oder Kontaktlinsen-Korrektur auf dem besseren Auge höchstens 0,30, aber mehr als 0,05 erreicht, gilt in Deutschland als „sehbehindert“. In anderen Ländern gilt bereits als blind, wenn die Sehschärfe auf <0,10 gesunken bzw. das Gesichtsfeld auf < 30 Grad eingeschränkt ist.
- Der Endpunkt „Erblindung“ (nach landesspezifischer Legaldefinition) in der TECOS-Studie inkludiert somit aus deutscher Sicht überwiegend Fälle von „Sehbehinderung oder hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“ bzw. Fälle von „Hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“.
- Im Unterschied zum Endpunkt „Retinopathien“ erfüllen diese Endpunkte alle AMNOG-Anforderungen an einen patientenrelevanten Endpunkt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Insgesamt 46 der insgesamt 49 Fälle von „Erblindung“ (nach landesspezifischer Legaldefinition) waren nach deutschem Recht Fälle von „Sehbehinderung oder hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“ oder Fälle von „Hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“. Unterschiede zwischen Sitagliptin und Placebo bestehen nicht.

	Landesspezifische Legaldefinition einer Erblindung		Im jeweiligen Land als "Erblindung" erhoben			Legaldefinition in der GKV
	Sehschärfe	Gesichtsfeld	Sitagliptin	Placebo	Summe	
Neuseeland	<0,10	<10 Grad	7	5	12	Sehbehinderung oder hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung
Australien	<0,10	<10 Grad	4	4	8	
Kanada	<0,10	<20 Grad	3	4	7	
USA	<0,10	<20 Grad	2	1	3	
Polen	<0,10	<30 Grad	1	1	2	
Summe			17	15	32	
Großbritannien	<0,05	<10 Grad	1	1	2	Hochgradige Sehbehinderung oder Erblindung
Niederlande	<0,05	<10 Grad	2	0	2	
Ungarn	<0,05	<10 Grad	1	1	2	
Russland	<0,04	<10 Grad	1	1	2	
Bulgarien	<0,05	<20 Grad	0	1	1	
Belgien	<0,05	<10 Grad	0	1	1	
Kolumbien	<0,05	<10 Grad	1	0	1	
Indien	<0,05	<10 Grad	0	1	1	
Rumänien	<0,04	<10 Grad	1	0	1	
Taiwan	<0,03	-	0	1	1	
Summe			6	8	14	
Lettland	<0,05	<5 Grad	0	2	2	Erblindung
Deutschland	<0,02	<5 Grad	0	1	1	
Summe			0	3	3	

Quellen siehe Modul 4

Zusammengefasst inkludiert der Endpunkt „Erblindung“ (nach landesspezifischer Legaldefinition) in der TECOS-Studie aus deutscher Sicht überwiegend Fälle von „Sehbehinderung oder hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“ bzw. Fälle von „Hochgradiger Sehbehinderung oder Erblindung“. Im Unterschied zum Endpunkt „Retinopathien“ erfüllen diese Endpunkte alle AMNOG-Anforderungen an einen patientenrelevanten Endpunkt. Unterschiede zwischen Sitagliptin und Placebo bestehen nicht.

1.5.2.2.7 „Veränderung der Sehschärfe“: Neue Ergebnisse aus der Studie HARMONY 3 im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff

In der Studie HARMONY 3 gab es unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin numerisch mehr Patienten mit einer patientenrelevanten Verbesserung der Ausgangssehschärfe. Alle Punktschätzer lagen >1 , unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde.

Gleichzeitig gab es unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin numerisch weniger Patienten mit einer patientenrelevanten Verschlechterung der Ausgangssehschärfe. Alle Punktschätzer lagen <1 , unabhängig davon, welche Operationalisierung betrachtet wurde (Tabelle 1-18).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-18: Verbesserung bzw. Verschlechterung der Sehschärfe um ≥ 10 bzw. ≥ 15 ETDRS-Buchstaben gegenüber Ausgangswert – Studie HARMONY 3, Sitagliptin + Metformin vs. der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin

		Sitagliptin + Metformin		Sulfonylharnstoff ^a + Metformin		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
Verbesserung der Sehschärfe ≥ 15 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	12 (4,5)	268	8 (3,0)	1,51 [0,63; 3,62]	0,530
Beste Sehschärfe ^e	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	17 (6,4)	268	12 (4,5)	1,42 [0,69, 2,92]	0,530
Beste Verbesserung ^f	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	29 (10,9)	268	23 (8,6)	1,27 [0,75; 2,13]	0,530
Rechtes Auge	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	17 (6,4)	268	17 (6,3)	1,00 [0,52; 1,92]	1,000
Linkes Auge	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	24 (9,0)	268	14 (5,2)	1,72 [0,91; 3,25]	0,096
Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	19 (7,1)	268	13 (4,9)	1,47 [0,74; 2,91]	0,288
Beste Sehschärfe ^e	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	25 (9,4)	268	19 (7,1)	1,32 [0,75; 2,34]	0,530
Beste Verbesserung ^f	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	40 (15,0)	268	40 (14,9)	1,00 [0,67; 1,50]	1,000
Rechtes Auge	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	28 (10,5)	268	26 (9,7)	1,08 [0,65; 1,79]	0,828
Linkes Auge	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	31 (11,6)	268	27 (10,1)	1,15 [0,71; 1,88]	0,683
Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	10 (3,7)	268	18 (6,7)	0,56 [0,26; 1,19]	0,128
Beste Sehschärfe ^e	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	16 (6,0)	268	24 (9,0)	0,67 [0,36; 1,23]	0,247
Größte Verschlechterung ^f	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	39 (14,6)	268	45 (16,8)	0,87 [0,59; 1,29]	0,533
Rechtes Auge	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	28 (10,5)	268	32 (11,9)	0,88 [0,54; 1,42]	0,683
Linkes Auge	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	21 (7,9)	268	31 (11,6)	0,68 [0,40; 1,15]	0,153
Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 15 ETDRS-Buchstaben							
Beide Augen	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	5 (1,9)	268	12 (4,5)	0,42 [0,15; 1,17]	0,096
Beste Sehschärfe ^e	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	10 (3,7)	268	15 (5,6)	0,67 [0,31; 1,46]	0,318
Größte Verschlechterung ^f	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	26 (9,7)	268	33 (12,3)	0,79 [0,49; 1,28]	0,530
Rechtes Auge	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	15 (5,6)	268	24 (9,0)	0,63 [0,34; 1,17]	0,143
Linkes Auge	HARMONY 3 (156 Wochen)	267	16 (6,0)	268	21 (7,8)	0,76 [0,41; 1,43]	0,530

a: Glimperid.
b: Anzahl an Patienten: all-patients-as-treated (Safety Population). Für beide Augen eines Patienten mussten Werte zu Screening und einem weiteren Zeitpunkt vorhanden sein. Fehlende Werte zu 156 Wochen wurden mittels des LOCF Verfahrens ergänzt.
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: Im Falle unterschiedlicher Sehschärfen des linken und rechten Auges bei Screening bzw. Woche 156 das bessere der beiden Augen nach 156 Wochen im Vergleich zum besseren der beiden Augen zu Screening.
f: Im Falle unterschiedlicher Veränderungen der Sehschärfe des linken und rechten Auges die größere der beiden Veränderungen.
ETDRS: Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, KI: Konfidenzintervall, LOCF: Last-Observation-Carried-Forward.

