

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

MSD SHARP & DOHME GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.03.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	20
1.5.1 Medizinischer Nutzen.....	20
1.5.1.1 Kodierung A - Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	21
1.5.1.2 Kodierung B - Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin	24
1.5.1.3 Kodierung C – Zusätzlich zu Insulin	25
1.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	29
1.5.2.1 Kodierung A - Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	29
1.5.2.2 Kodierung B - Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin	36
1.5.2.3 Kodierung C – Zusätzlich zu Insulin	37
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	42
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
1.8.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	56
1.8.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	61
1.8.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	62
1.8.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
1.8.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 1.8	64

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Kodierung A - Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	23
Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Kodierung C – Zusätzlich zu Insulin	27
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kodierung A - Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	30
Tabelle 1-12: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Kodierung C – Zusätzlich zu Insulin.....	37
Tabelle 1-13: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien: Kodierung B – Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin.....	47
Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	51
Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	52
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	53
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	53
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	54
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	54

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle
Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)..... 55
Tabelle 1-21: Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten..... 62

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1-1: Risiko für das Auftreten von Hypoglykämie (bestätigt durch
Blutzuckermessung ≤ 70 mg/dl) – in Abhängigkeit vom zuletzt gemessenen HbA1c Wert,
Behandlung bzw. Alter – in der Zulassungsstudie P024 (Reproduziert aus Krobot et al.,
2012)..... 46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
BOT	Basal unterstützte orale Therapie
CrCl	Kreatinin-Clearance
CT	Konventionelle Insulintherapie
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
EPAR	European Public Assessment Report
EQ5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glukagon-like-Peptide 1
HbA1c	Hämoglobin A1c
ICT	Intensivierte Insulintherapie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzkrankheit
MACE	Major Adverse Cardiac Events
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
SGB V	Sozialgesetzbuch V
UGDP	University Group Diabetes Program
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
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. Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen. 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.

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

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

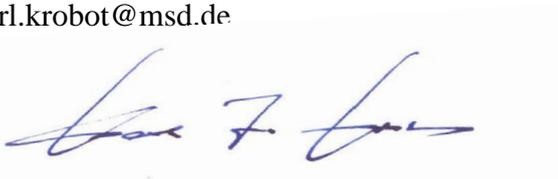
Name:	Dr. Dr. Karl J. Krobot, MPH (USA)
Position:	Director Outcomes Research / Health Technology Assessment
Adresse:	Lindenplatz 1 85540 Haar
Telefon:	+49-89-4561-1193 +49-172-8222560
Fax:	0800 - 673 673 329
E-Mail:	karl.krobot@msd.de
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Sitagliptin (als Sitagliptinphosphat 1 H₂O) und Metforminhydrochlorid
Markenname:	Janumet[®] 50 mg/850 mg Filmtabletten Janumet[®] 50 mg/1000 mg Filmtabletten Velmetia[®] 50 mg/850 mg Filmtabletten Velmetia[®] 50 mg/1000 mg Filmtabletten
ATC-Code:	Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen von oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD07

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

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

Sitagliptin gehört zu einer Substanzklasse oraler Antidiabetika, den sog. Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4-) Inhibitoren, welche erhöhte Blutzuckerspiegel bei Typ-2-Diabetikern senken, indem die Plasmakonzentrationen der aktiven Inkretinhormone erhöht werden. Inkretinhormone, wie das Glukagon-like-Peptide 1 (GLP-1) und das Glukose-dependent insulinotropic Polypeptide (GIP), werden vom Darm über den Tag hinweg in die Blutbahn freigesetzt. Ihre Spiegel steigen als Reaktion auf eine Mahlzeit an. Wenn die Blutglukosekonzentrationen 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.

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

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

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

Metformin verbessert die glykämische Kontrolle ohne Stimulation der Insulinsekretion und ohne Gefahr der Hypoglykämie bzw. Gewichtszunahme (Jacob & Rosak, 2011). Metformin bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. (Fachinformation Glucophage[®]). Sitagliptin und Metformin besitzen unterschiedliche, in einer Kombination jedoch komplementäre Wirkmechanismen (Fachinformation Janumet[®]; Fachinformation Velmetia[®]).

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.	16.07.2008	A
In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.	16.07.2008	B
Zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	28.10.2009	C
Als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma(PPAR γ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidin) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPAR γ -Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.	02.06.2009	entfällt – siehe Protokoll der G-BA Beratung vom 20.08.2012 ^b
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012 (22. Oktober 2012).		