In der Studie HARMONY 3 erhielten die Patienten im Mittel 2,4 Jahre Prüfsubstanz, in der Studie TECOS im Mittel 2,6 Jahre. Details zu diesem Endpunkt finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.3. In den Studien P024 und P803 wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

1.5.2.3 Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien

Nachfolgend wird auf die Tragenden Gründe des Beschlusses vom 15.12.2016 eingegangen. Anschließend werden neue Ergebnisse aus der TECOS-Studie zum Vorteil von Sitagliptin bei diesem Endpunkt vorgestellt. Abschließend wird erörtert, warum diese Vorteile für Sitagliptin bei diesem Endpunkt nur in einem Design wie dem der TECOS-Studie zutage treten können.

1.5.2.3.1 Tragende Gründe

In den Tragenden Gründen wird ausgeführt [Ergänzung durch MSD]:

„Die Entscheidungsgründe und Durchführung der antidiabetischen Therapieintensivierung werden für beide Behandlungsarme [der Studie TECOS] im Dossier nicht aufgeführt, weshalb auch die Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämie, die einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Sitagliptin zeigt, nicht abschließend bewertet werden kann. Des Weiteren bestehen Unsicherheiten, ob einerseits ein Teil der eingeschlossenen Patienten gemäß den deutschen Leitlinien keine antidiabetische (gemessen am HbA1c-Wert) Therapieintensivierung benötigt hätte und andererseits ein Teil der Patienten eine weitere Eskalation der antidiabetischen Therapie nach NVL erhielt und inwiefern dies mit den Ergebnissen zur Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien zusammenhängt.“

- Differenziertere Daten zu Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien aus TECOS liegen dem pU leider nicht vor; auch dieser Endpunkt wurde rein binär (Ja/Nein) erfasst. Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien waren nur dann als unerwünschtes Ereignis zu kodieren, wenn die Therapie als Folge dieses Ereignisses beendet wurde. Dies war insgesamt selten (1 vs. 1 Ereignis unter Sitagliptin vs. Placebo).
- Was die Entscheidungsgründe und die Durchführung der antidiabetischen Therapieintensivierung betrifft, behandelten die Prüfarzte nach den jeweils gültigen nationalen bzw. regionalen Empfehlungen. Dies schloss die Empfehlung ein, die Therapieziele zu individualisieren und bei bestimmten Patienten auch Werte oberhalb des Zielwertebereichs anzustreben, z. B. im Alter oder bei Wahrnehmungsstörungen für Symptome einer Hypoglykämie.
- Entscheidungsgründe für oder gegen eine antidiabetische Therapieintensivierung im Einzelfall wurden nicht erhoben.
- Da keine Einzelfallbegründung des Arztes für oder gegen eine antidiabetische Therapieintensivierung vorliegt, lässt sich auch nicht beurteilen, welche Patienten gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) zum Typ-2-Diabetes eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

antidiabetische Therapieintensivierung benötigt hatten und erhielten; benötigt hätten, aber nicht erhielten; nicht benötigt hatten und nicht erhielten bzw. nicht benötigt hätten, aber erhielten.

- Selbst wenn insgesamt ca. zwei Drittel der Patienten zu Studienbeginn mit Ihrem HbA1c-Wert innerhalb des NVL-„Zielkorridors“ von 6,5 % - 7,5 % lagen, sagt dies nichts darüber aus, welcher individuelle Therapieintensivierungsbedarf bei welchem Patienten zu welchem Zeitpunkt bestand, operationalisiert als Differenz zwischen dem jeweils aktuellen HbA1c-Wert des Patienten über die Zeit und den „individuell vereinbarten Therapiezielen“ über die Zeit.
- Da keine „individuell vereinbarten Therapieziele“ dokumentiert wurden, lässt sich im Nachhinein nicht beurteilen, welcher Anteil der Patienten gemäß NVL eskaliert wurde, und ob dies mit den Ergebnissen zur Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien zusammenhängt.

Dazu die Definitionen aus der NVL (Hervorhebung durch die NVL):

„**Zielwerte**“ bzw. „**Zielkorridore**“ informieren Arzt, diabetologisch geschulte Fachkraft und 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. Dies erklärt das Bestehen unterschiedlicher Zielwerte je nach Krankheitskonstellation bzw. die Angabe von medizinisch begründeten Zielkorridoren unter Berücksichtigung der diabetesbezogenen Gesamtsituation eines Patienten (Folgeerkrankungen des Diabetes, Krankheitsentwicklung, Alter etc.).

Davon zu unterscheiden ist das mit einem Patienten vereinbarte „**individuell vereinbarte Therapieziel**“, das im – aber auch oberhalb oder unterhalb – des medizinisch definierten Zielkorridors liegen kann. Dieses „individuell vereinbarte Therapieziel“ kann sowohl aus medizinischen (weiteren Erkrankungen, Komplikationen der Behandlung etc.) als auch aus individuellen Gründen des Patienten (Präferenzen, persönliche Werte etc.) vom Zielkorridor abweichen. Es kann zudem in verschiedenen Lebenssituationen von Patient und Arzt neu vereinbart werden, also sich verändern“.

In der vorliegenden Leitlinie werden Zielkorridore angegeben, die – mit unterschiedlich hoher Evidenzstärke – den Arzt, die diabetologisch geschulte Fachkraft und den Patienten evidenz- und konsensbasiert darüber informieren, welcher Zielkorridor/Zielwert nach heutigem medizinischen Wissensstand im Regelfall angestrebt werden sollte.

Unberührt davon bleibt es übergeordnetes Ziel der Leitlinie, **primär gemeinsam mit dem Patienten ein individuell vereinbartes Therapieziel zu finden**“.

1.5.2.3.2 Neue Ergebnisse aus der TECOS-Studie

Im Beratungsgespräch vom 11.01.2018 wurden keine spezifischen Analysen genannt, welche in Anbetracht der vorgenannten Situation durchzuführen seien bzw. durchgeführt werden könnten.

Der pU stellt daher die Ergebnisse zum Endpunkt „Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien“ für Patienten über bzw. unter dem medianen, für den Einschluss in die Studie qualifizierenden HbA1c-Wert (7,2 %) dar.

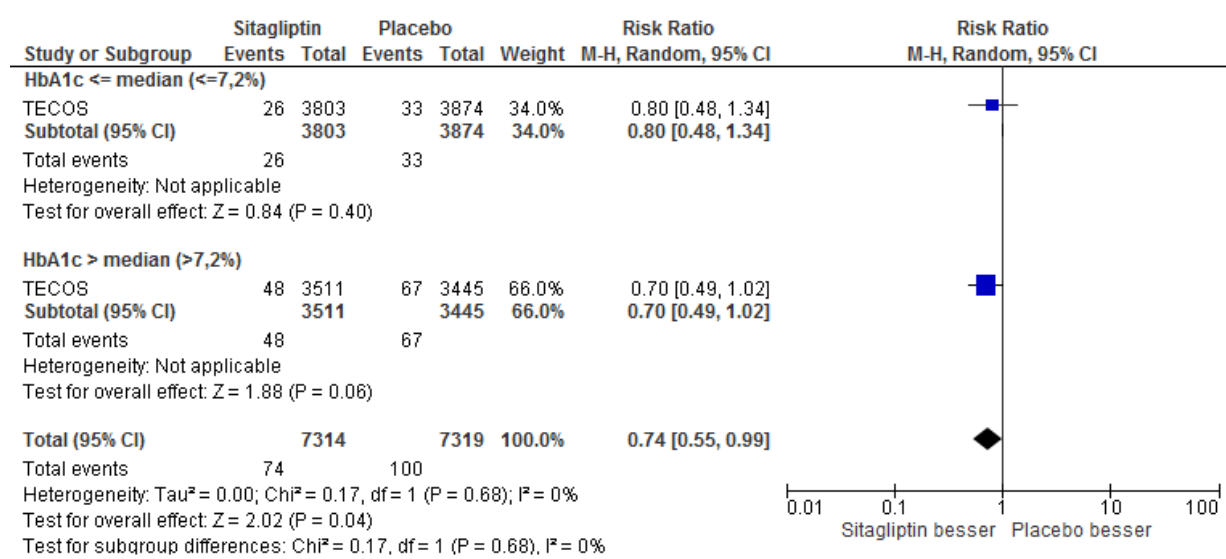


Abbildung 1-2: Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien in der TECOS-Studie, nach Ausgangs-HbA1c-Wert.

Es zeigt sich:

- Keine Effektmodifikation nach dem für den Einschluss in die Studie qualifizierenden HbA1c-Wert (Abbildung 1-2). Es liegt auch keine Effektmodifikationen nach Alter, Geschlecht oder Region vor. Insgesamt wurden 74 vs. 100 Patienten wegen Hyperglykämien hospitalisiert (RR = 0,74, 95 %-KI: [0,55; 0,99], p = 0,049). Nach Woche 16, d. h. nach Ende der Therapieeskalierungskarenzphase, wurden 66 vs. 92 von noch 7262 vs. 7271 Patienten wegen Hyperglykämien hospitalisiert (RR = 0,72, 95 %-KI: [0,52; 0,98], p = 0,038). Die Therapieeskalierungskarenzphase sollte erlauben zu beurteilen, ob eine weitere Eskalation (über die Hinzugabe von Sitagliptin hinaus) erforderlich war.
- Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien werden auch bei einem qualifizierenden HbA1c-Wert unterhalb des Medians (7,2 %) der TECOS-Verteilung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

beobachtet (Abbildung 1-2). Dies widerlegt, dass Patienten in der TECOS-Studie - insbesondere jene mit niedrigerem Ausgangs-HbA1c - keiner blutzuckersenkenden Therapie bedurft hätten.

- Hospitalisierungen sind ein patienten- und systemrelevanter Endpunkt. Insgesamt besteht im Endpunkt „Hospitalisierungen aufgrund von Hyperglykämien“ ein Vorteil für Sitagliptin.

Einige Eskalierungsoptionen waren in der TECOS-Studie ausgeschlossen (DPP-4-Hemmer bzw. GLP-1-Analoga). Von anderen Eskalierungsoptionen wurde in der TECOS-Studie abgeraten (Rosiglitazon). Die dann noch verbleibenden Eskalierungsoptionen mit erhöhtem Hypoglykämierisiko (Sulfonylharnstoffe, Insulin oder Glinide) - darunter die gewählte zVT Sulfonylharnstoff – wurden im Behandlungsalltag möglicherweise zurückhaltend eingesetzt.

Dieser indirekte Vorteil einer einfach und ohne Furcht vor Hypoglykämien anzuwendenden antidiabetischen Therapie mit Sitagliptin kann nur in einem Design vergleichbar zu dem der TECOS-Studie zutage treten. Denn die Studienärzte sollten die blutzuckersenkende Therapie so eskalieren, wie sie normalerweise im klinischen Alltag vorgehen würden. Die Daten spiegeln somit die Verordnungswirklichkeit wider.

In anderen Worten: In der Studie TECOS wurde kontrolliert gezeigt, dass im Versorgungsalltag mit den zur Verfügung stehenden, potentiell Hypoglykämien verursachenden Antidiabetika, auf Grund von eventuellen Ängsten und berechtigten Sorgen der Behandler und Patienten vor dieser Nebenwirkung, die Therapie nicht eskaliert wird. Dies ist aber möglich durch die Therapie mit Sitagliptin.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.5.3 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Tabelle 1-19: Ergebnisse von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT. Sulfonylharnstoff + Metformin (neue Ergebnisse gelb unterlegt)

Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Ereignisanteil		
Endpunkt	(Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff ^a + Metformin)	
Mortalität		
Gesamt mortalität	P024 (104 Wochen) Peto-OR = 0,21 [0,06; 0,77]; p = 0,019 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,2 % vs. 1,4 %	
	P803 (30 Wochen) Peto-OR = 0,14 [0,00; 6,85]; p = 0,516 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,0 % vs. 0,2 %	
	HARMONY 3 (164 Wochen) Peto-OR = 0,37 [0,09; 1,49]; p = 0,212 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,7 % vs. 2,0 %	
Morbidity		
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)	P024 (104 Wochen) Peto-OR = 0,13 [0,03; 0,66]; p = 0,014 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,0 % vs. 1,0 %	
	P803 (30 Wochen) Peto-OR = 0,14 [0,01; 2,17]; p = 0,212 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,0 % vs. 0,4 %	
Hypoglykämien		
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)	P024 (104 Wochen) RR = 0,11 [0,07; 0,17]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 3,1 % vs. 28,4 %	
	P803 (30 Wochen) RR = 0,20 [0,12; 0,34]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 3,1 % vs. 15,4 %	
	HARMONY 3 (164 Wochen) RR = 0,08 [0,03; 0,20]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 1,7 % vs. 19,9 %	
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	P024 (104 Wochen) Peto-OR = 0,18 [0,10; 0,32]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,9 % vs. 8,2 %	
	P803 (30 Wochen) Peto-OR = 0,18 [0,09; 0,35]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,6 % vs. 6,4 %	
	HARMONY 3 (164 Wochen) RR = 0,13 [0,06; 0,29]; p < 0,001 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,0 % vs. 7,5 %	
Schwere Hypoglykämien ^b	P024 (104 Wochen) Peto-OR = 0,20 [0,06; 0,69]; p = 0,011 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,2 % vs. 1,5 %	
	P803 (30 Wochen) Peto-OR = 0,37 [0,05; 2,62]; p = 0,530 Anteil der Patienten mit Ereignis: 0,2 % vs. 0,6 %	
<p>a: Glipizid (P024); Glimperid (P803, HARMONY 3). b: Schwere Hypoglykämien, d. h. solche, die medizinische Hilfe erfordern und/oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen (d. h. eine deutliche Bewusstseinsstörung, ein Bewusstseinsverlust oder ein Krampfanfall), unabhängig davon, ob ein Blutzuckerwert (Finger-Stick-Test) vorlag oder nicht KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-20: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT. Sulfonylharnstoff + Metformin

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich (Gesamtmortalität)</p> <p>Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (MACE nach FDA)</p> <p>Beleg für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich (nicht schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen: <u>symptomatische Hypoglykämien</u>)</p> <p>Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen: <u>schwere Hypoglykämien</u>)</p>	-

Zusammengefasst gibt es nur positive Effekte (Tabelle 1-19, Tabelle 1-20).

Gesamtsterblichkeit

In der Studie P024 traten innerhalb von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Todesfälle auf (1 vs. 8 Todesfälle; Peto-OR = 0,21; 95 %-KI: [0,06; 0,77]; p = 0,019). Die Todesfälle unter Sulfonylharnstoff + Metformin traten über den gesamten Zeitraum auf (Tag 45, 357, 410, 530, 554, 658, 709 und 777) und waren somit unabhängig von der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs.

In der Studie P803 wurde innerhalb von 30 Wochen unter Sitagliptin + Metformin kein Ereignis beobachtet, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin ein Todesfall auftrat. In der Studie HARMONY 3 traten innerhalb von drei Jahren insgesamt zwei Todesfälle unter Sitagliptin + Metformin und sechs Todesfälle unter Sulfonylharnstoff + Metformin auf.