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

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie	Metformin plus Sulfonylharnstoff
B	Sitagliptin/Metformin Festkombination in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	Humaninsulin plus Metformin bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam ist
C	Zusätzlich zu Insulin	Humaninsulin plus Metformin bzw. nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Evidenz aus direkten Vergleichsstudien mit Glipizid ist patientenrelevant und muss berücksichtigt werden

Glipizid ist ein Vertreter der Klasse der Sulfonylharnstoffe. Im Beratungsgespräch vom 20. August 2012 und in einem ergänzenden Schreiben vom 29. August 2012 wurde von MSD dargelegt, dass Glipizid einen gleichwertigen Vertreter der Klasse der Sulfonylharnstoffe, darstellt und Evidenz aus direkten Vergleichsstudien deshalb in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden muss. Im Entwurf der Niederschrift zum Beratungsgespräch, als auch in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch, hatte der G-BA auf eine erneute Beratung dieses Themas im Unterausschuss Arzneimittel verwiesen, dessen Termin und Ergebnis MSD bis zur erstmaligen Einreichung des Dossiers am 20.12.2012 und sogar bis zur Wiedereinreichung am 26.03.2013 nicht bekannt gegeben wurden. Infolgedessen gehen wir davon aus, dass head-to-head Evidenz im Vergleich zu Glipizid akzeptiert wird und stellen

nachfolgend noch einmal ausführlich unsere Argumentation dar. Dies ist aus den nachfolgend dargestellten Gründen auch sachgerecht und zwingend geboten.

Ergänzend und vertiefend verweisen wir auf das Rechtsgutachten von Rechtsanwalt Claus Burgardt (Burgardt, 2013a).

Umgang des G-BA mit Glipizid:

- Die von MSD unverzüglich angeforderte Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) wurde vom G-BA weder bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Aufforderung zur Dossiereinreichung durch den G-BA am 27.09.2012 noch bis zur Wiedereinreichung des Dossiers selbst am 26.03.2013 formal abgeschlossen. Die zVT wurde deshalb nicht abschließend vom G-BA festgestellt. Dies widerspricht den hohen Anforderungen der Rechtsprechung an eine pflichtgemäße Beratung als Gebot des fairen Verfahrens (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 28.02.2013, L 7 KA 106/12 KL ER). Im Hinblick auf den in § 35a Abs. 7 SGB V definierten Beratungsanspruch des pharmazeutischen Unternehmers sind die eingereichten Unterlagen vom G-BA auch hinsichtlich der nicht abschließend beantworteten Fragestellungen umfassend zu berücksichtigen und zu bewerten. Wäre Glipizid aus Sicht des G-BA keine als geeignet anzusehende zVT, hätte der G-BA diesen Punkt in der Beratung nicht offen lassen dürfen.
- Nach § 35 Abs. 1 Satz 2 SGB V kann der G-BA Festbetragsgruppen bilden. Dabei wird zwischen drei Stufen der Festbetragsgruppen unterschieden. So können gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V Arzneimittel mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen, in einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 zusammengefasst werden. Der G-BA hat im Beschluss vom 15.11.2005 die Sulfonylharnstoffe Glimepirid und Glipizid in derselben Festbetragsgruppe der Stufe 2, „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“, eingeordnet. Damit ist die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit dieser beiden Sulfonylharnstoffe durch das zuständige Gremium G-BA verbindlich beschlossen und festgelegt. Die letzte Aktualisierung dieser Festbetragsgruppe in der Arzneimittel-Richtlinie (Anlage IX) vom 25.01.2010 enthält auch weiterhin den Wirkstoff Glipizid. Die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit von Glipizid ist damit nicht durch Studien nachzuweisen, sondern ist durch diesen nach wie vor gültigen Beschluss des G-BA bereits zwingend vorgegeben. In diesem Sinne sind die pharmakologisch-therapeutischen Ähnlichkeiten zwischen Glimepirid und Glipizid größer als zwischen Glimepirid und Glibenclamid, da Glibenclamid nicht der Festbetragsgruppe mit Glimepirid und Glipizid angehört, sondern einer eigenständigen Festbetragsgruppe der Stufe 1.
- Die Bestimmung der Vergleichbarkeit erfolgt nicht auf Studienbasis, sondern vorrangig nach den insoweit getroffenen Vorgaben des G-BA. Schließlich sind auch die Vorgaben des § 20 der Verfahrensordnung des G-BA hinsichtlich der Gruppenbildung zu beachten, die hier sowohl hinsichtlich pharmakologischer Vergleichbarkeit als auch der therapeutischen Vergleichbarkeit im selben