In den Studien P803 und HARMONY 3 waren Männer und Frauen betroffen, in der Studie P024 nur Männer. Anders als in den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 15.12.2016 angemerkt ist eine Adjudizierung der Todesfälle durch ein unabhängiges Endpunktkomitee für die Gesamtsterblichkeit nicht erforderlich. Die Punktschätzer aller drei Studien weisen in dieselbe Richtung.

Die kumulative Meta-Analyse nach Publikationsjahr zeigt, dass die Evidenz in Bezug auf eine geringere Gesamtsterblichkeit von Sitagliptin + Metformin gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin stetig gewachsen ist, absolut keine statistische Heterogenität vorliegt, die Konfidenzintervalle immer enger werden, und die Irrtumswahrscheinlichkeit inzwischen auf p=0,005 bzw. p=0,008 gesunken ist (Abbildung 1-3).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Jahr	Studie	Patienten insgesamt	Fälle insgesamt	p-Wert ^a	Peto Odds Ratio/ Kumulative Peto Odds Ratio	I ²
2007	P024 (1-Jahresdaten)	1172	1 vs. 3	0,313		-
2010	P024 (2-Jahresdaten)	1172	1 vs. 8	0,019		-
2011	P024 / P803	2206	1 vs. 9	0,011		0%
2014	P024 / P803 / Harmony-3 (2-Jahresdaten)	2815	2 vs. 12	0,007		0%
2016	P024 / P803 / Harmony-3 (3-Jahresdaten)	2815	3 vs. 15	0,005		0%
Gesamteffekt: 0,27 [0,10; 0,66] ^b						
Sensitivitätsanalyse ohne Todesfall unter Glipizid + Metformin 41 Tage nach Beendigung der Studie						
2007	P024 (1-Jahresdaten)	1172	1 vs. 3	0,313		-
2010	P024 (2-Jahresdaten)	1172	1 vs. 7	0,032		-
2011	P024 / P803	2206	1 vs. 8	0,019		0%
2014	P024 / P803 / Harmony-3 (2-Jahresdaten)	2815	2 vs. 11	0,012		0%
2016	P024 / P803 / Harmony-3 (3-Jahresdaten)	2815	3 vs. 14	0,008		0%
Gesamteffekt: 0,27 [0,10; 0,71] ^b						
						Sitagliptin besser SU besser

a: Peto-Methode

b: Fixed Effect model

Abbildung 1-3: Kumulative Gesamtsterblichkeit unter Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin nach Publikationsjahr

Schwere Kardiovaskuläre Ereignisse (MACE nach FDA)

Alle Ereignisse in der Studie P024 und in der Studie P803 erfüllen die MACE-Kriterien großer kardiovaskulärer Endpunktstudien.

In der Studie P024 hatten innerhalb von zwei Jahren unter Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse im Sinne der MACE-Definition der FDA (0 vs. 6 Patienten; Peto-OR = 0,13; 95 %-KI: [0,03; 0,66]; p = 0,014). Die insgesamt sechs Ereignisse unter Sulfonylharnstoff + Metformin traten über die gesamten zwei Jahre auf (Myokardinfarkte an den Tagen 22, 45, 161, 405 und 441, und plötzlicher Herztod an Tag 357). Zwei dieser sechs Ereignisse waren klinisch stille Infarkte mit permanenten EKG-Veränderungen, welche bei Patienten mit Diabetes aufgrund ihrer Grunderkrankung häufig und zum Teil besonders folgenreich sind, wenn aufgrund der verspäteten Diagnose irreversible ischämische Schäden am Herzen verbleiben. Reine Enzyminfarkte waren nicht dabei.

In der Studie P803 trat innerhalb von 30 Wochen kein Ereignis unter Sitagliptin + Metformin auf, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin zwei Patienten schwere kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfälle) im Sinne der MACE-Definition der FDA (zwei Schlaganfälle) hatten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Punktschätzer beider Studien weisen in dieselbe Richtung. Für die Studie HARMONY 3 liegt keine Auswertung in vergleichbarer Operationalisierung vor.

Symptomatische Hypoglykämien

Jede der drei Studien P024, P803 und HARMONY 3 kann nach Einschätzung des IQWiG sowie des G-BA für die Fragestellung Hypoglykämien herangezogen werden.

In jeder der drei Studien hatten 80 % bis 90 % weniger Patienten symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl, bei Irrtumswahrscheinlichkeiten zwischen 10^{-32} und 10^{-5} pro Studie. Die Effekte bezüglich des Endpunktes symptomatische Hypoglykämien sind in allen drei Studien hoch gleichgerichtet (Beleg). Die Effekte sind so stark und die p-Werte so außergewöhnlich klein, dass sogar Belege für einen beträchtlichen Zusatznutzen aus den jeweiligen Einzelstudien abgeleitet werden können:

- Bereits die erste Studie P024 (n = 1172 Patienten, zwei Jahre) lieferte für sich genommen einen beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf eine „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: symptomatische Hypoglykämien mit einem bestätigenden Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl). Die Effekte waren außergewöhnlich stark (RR = 0,11; 95 %-KI: [0,07; 0,17] bzw. RR = 0,18; 95 %-KI: [0,10; 0,32]) und die p-Werte außergewöhnlich klein ($p = 10^{-32}$ bzw. $p = 10^{-08}$). Anders als in den Tragenden Gründen angemerkt setzt die Fachinformation von JANUVIA[®]/XELEVIA[®] keine Vorbehandlung mit der maximal tolerierten Metformin-Dosis voraus.
- Die zweite Studie P803 (n = 1034 Patienten, 30 Wochen) wurde von MSD explizit für den deutschen GKV-Versorgungskontext entwickelt und gegenüber dem in Deutschland am häufigsten eingesetzten Sulfonylharnstoff Glimепirid nach der in Deutschland gültigen Fachinformation durchgeführt (mittlere Glimепirid-Dosis 2,0 mg/d; nur acht Prozent der Patienten > 4 mg/d). Die Studie P803 bestätigte die Ergebnisse zu symptomatischen Hypoglykämien in der Studie P024.
- Die dritte, durch GSK durchgeführte Studie HARMONY 3 (n = 609 Patienten, drei Jahre) bestätigte einen beträchtlichen Zusatznutzen in Bezug auf eine „bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: symptomatische Hypoglykämien) ebenfalls. Dank Datenzugangs konnten durch MSD die Patientenanteile für symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤ 50 mg/dl erstmals bestimmt und die Aussagen zum Zusatznutzen aus den Studien P024 und P803 entscheidend erhärtet werden.

Schwere Hypoglykämien

Sogar die „weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen“ nach AM-NutzenV (hier: schwere Hypoglykämien, welche medizinische Fremdhilfe erfordern) wurde in der Studie P024 belegt. In der Studie P024 (n = 1172 Patienten, zwei Jahre) hatten unter Sitagliptin + Metformin vs. Sulfonylharnstoff + Metformin statistisch signifikant weniger Patienten schwere Hypoglykämien, welche medizinische Maßnahmen erforderten oder als schwer eingestuft wurden (1 vs. 9 Patienten; Peto-OR = 0,20; 95 %-KI: [0,06; 0,69]; p = 0,011). Die Erst- und Re-Ereignisse verteilten sich bei den neun Patienten unter Sulfonylharnstoff + Metformin über die gesamten zwei Jahre (Tage 9+587+617, Tag 86, Tage 106+512, Tag 113, Tag 134, Tag 341, Tage 336+337+490, Tag 360, sowie Tag 706). Die Ereignisse waren somit unabhängig von der Titrationsphase des Sulfonylharnstoffs.