Anwendungsgebiet bereits zwingend entschieden wurden. Eine davon abweichende Vorgehensweise des IQWiG im Verfahren Saxagliptin / Metformin ist unzulässig. Der Nachweis für die Einordnung als gleichwertig im Rahmen der Gruppenbildung für einen Festbetrag nach Stufe 2 ist allein vom G-BA zu erbringen, nur der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung ist vom Hersteller darzulegen.

- Der G-BA hat in der Vergangenheit sowohl beim Therapiehinweis zu Sitagliptin vom 10.04.2008 als auch im zur Anhörung gestellten Entwurf für einen Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren vom 07.12.2010 jeweils im Abschnitt "Wirksamkeit" die Evidenz der Glipizid-Studien als Grundlage seiner Bewertung ausdrücklich mit herangezogen und ausführlich diskutiert. Zu diesen Zeitpunkten war die Zulassung von Glipizid ebenfalls erloschen und es bestand mithin exakt dieselbe Sachlage wie heute. Warum dies bei der aktuellen Bestandsmarkt看wertung nicht mehr der Fall sein soll, ist widersprüchlich und nicht in Einklang zu bringen mit der ständigen Rechtsprechung der Sozialgerichtsbarkeit.

Medizinische und methodische Argumente:

- Es handelt sich bei den vorgelegten direkt vergleichenden Studien vs. Glipizid um qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführte, zulassungsrelevante und ergebnissichere klinische Studien.
- Die Ergebnisse aus diesen direkten Vergleichsstudien mit Glipizid sind patientenrelevant, weil sie methodisch die höchste Ergebnissicherheit bieten und damit eine genauere und validere Einschätzung der zu bewertenden Therapie erlauben. Patienten und Ärzte haben ein Recht auf die vollumfängliche Berücksichtigung valider Evidenz zur Ermittlung des Ausmaßes eines Zusatznutzens, denn nur so lässt sich eine am Wohl des Patienten orientierte Versorgung sicherstellen.
- Die Aussagekraft und die Ergebnissicherheit dieser head-to-head Studien ist der Evidenz aus indirekten Vergleichen, insbesondere mit älteren Studien, überlegen und im Sinne der evidenzbasierten Medizin primär zu betrachten und zu berücksichtigen. Für SGB V relevante Zielgrößen wie die Gesamtsterblichkeit bzw. die kardiovaskuläre Morbidität finden sich in den plazebokontrollierten Glimperid- bzw. Glibenclamidstudien eines indirekten Vergleichs so gut wie keine Angaben.
- Glipizid, Glimperid und Glibenclamid sind sämtlich Sulfonylharnstoffe der zweiten Generation und verfügen über denselben Wirkmechanismus, sowie über vergleichbare pharmakokinetische Eigenschaften (Gutachten Prof. Blume).
- In klinischen Studien zeigen diese Sulfonylharnstoffe der zweiten Generation ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil (Gutachten Prof. Nauck).

- Dies zeigt auch der durchgeführte indirekte Vergleich in der Monotherapie-Indikation gegen Glimperid und Glibenclamid, der die Ergebnisse des direkten h-2-h-Vergleichs von Sitagliptin gegen Glipizid/Glimperid bestätigt. Auch in der Indikation zusätzlich zu Metformin zeigen die beiden vergleichbar angelegten Studien gegen Glipizid bzw. Glimperid vergleichbare und konsistente Ergebnisse.

Besonderheiten der Bestandsmarkt看wertung:

- Eine Bindungswirkung aus den bereits durchgeführten Verfahren für den Wirkstoff Linagliptin sowie Saxagliptin / Metformin besteht nicht. MSD ist an diesen Verfahren nicht beteiligt gewesen. Drittwirkung setzt aber stets Drittbeteiligung voraus.
- Das Verfahren für Linagliptin als neuem Wirkstoff nach § 35a Abs. 1 SGB V wurde im Oktober 2011 und damit vor dem Bestandsmarktaufruf der weiteren Vertreter dieser Substanzklasse nach § 35a Abs. 6 SGB V im Juni 2012 eingeleitet. Die unterschiedliche Rechtsgrundlage für die Nutzenbewertung hat nach § 6 Abs. 3 AM-NutzenV unmittelbare Konsequenzen für die Festlegung einer „gleichen“ und damit ggf. einer zu modifizierenden zVT.
- Nach § 6 Abs. 3 Satz 1 1. Halbsatz AM-NutzenV ist für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die *gleiche* zVT heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Schon nach dem eindeutigen Wortlaut der Vorschrift ist damit nicht „*dieselbe*“ zVT gemeint, sondern eine „*sich gleichende*“. Dies bedeutet, dass vergleichbare Substanzen einer Wirkstoffgruppe als Vergleichstherapie herangezogen werden müssen. Dementsprechend hat der G-BA bereits mindestens zwei als vergleichbar anzusehende Sulfonylharnstoffe formal als zVT anerkannt.
- Oberstes Ziel ist nach § 6 Abs. 3 Satz 1 2. Halbsatz AM-NutzenV die Gewährleistung einer „*einheitlichen Bewertung*“. Genau dies wäre aber nicht garantiert, wenn eine gleichartige Vergleichstherapie auf zufällig gewählte einzelne Substanzen reduziert würde. Es wäre damit dem Zufall überlassen, ob vom pharmazeutischen Unternehmer in der Vergangenheit der erst viel später durch die Regelungen des AMNOG eingeführte und vom G-BA festgesetzte „*richtige*“ oder „*falsche*“ Komparator derselben Klasse gewählt wurde. Dies würde gerade nicht zu einer vom Gesetzgeber gewünschten einheitlichen Bewertung führen, weil ein Nutznachweis aus rein formalen Gründen scheitern könnte.
- Schließlich ist zu beachten, dass nach § 6 Abs. 3 Satz 2 AM-NutzenV die zVT auch geeignet sein muss für Nutzenbewertungen des Bestandsmarktes. Damit werden die schon hohen Anforderungen an die Auswahl einer „*gleichen*“ und nicht „*identischen*“ Vergleichstherapie im Hinblick auf die Besonderheiten einer Bestandsmarkt看wertung nochmals verstärkt. Für eine Bestandsmarkt看wertung ist daher – je nach zeitlichem Ablauf – die zVT entweder von vornherein gemeinsam für eine einheitliche

Bewertung der aufgerufenen Wirkstoffgruppe zu bestimmen oder aber - wie vorliegend - die zVT eines zuvor bewerteten einzelnen Wirkstoffes im Hinblick auf die Einheitlichkeit der Bestandsmarkt看wertung zu modifizieren.

- Für eine Bestandsmarkt看wertung gilt nach den rechtlichen Vorgaben des SGB V und darauf beruhender Rechtsnormen folglich die Grundregel: Als zVT sind stets alle Substanzen einer Wirkstoffklasse zu berücksichtigen, sofern sie medizinisch-pharmakologisch vergleichbar sind und keinerlei Sicherheitsbedenken bestehen.
- Rein regulatorische oder wirtschaftliche Gründe wie die Löschung einer Zulassung oder ein nur geringer Marktanteil müssen für die Festsetzung einer zVT in diesem Falle zur Vermeidung von Wettbewerbsverzerrungen und mit Blick auf die gebotene Einheitlichkeit der Bewertung außer Betracht bleiben.
- Darüber hinaus ist es ein Wesensmerkmal von Bestandsmarktsprodukten, dass wesentliches Erkenntnismaterial stets deutlich älter ist als von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Dieser systembedingte Unterschied muss auch Niederschlag in den Bewertungskriterien finden, damit gleichheitswidrige Ergebnisse vermieden werden. Gegen das Gleichbehandlungsverbot verstößt auch, wenn nicht differenziert wird, obwohl sachlich relevante Unterschiede bestehen.
- Der G-BA hat in seiner Festlegung der zVT von „Sulfonylharnstoffen“ gesprochen, der Klammerzusatz mit zwei ausdrücklich genannten Substanzen kann selbst bei formal unveränderter Fortgeltung im Rahmen einer Bestandsmarkt看wertung nur als nicht abschließende Erläuterung der wesentlichen Substanzen verstanden werden. Sofern andere Substanzen als medizinisch gleichwertig zu betrachten sind, muss die dahingehende verfügbare Evidenz aus Gründen der Gleichbehandlung auch berücksichtigt werden.