In der Studie P803 (n = 1034 Patienten, 30 Wochen) trat unter Sitagliptin + Metformin ein Ereignis auf, während unter Sulfonylharnstoff + Metformin drei Patienten derartige Ereignisse hatten. Die Erst- und Re-Ereignisse verteilten sich unter Sulfonylharnstoff + Metformin auch hier über die gesamten 30 Wochen, und auch hier entwickelten Patienten unter Sulfonylharnstoff + Metformin multiple schwere Ereignisse (Tage 6+9, Tag 38, sowie Tage 139+162+189). Die Studie hatte allerdings nur eine Power von 9 %, den in der Studie P024 beobachteten Effekt (2-Jahresrisiko 1,54 %, reduziert um 80 %) zu bestätigen (30-Wochenrisiko 0,46 %, reduziert um 80 %).

In der Studie HARMONY 3 (n = 609 Patienten, drei Jahre) wurde dieser Endpunkt nicht erhoben. Die Studie hätte allerdings auch nur eine Power von 37 % gehabt, den in der Studie P024 beobachteten Effekt (2-Jahresrisiko 1,54 %, reduziert um 80 %) zu bestätigen (3-Jahresrisiko 2,31 %, reduziert um 80 %).

Insofern liegt auch für den Endpunkt „schwere Hypoglykämien“ eine in sich konsistente Datenlage vor.

Insgesamt

Insgesamt leitet MSD für Sitagliptin + Metformin gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Dabei geht auch ein, dass seit nunmehr nahezu 60 Jahren erhebliche Unsicherheiten in Bezug auf die kardiovaskuläre Sicherheit der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin bestehen (Abschnitt 1.6.1.2.). Relativ zu dieser unsicheren kardiovaskulären Datenlage für Sulfonylharnstoffe ist der Beleg der kardiovaskulären Sicherheit von Sitagliptin in der TECOS-Studie (p<0.001) ein patientenrelevanter Vorteil.

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)

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

In der zu bewertenden Therapiesituation können insbesondere für Empagliflozin Anwendungsbeschränkungen nach Alter und Nierenfunktion bestehen, welche für Sitagliptin nicht bestehen.

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)

In Deutschland besteht seit über elf Jahren klinische Erfahrung mit Sitagliptin.

In 131 Ländern erhalten Millionen von Patienten Sitagliptin in Kombination mit Metformin.

Insofern besteht ein hoher Bedarf an einer einfachen und sicheren Therapie wie Sitagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.

Im Folgenden wird zusammenfassend beschrieben, welcher therapeutische Bedarf in Bezug auf die gewählte zVT Metformin plus Sulfonylharnstoff bzw. in Bezug auf Metformin plus Empagliflozin bzw. Metformin plus Liraglutid besteht.

1.6.1 Therapeutischer Bedarf in Bezug auf die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff

Sulfonylharnstoffe führen zu Gewichtszunahme und Hypoglykämien und sind wahrscheinlich kardiovaskulär schädlich. Bei jedem dieser Punkte sind Patienten unter Sitagliptin im Vorteil.

1.6.1.1 Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoffen

Hypoglykämien sind potenziell gefährlich für Patient und Umfeld, z. B. beim Autofahren, Bedienen von Maschinen, etc.:

- Selbst kleinste Dosen von Glimperid (0,5 mg) bzw. Glibenclamid (0,875 mg) können zu schwersten Hypoglykämien führen.
- Die renale Exkretion von Glibenclamid und Glimperid sowie ihrer hypoglykämisch aktiven Metaboliten ist bei Niereninsuffizienz unvorhersehbar prolongiert.
- Todesfälle durch Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien sind belegt; von einer erheblichen Dunkelziffer ist auszugehen.
- Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien können insbesondere bei älteren Menschen mit Diabetes über Stunden und Tage wiederkehren. Diese Patienten sind besonders gefährdet, weil sie die Symptome einer Hypoglykämie häufig falsch deuten, sich hilflos fühlen, stürzen (Gefahr von Frakturen) 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 zurückgeführt.
- Es genügt daher nicht, nur den Patienten zu schulen. Geschult werden müssen auch Familienmitglieder oder das Personal von Alten- und Pflegeheimen.
- Ein Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und Herzrhythmusstörungen ist belegt.

Sitagliptin deckt diesen Bedarf in Kombination mit Metformin, indem selbst bei älteren Patienten und selbst bei niedrigen, individuell vereinbarten HbA1c-Therapiezielen das Risiko für symptomatische Hypoglykämien verschwindend gering ist (Abbildung 1-4).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

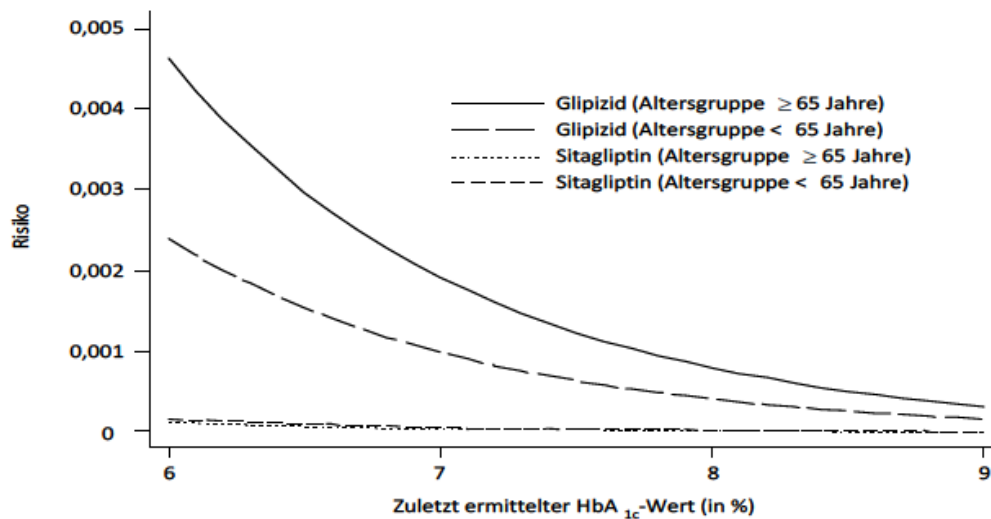


Abbildung 1-4: Selbst im Alter oder bei niedrigen, individuell vereinbarten HbA_{1c}-Therapiezielen ist das Risiko für symptomatische Hypoglykämien (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤ 70 mg/dl) unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin verschwindend gering (Studie P024, reproduziert aus Krobot et al., 2012).

In Anbetracht des Versorgungsanteils innerhalb der GKV-Zielpopulation ist die therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien durch Sitagliptin in freier oder fester Kombination mit Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin beträchtlich.

Würden alle mit Sitagliptin in freier oder fester Kombination mit Metformin behandelten Patienten alternativ die gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin erhalten, wären in der GKV pro Monat zu erwarten:

Insgesamt 45.528 symptomatische Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l), 831 Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien mit medizinischen Maßnahmen, 94 Krankenhauseinweisungen wegen einer Sulfonylharnstoff-Hypoglykämie, sowie ein (1) Todesfall aufgrund einer Sulfonylharnstoff-Hypoglykämie.

Tabelle 1-21 zeigt dies für ein bzw. fünf Jahre.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-21: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien durch Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff + Metformin in der GKV.

	Ereignisse pro 1000 Personenjahre (inklusive rekurrenter Ereignisse)	Patienten mit einer freien oder fixen Kombination aus Sitagliptin und Metformin (n=565.000)	
		2017	2017-2021
Studie P803: Symptomatische Hypoglykämien mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l)			
Glimepirid + Metformin	1098	620.097	3.100.483
Sitagliptin + Metformin	131	73.760	368.800
Verhinderte Ereignisse		546.337	2.731.683
Studie P803: Hypoglykämien mit medizinischen Maßnahmen			
Glimepirid + Metformin	21	11.963	59.816
Sitagliptin + Metformin	4	1.994	9.968
Verhinderte Ereignisse		9.970	49.849
Krankenhauseinweisungen wegen Hypoglykämie			
Sulfonylharnstoff ^a	2,168	1.225	6.124
Sitagliptin ^b	0,173	98	490
Verhinderte Ereignisse		1.127	5.634
Tod durch Hypoglykämie			
Sulfonylharnstoff ^c	0,033	19	94
Sitagliptin ^b	0,003	2	8
Verhinderte Ereignisse		17	86
<p>a: 10 Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien (ICD10 E110, E130, E160-E162) in 4.613 Personenjahren (Glimepirid: Drei Fälle in 1307 Personenjahren (977.835 DDDs; 2,05 DDDs pro Tag); Glibenclamid: Sieben Fälle in 3306 Personenjahren (1.170.428 DDDs; 0,97 DDDs pro Tag) (Glaeske et al., 2004, Grimmsmann et al., 2010).</p> <p>b: Hazard Ratio=0,08 (Krobot et al, 2012)</p> <p>c: 10 tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien in 300.645 Personenjahren (Campbell, 1984).</p>			

1.6.1.2 Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität unter Sulfonylharnstoffen

Sulfonylharnstoffe sind möglicherweise kardiovaskulär schädlich, während für Sitagliptin die kardiovaskuläre Sicherheit in Form der TECOS-Studie - auch in Bezug auf die Herzinsuffizienz - belegt ist (Test auf Nicht-Unterlegenheit im primären Endpunkt: $p < 0,001$).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinweise auf die kardiovaskuläre Schädlichkeit eines Sulfonylharnstoffes in der UGDP-Studie wurde nie widerlegt. Nur 409 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). Daher trägt jede Sulfonylharnstoff-Fachinformation in den Vereinigten Staaten einen kardiovaskulären Warnhinweis der FDA.

Auch Hinweise auf die kardiovaskuläre Schädlichkeit der Kombination Sulfonylharnstoff + Metformin in der UKPDS 34 wurden nie widerlegt. Nur 517 Patienten reichten in dieser Studie aus, um für die Kombination Glibenclamid + Metformin im Vergleich zu Glibenclamid + Placebo 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. Für Glimепирид + Metformin und alle anderen Sulfonylharnstoffe + Metformin fehlen entsprechende kardiovaskuläre Langzeitstudien seit nunmehr nahezu 60 Jahren.

Relativ zu dieser unsicheren kardiovaskulären Datenlage für Sulfonylharnstoffe ist der Beleg der kardiovaskulären Sicherheit von Sitagliptin in der TECOS-Studie ($p < 0,001$) ein erheblicher patientenrelevanter Vorteil.

1.6.2 Therapeutischer Bedarf in Bezug auf Metformin plus Empagliflozin

Im DMP Diabetes mellitus Typ 2 wurde im Jahre 2017 basierend auf der Studie „Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients“ (EMPA-REG-Outcome) ergänzt, dass Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die mit Medikamenten zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren behandelt werden, bei unzureichender Kontrolle des Diabetes mellitus/bei unzureichender Blutzuckerkontrolle von Empagliflozin in Kombination mit mindestens einem weiteren oralen Antidiabetikum und/oder mit Insulin profitieren können.

Unter Berücksichtigung der Voraussetzung einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und der Anwendungsvoraussetzungen von Empagliflozin bezüglich Nierenfunktion und Alter kommen in der GKV für eine uneingeschränkte Anwendung von Empagliflozin allerdings nur weniger als 6,6 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Frage (Abbildung 1-5).

Denn nur ein Teil der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist nach Daten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Verbindung mit Daten des Statistischen Bundesamtes jünger als 75 Jahre, und davon hat nach einer US-amerikanischen Untersuchung nur ein Teil eine manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung in Verbindung mit einer GFR > 60 ml/min/1,73m². Die US-amerikanische Untersuchung wurde herangezogen, da sie Ko-

Prävalenzen (Alter, eGFR, kardiovaskuläre Erkrankung) berichtet. Details zu dieser Darstellung finden sich in Modul 3, Abschnitte 3.2.2. und 3.2.3.

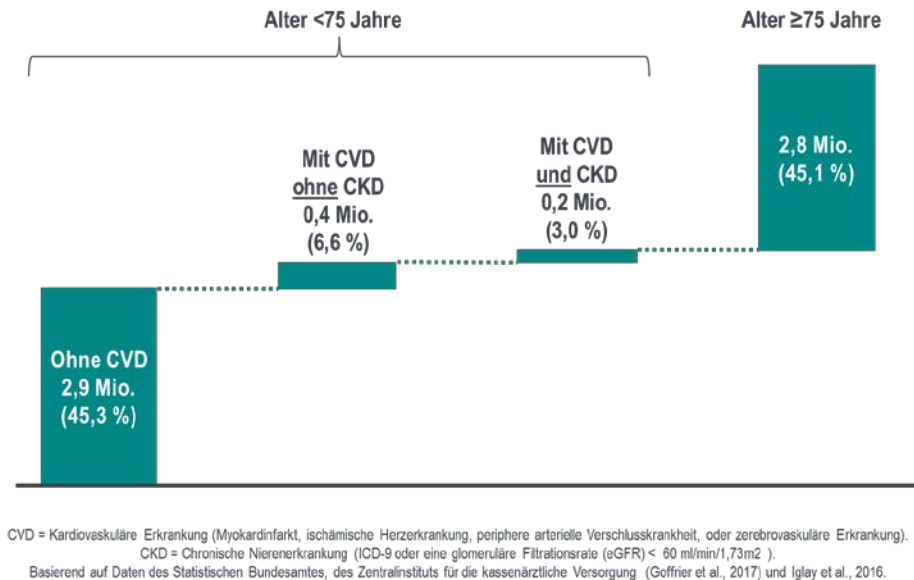


Abbildung 1-5: Anzahl der Patienten in der GKV, nach Alter, kardiovaskulärer Vorerkrankung und Nierenfunktion.

Der Anteil von 6,6 % ist aus zwei Gründen immer noch überschätzt: Erstens war „kardiovaskulär vorerkrankt“ in dieser Quelle aus den USA breiter definiert, als in der EMPA-REG-Outcome Studie. Und zweitens kann sich eine Behandlung mit Empagliflozin aufgrund des renalen Wirkmechanismus auch aus weiteren Gründen als ungeeignet erweisen, z. B.:

- Wenn eine Gewichtsabnahme nicht erwünscht ist, z. B. bei älteren Patienten bzw. bei weiteren Komorbiditäten.
- Wenn eine weitere Blutdrucksenkung nicht erwünscht ist, z. B. bei normotonen oder durch Antihypertensiva bereits gut eingestellten Patienten, um hypotoniebedingte Stürze, Frakturen und Hospitalisierungen zu vermeiden.
- Wenn die Patienten bereits unter einem Volumenmangel leiden.
- Wenn ein erhöhtes Risiko für genitale Infektionen besteht.
- Wenn das Risiko, eine diabetische Ketoazidose zu entwickeln, nicht eingeschätzt werden kann.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mit Sitagliptin entfallen diese therapeutischen Überlegungen und die damit einhergehende Aufklärung des Patienten.