Wegfall der Zulassung von Glipizid in Deutschland:

- Nach § 6 Abs. 3 Nr. 1 der G-BA-Verfahrensordnung muss für die Berücksichtigung als zVT eine Zulassung nur im Grundsatz bestehen. Der Regelfall trägt die Ausnahme semantisch in sich und sieht sie nach den juristischen Auslegungsgrundsätzen zwingend vor. Dabei liegt die Ausnahme nicht im freien Ermessen des GBA. Die Möglichkeit einer Ausnahme erstarkt zu einem Gebot, wenn allein sie den Sachverhalt sachlich zutreffend regelt. Hier liegt nach Sinn und Zweck der Regelung ein solcher Ausnahmetatbestand vor. Denn Glipizid gehört zu der vom G-BA benannten Wirkstoffklasse der Sulfonylharnstoffe, war als solcher in Deutschland lange Zeit zugelassen und erfüllt auch aktuell alle Zulassungsvoraussetzungen im Sinne einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung.

- Eine Nichtberücksichtigung von Glipizid würde einzig und allein auf der unternehmerischen Entscheidung (Löschung der Zulassung) eines Dritten, namentlich eines Wettbewerbers im Indikationsgebiet, beruhen. Die Festlegung von für das gesamte weitere Verfahren wesentlichen Prüfungsmaßstäben darf aber nicht von der willkürlichen Entscheidung eines Wettbewerbers abhängen. Andernfalls wäre es in das Belieben von Zulassungsinhabern gestellt, bestimmte Arzneimittel durch Rückgabe der Zulassung als zVT generell zu disqualifizieren. Diese Strategiefälligkeit ist weder im Sinne des G-BA noch der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer.
- In zahlreichen europäischen Ländern haben die Zulassungen für Glipizid weiterhin Bestand. Damit kann eine Neuzulassung für Glipizid in Deutschland auf der Grundlage eines gegenseitigen Anerkennungs-Verfahrens (wie in der Vergangenheit in zahlreichen europäischen Ländern erfolgt) und unter Bezugnahme auf die vorliegende Datenlage bei den Behörden für einen möglichen Zulassungsantragssteller jederzeit erfolgen. Glipizid würde dann automatisch aufgrund der früheren Beschlüsse des G-BA wieder in den Festbetrag der Stufe 2 eingeordnet werden.
- Die in der Verfahrensordnung des G-BA nur beispielhaft genannten Kriterien für die Bestimmung der zVT müssen im Hinblick auf die höherrangigen Anforderungen des § 6 Abs. 3 AM-NutzenV, nämlich Einheitlichkeit der Bewertung sowie Geeignetheit für eine Bestandsmarkt看wertung, entsprechend einschränkend ausgelegt werden.
- Die fehlende Marktrelevanz ist regelmäßig nur eine unmittelbare Folge einer zwischenzeitlich fehlenden Zulassung und kann daher nicht als eigenständiges Kriterium für die Berücksichtigung bzw. Nichtberücksichtigung als zVT herangezogen werden. In dieser Situation einer fehlenden Zulassung ist bei der Festlegung des relevanten Therapiestandards auf die internationalen Standards/Regularien/Leitlinien zurückzugreifen, nach denen Glipizid eine gleichberechtigte Therapie der Wahl unter den Sulfonylharnstoffen darstellt.
- Glipizid war zum Zeitpunkt der Durchführung der Zulassungsstudien in Deutschland zugelassen und die damit formale Forderung einer Zulassung in Deutschland erfüllt. Die Löschung der Zulassung von Glipizid erfolgte in Deutschland im Jahre 2007 allein aus internen Überlegungen des Herstellers und nicht aufgrund von Wirksamkeits- oder Sicherheitsbedenken.
- Global operierende pharmazeutische Unternehmen wie Merck (USA) müssen bei der Wahl eines geeigneten Komparators wie Glipizid als Sulfonylharnstoff im Sinne einer globalen Ausrichtung internationalen Standards/Regularien/Leitlinien gerecht werden. Bis auf wenige Ausnahmen ist Glipizid aktuell in den übrigen EU-Mitgliedstaaten verfügbar. In den Vereinigten Staaten ist Glipizid zudem der meist eingesetzte Vertreter der Sulfonylharnstoffe. Dies bestätigt die Willkürlichkeit, die einer Nichtberücksichtigung von Glipizid anhaften würde.

- Dass die zu Glipizid durchgeführten Zulassungsstudien valide und aussagekräftig sind, wird durch die arzneimittelrechtliche Zulassung belegt. Insoweit gelten für das SGB V keine anderen Voraussetzungen als für das AMG. Evidenz, die die Basis für eine arzneimittelrechtliche Zulassung auf europäischer Basis darstellt, kann nicht aus formellen Gründen (z.B. erloschene Zulassung in einem Land) ausgeschlossen werden.
- Selbst wenn man Glipizid aus rein formalen Gründen (fehlende Zulassung, fehlende Bedeutung für die Therapieversorgung) nicht ausdrücklich in den Kreis der vom GBA explizit als zVT benannten Sulfonylharnstoffe einordnen könnte, so ist dennoch zur Vermeidung von Wertungswidersprüchen die Evidenz der Glipizid-Studien zu berücksichtigen. Mit der gleichrangigen Einordnung von Glipizid und Glimperid in einen Festbetrag der Stufe 2 hat der G-BA bereits die abschließende Wertung getroffen, dass diese Substanzen aus Sicht der GKV als gleichwertig zu betrachten sind. Das System der Festbetragsregelung sowie das System der frühen Nutzenbewertung sind jedoch eng miteinander verzahnt. Ein fehlender Zusatznutzen in der frühen Nutzenbewertung führt zur Aufnahme in eine Festbetragsgruppe nach Stufe 2. Damit würde dann indirekt eine Gleichwertigkeit von Glipizid und Sitagliptin für die Versorgung innerhalb der GKV unterstellt, ohne vorhandene direkte Vergleichsstudien zwischen diesen Substanzen berücksichtigt zu haben. Bei der Bestimmung der therapeutischen Verbesserung nach § 35 Abs. 1b SGB V sind direkte Vergleichsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten gegenüber anderen Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe nach der gesetzgeberischen Wertung vorrangig zu berücksichtigen. Es kommt dabei nicht darauf an, gegenüber welchem Vertreter der entsprechenden Festbetragsgruppe solche Vergleichsstudien vorgelegt werden. Was für den Bereich der Festbeträge gilt, muss aber auch in gleicher Weise für den Bereich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gelten.
- Die Nichtberücksichtigung der umfangreichen zulassungsrelevanten Studiendaten würde außerdem gegen den Grundsatz der Bewertung nach der bestverfügbaren Evidenz gemäß § 5 Abs 3 AM-NutzenV verstoßen. Was vor einigen Jahren noch zur Grundlage eines erfolgreichen europäischen Zulassungsverfahrens mit einer unverändert positiven Nutzen-Risiko-Bewertung diente, kann nicht in einer aktuellen Betrachtungsweise für eine Nutzenbewertung aus rein formalen Gründen ausgeblendet und damit als nicht existent fingiert werden.
- Zudem würde eine Nichtberücksichtigung der Ergebnisse der Glipizid-Studien zu einer massiven Benachteiligung der betroffenen Hersteller und damit zu einer gravierenden Wettbewerbsverzerrung führen. Dem vom G-BA bei der Beschlussfassung zur Bestandsmarkt看wertung ausdrücklich erklärten Ziel, aus Gründen der Wettbewerbsgleichheit alle Wirkstoffe bewerten zu müssen, würde dies diametral entgegenstehen.

- Im Hinblick auf die Neuheit des AMNOG-Verfahrens und die fehlende Planbarkeit von entsprechenden Studien genießen die betroffenen Hersteller einen umfassenden Vertrauensschutz, was die Ausblendung der Evidenz aus den vorgelegten direkten Vergleichsstudien zu Glipizid auch unter Berücksichtigung des Gleichbehandlungsgrundsatzes gerade bei einem Bestandsmarktverfahren verbietet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

1.5.1 Medizinischer Nutzen

Die Festkombination (Janumet[®], Velmetia[®]) besteht aus Metformin (850mg bzw. 1000mg) und Sitagliptin (50mg) und wird zweimal täglich verabreicht. Die Bewertung wird auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien mit den Einzelwirkstoffen vorgenommen (G-BA, Niederschrift zum Beratungsgespräch, 2012), da die Tagesdosierung der Einzelwirkstoffe in den Studien mit den patientenrelevanten Endpunkten mit der Tagesdosierung der Festkombination vergleichbar und die freie und die feste Kombination bioäquivalent sind (European Medicines Agency. EPAR Janumet[®], 2008).