Tabelle 1-22: Fachinformation Sitagliptin (JANUVIA[®], XELEVIA[®]) und Empagliflozin (JARDIANCE[®])

Sitagliptin	Empagliflozin
Nierenfunktion	
<p>Die HbA1c senkende Wirkung ist unabhängig von der Nierenfunktion und vergleichbar in allen Stadien der Nierenfunktion.</p> <p>Sitagliptin kann in allen Stadien der Nierenfunktion einschließlich terminaler Niereninsuffizienz angewendet werden.</p>	<p>Auf Grund des renalen Wirkungsmechanismus nimmt die HbA1c senkende Wirkung bei abnehmender Nierenfunktion ab.</p> <p>Eine Behandlung mit Empagliflozin sollte bei einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² nicht mehr begonnen werden und muss bei bereits bestehender Therapie und einer persistierenden eGFR < 45 ml/min/1,73m² abgesetzt werden.</p>
Alter ≥ 75 Jahre	
<p>Für den Einsatz von Sitagliptin bei älteren Patienten bestehen keine besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen. Die Sicherheit von Sitagliptin bei 2.004 Diabetes mellitus Typ 2-Patienten > 75 Jahren und manifester kardiovaskulärer Erkrankung wurde in TECOS bestätigt. Auf Basis dieser Daten entfernte die EMA einen Hinweis hinsichtlich noch nicht ausreichender Sicherheitsdaten bei Patienten > 75 Jahren aus der Fachinformation von Sitagliptin.</p>	<p>Die Wirkung von Empagliflozin auf die Glucoseausscheidung im Urin ist mit einer osmotischen Diurese verbunden, die den Hydrierungszustand beeinflussen könnte. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, kann ein höheres Risiko für einen Volumenmangel bestehen. Bei diesen Patienten traten unter der Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo häufiger Nebenwirkungen auf, die mit einem Volumenmangel in Verbindung standen (...) Deshalb ist bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu Volumenmangel führen können (z. B. Diuretika, ACE-Hemmer), besonders auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, sind begrenzt. Der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen (...) Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die therapeutische Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen (...). Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung</p>

	<p>ein Risiko darstellen könnte, wie z. B. Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, mit Antihypertensiva behandelte Patienten und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind. Bei Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird bei mit Empagliflozin behandelten Patienten eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Labortests einschließlich Hämatokrit) und der Elektrolyte empfohlen. Es sollte erwogen werden, die Behandlung mit Empagliflozin zu unterbrechen, bis der Flüssigkeitsverlust behoben ist.</p>
--	--

1.6.3 Therapeutischer Bedarf in Bezug auf Metformin plus Liraglutid

Liraglutid ist nicht Teil des DMP Diabetes mellitus Typ 2.

In der Studie „Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results“ (LEADER) zeigte sich im primären kardiovaskulären Endpunkt ein Vorteil bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, welcher bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung nicht bestand (p-Wert für Interaktion: 0,04). Gastrointestinale Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe) traten im Liraglutid-Arm deutlich häufiger als im Kontrollarm auf (jeweils $p < 0,001$).

Therapieaufwand

- Liraglutid steht nur als Injektionslösung zur Verfügung. Zur Verbesserung der gastrointestinalen Verträglichkeit beträgt die tägliche Anfangsdosis 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die tägliche Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der täglichen Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren.
- Sitagliptin hingegen kann als Tablette einmal täglich und unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Eine orale Einnahme von Sitagliptin (im Vergleich zu einer täglichen Injektion) kommt vielen Betroffenen entgegen. Der Therapieaufwand zur Schulung einer Injektionstherapie entfällt. Ein Absetzen der Medikation bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist nicht erforderlich.

Verträglichkeit

- Wird Liraglutid mit Metformin kombiniert, können gastrointestinale Störungen auftreten. Das Auftreten von Übelkeit und Durchfall ist meist leicht bis mittelschwer sowie dosisabhängig. Unter fortgesetzter Behandlung mit Liraglutid nahmen Häufigkeit und Schweregrad bei den meisten Patienten, bei denen zunächst Übelkeit auftrat, ab.
- Bei Patienten über 70 Jahren können unter der Behandlung mit Liraglutid häufiger gastrointestinale Beschwerden auftreten. Patienten mit leichter und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion können unter der Behandlung mit Liraglutid häufiger gastrointestinale Beschwerden haben.

Wird hingegen Sitagliptin mit Metformin kombiniert, treten sogar signifikant weniger gastrointestinales Nebenwirkungen auf als unter Metformin alleine.

Tabelle 1-23 zeigt die bessere Verträglichkeit von Sitagliptin + Metformin vs. Liraglutid + Metformin basierend auf publizierten Daten einer direkt vergleichenden, 52-wöchigen, randomisierten Studie im zu bewertenden Teilanwendungsgebiet B, d. h. wenn eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkt.

Tabelle 1-23: Unerwünschte Ereignisse unter Sitagliptin + Metformin vs. Liraglutid + Metformin aus einer direkt vergleichenden, 52-wöchigen, randomisierten Studie (NCT00700817) im zu bewertenden Teilanwendungsgebiet B. Dargestellt sind alle unerwünschten Ereignisse ($p < 0,05$), berichtet von $> 5\%$ der Patienten, unabhängig von der Effektrichtung.

	Sitagliptin + Metformin		Liraglutid* + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Liraglutid* + Metformin Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert (CSZ, Barnard)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)		
Unerwünschte Ereignisse insgesamt	219	139 (63,5)	439	325 (74,0)	0,86 [0,76; 0,96] p=0,005	
Gastrointestinale Störungen	219	52 (23,7)	439	174 (39,6)	0,60 [0,46; 0,78] p<0,001	
Übelkeit/Brechreiz	219	12 (5,5)	439	108 (24,6)	0,22 [0,13; 0,40] p<0,001	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	219	13 (5,9)	439	63 (14,4)	0,41 [0,23; 0,73] p<0,001	
Verminderter Appetit	219	3 (1,4)	439	20 (4,6)	0,30 [0,09; 1,00] p=0,038	

*1,2 mg/d s.c bzw. 1,8 mg/d s.c.

Eine Behandlung mit Liraglutid kann sich auch aus weiteren Gründen als ungeeignet erweisen, z. B. wenn eine Gewichtsabnahme (z. B. bei älteren Patienten bzw. bei weiteren Komorbiditäten) oder eine weitere Blutdrucksenkung nicht erwünscht sind (z. B. bei normotonen oder durch Antihypertensiva bereits gut eingestellten Patienten, um hypotoniebedingte Stürze, Frakturen und Hospitalisierungen zu vermeiden). Sitagliptin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

hingegen ist eine bei allen erwachsenen Patienten und in jedem Nierenfunktionsstadium einfach anzuwendende, gewichts- und blutdruckneutrale Therapie.

Die eingeschränkte Verträglichkeit und die täglichen Injektionen belasten die Therapieadhärenz: Von 3.152 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 blieben in Frankreich nach zwei Jahren nur noch 29,5 % der Patienten einer Therapie mit Liraglutid treu, d. h. 71,5 % (!) der Patienten mussten bereits innerhalb von zwei Jahren auf andere Therapien umgestellt werden. Insofern sind die Ergebnisse der LEADER-Studie möglicherweise für viele Patienten nicht erfahrbar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-24 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)

Tabelle 1-24: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	781.600 (Spanne 766.800 bis 796.400)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (n = 634.000) aller bisherigen Beschlüsse geht auf Daten zwischen November 2009 und Oktober 2010 zurück (Beschluss 2011-10-01-D-021). Diese Daten werden zum Zeitpunkt der erneuten Beschlussfassung zu Sitagliptin (2019) zehn Jahre alt sein.

Wie unsere Analysen in Modul 3, Abschnitt 3.2.4, belegen, ist diese Anzahl seitdem um 147.600 Patienten (+23 %) auf 781.600 Patienten (Spanne 766.800 bis 796.400) gewachsen.

Dies ist plausibel, weil im gleichen Zeitraum die Gesamtzahl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in der GKV um 393.700 Patienten gewachsen ist. Wie Modul 3 als Excel-Tabelle mit allen Kalkulationsschritten beigefügt, geht diese Zunahme zurück auf den demographischen Wandel (nach Daten des Statistischen Bundesamtes) in Kombination mit Veränderungen der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 in der GKV (nach Daten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung).

Wir bitten, diese Entwicklung zu berücksichtigen und die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von 634.000 auf 781.600 zu aktualisieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-25: 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)

Tabelle 1-25: 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			
B	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	In der Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind	beträchtlich	781.600 (Spanne 766.800 bis 796.400)
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 1-26 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 1-26: 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		
B	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	505,00 €	394.708 €
^a : Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Berücksichtigte Patientenzahlen: B: 781.600 (Spanne 766.800 bis 796.400)			

Geben Sie in Tabelle 1-27 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 1-26.

Tabelle 1-27: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro
394.708 €

Geben Sie in Tabelle 1-28 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-28: 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			
B	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	In der Kombinations-therapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	505,00 €	394.708 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Berücksichtigte Patientenzahlen: B: 781.600 (Spanne 766.800 bis 796.400)				

Geben Sie in Tabelle 1-29 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 1-28.

Tabelle 1-29: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro
394.708 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-30 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)

Tabelle 1-30: 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				
B	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	Glimepirid plus Metformin	In der Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind.	70,74 €- 304,23 €	55.290,38 €- 237.786,17 €
		Glibenclamid plus Metformin		53,46 €- 220,53 €	41.784,34 €- 172.366,25 €
		Empagliflozin plus Metformin		693,42 – 762,41 €	- ^b
		Liraglutid plus Metformin		1.449,18 €- 2.172,59 €	- ^b
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es steht keine valide Datenbasis für eine Abschätzung der Jahrestherapiekosten zur Verfügung.</p> <p>Berücksichtigte Patientenzahlen: B: 781.600 (Spanne 766.800 bis 796.400)</p>					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels

Sitagliptin ist bei Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Mono- oder Kombinationstherapie zugelassen. Das Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, ist in Abschnitt 1.3 differenziert beschrieben.

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

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

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

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

Besondere Maßnahmen zum Nebenwirkungsmanagement sind in der Fachinformation nicht vorgegeben. Im Kapitel „Warnhinweise“ sind Pankreatitis, Hypoglykämien bei Kombination mit anderen Antidiabetika, bullöses Pemphigoid und Überempfindlichkeitsreaktionen genannt. Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen, supportiven Maßnahmen ergriffen werden (Abschnitt 4.9 der Fachinformation).

Dosierung und Art der Anwendung (Zusammenfassung Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Dosierung

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

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

In Kombination mit einem anderen Antidiabetikum: Überprüfung der Voraussetzungen für die Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen.

Bei leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR \geq 60 bis $<$ 90 ml/min) bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR \geq 45 bis $<$ 60 ml/min): keine Dosisanpassung. Bei mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR \geq 30 bis $<$ 45 ml/min): Januvia 50 mg einmal täglich. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR \geq 15 bis $<$ 30 ml/min) oder Nierenerkrankung im Endstadium (GFR $<$ 15 ml/min): Januvia 25 mg einmal täglich.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score \leq 9) benötigen keine Dosisanpassung. Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit Januvia bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score $>$ 9). Da Sitagliptin jedoch überwiegend renal eliminiert wird, geht man davon aus, dass eine schwere Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Sitagliptin nicht beeinflussen wird.

Ältere Patienten

Keine altersabhängige Dosisanpassung.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Einnahme unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

Allgemeine Hinweise

Nicht bei Typ-1-Diabetikern oder diabetischer Ketoazidose.

Akute Pankreatitis

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

Hypoglykämien bei Kombination mit anderen Antidiabetika

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

Nierenfunktionsstörung

Bei einer eGFR < 45 ml/min sowie bei einer Nierenerkrankung im Endstadium mit Hämö- oder Peritonealdialyse: geringere Dosierungen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Bullöses Pemphigoid

Bei Verdacht auf bullöses Pemphigoid: Absetzen von Sitagliptin.

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

Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

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

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

Die Wirkung von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

Sitagliptin besitzt eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität sollten jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Anforderungen an die Diagnostik

Aus der Fachinformation für Sitagliptin ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik. Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Modul 3 Abschnitt 3.4.1 (bzw. entsprechende Kapitel der Fachinformation).

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

Aus der Fachinformation für Sitagliptin ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Fachpersonals. Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Modul 3 Abschnitt 3.4.1 (bzw. 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 sind der Fachinformation nicht zu entnehmen.

Anforderungen an die Behandlungsdauer

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

Notwendigkeit kurz- oder langfristiger Überwachungsmaßnahmen

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

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sulfonylharnstoffen empfohlen. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen werden geringere Dosierungen von Sitagliptin empfohlen.

Bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion oder auf bullöses Pemphigoid ist Sitagliptin abzusetzen.

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

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

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

Interaktion mit Arzneimitteln

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

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

Interaktion mit Lebensmitteln

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.8.1 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Zusammenfassung der Anforderungen aus Anhang IIB/C 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.

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.

Zusammenfassung der Anforderungen aus Anhang II D zu Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

- Risikomanagement-Plan (RMP).

1.8.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Die wichtigen Sicherheitsbedenken für Sitagliptin werden allein durch Routinemaßnahmen zur Risikominimierung minimiert (siehe Modul 3, Abschnitt 3.4; sowie RMP für Sitagliptin).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-31: Tabellarische Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Überempfindlichkeitsreaktionen: anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, exfoliative Hauterkrankungen und Stevens-Johnson Syndrom	SmPC: Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen; Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
Hypoglykämien in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	SmPC: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung; Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen; Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen; Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften	Keine
Hypoglykämien in Kombination mit Insulin	SmPC: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung; Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen; Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen; Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften	Keine
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, Bauchschmerzen, Flatulenz, Schmerzen im Oberbauch, und verwandte Bezeichnungen (Dyspepsie und Gastritis)	SmPC: Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen	Keine
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Suizidale Gedanken, Suizid und Depression	Keine	Keine
Hautreaktionen: Kontaktdermatitis	Keine	Keine
Nierenfunktionsstörung, einschl. akutes Nierenversagen (mit gel. erforderlicher Dialyse)	SmPC: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen; Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen	Keine
Pankreaskarzinom	Keine	Keine
Rhabdomyolyse	Keine	Keine
Fehlende Information		
Patienten unter 18 Jahren	SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung; Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften; Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften	Keine
Exposition während Schwangerschaft und Stillzeit	SmPC: Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit	Keine
Theoretisches kanzerogenes Potential	Keine	Keine
Siehe auch: Modul 3, Abschnitt 3.4		

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 von 1.8 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich. Informationen zu den in 1.8 verwendeten Quellen entnehmen Sie bitte Modul 3, Abschnitt 3.4.