1.5.1.1 Kodierung A - Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

Die Nutzenbewertung basiert auf den Ergebnissen von zwei aktiv kontrollierten, randomisierten, doppelblinden klinischen Studien der Evidenzstufe 1b (Zulassungsstudie P024, Studie nach erfolgter Zulassung P803). Insgesamt wurden in diese Studien 2.206 erwachsene Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einem unter Metformin (≥ 1500 mg/Tag) unzureichend eingestellten Blutzucker (gemessen als HbA1c) eingeschlossen. Die Ergebnisse der beiden Studien sind anwendbar auf die Festkombination (Janumet[®], Velmetia[®]), da die mittlere Metformin-Tagesdosis in den Studien P024 bzw. P803 bei 1962mg bzw. 1827mg lag.

Die Ergebnisse des direkten Vergleichs werden in Tabelle 1-10 sowie narrativ dargestellt.

Gesamtmortalität

Innerhalb von zwei Jahren treten in der Studienpopulation P024 unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff signifikant weniger Todesfälle auf. In der Studie P803 ist ein numerischer Vorteil nach 30 Wochen sichtbar. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin.

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse

Innerhalb von zwei Jahren treten in der Studienpopulation P024 unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff signifikant weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf. In der Studie P803 ist ein numerischer Vorteil nach 30 Wochen sichtbar. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt für den Endpunkt „Schwere kardiovaskuläre Ereignisse“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin.

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf

In beiden Studienpopulationen P024 und P803 treten unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff hochsignifikant weniger symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl bzw. ≤ 50 mg/dl einschließlich schwerer Hypoglykämien auf. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt für jeden dieser Endpunkte einen statistisch hochsignifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin.

Veränderung des Körpergewichts

In den adipösen Studienpopulationen (P024 BMI=31 kg/m²; P803 BMI=30 kg/m²) zeigt sich eine statistisch signifikante Körpergewichtsveränderung zugunsten von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff. Die metaanalytische

Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin.

Sonstige unerwünschte Ereignisse

In beiden Studienpopulationen P024 und P803 treten unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff signifikant weniger unerwünschte Ereignisse auf. Aufgrund der heterogenen Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,09$; $I^2=65\%$) wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

In keiner der beiden Studienpopulationen P024 und P803 zeigt sich unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate bestätigt dies.

In der Zulassungsstudie P024 brachen im Laufe von zwei Jahren unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff numerisch weniger Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Behandlung ab. In der Studie P803 brachen im Laufe von 30 Wochen unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff statistisch signifikant mehr Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignisses die Behandlung ab. Aufgrund der heterogenen Datenlage (Heterogenitätstest: $p=0,01$; $I^2=84\%$) wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie P803 zeigte sich am Ende der 30-wöchigen doppelblinden Studienphase kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Metformin plus Sitagliptin und Metformin plus Sulfonylharnstoff auf der Visuellen Analogskala des EQ-5D. Es wurde keine Meta-analyse durchgeführt, da nur eine Studie vorlag.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Kodierung A - Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

In Kombination mit Metformin:	Sitagliptin		Sulfonylharnstoff		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff		Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff ^a		
	Gesamt N	n (%)	Gesamt N	n (%)	Peto-Odds Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert	Peto-Odds Ratio ^b [95%-KI]	p-Wert	
Mortalität									
Gesamt mortalität	P024 P803	588 516	1 (0,2%) 0 (0,0%)	584 518	8 (1,4%) 1 (0,2%)	0,21 [0,06;0,77] 0,14 [0,00;6,85]	0,021 1,000	0,20 [0,06;0,69]	0,011
Morbidität									
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	P024 P803	588 516	0 (0,0%) 0 (0,0%)	584 518	6 (1,0%) 2 (0,4%)	0,13 [0,03;0,66] 0,14 [0,01;2,17]	0,015 0,500	0,13 [0,03;0,54]	0,005
Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwere Hypoglykämien^c									
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	P024 P803	180.051 103.448	31 37	184.557 103.429	443 305	0,05 [0,03; 0,09] 0,07 [0,03; 0,16]	< 0,001 < 0,001	0,06 [0,03; 0,09]	< 0,001
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	P024 P803	180.051 103.448	4 4	184.557 103.429	63 59	0,06 [0,02; 0,18] 0,06 [0,02; 0,22]	< 0,001 < 0,001	0,06 [0,02; 0,14]	< 0,001
Schwere hypoglykämische Ereignisse	P024 P803	180.051 103.448	2 2	184.557 103.429	22 14	0,08 [0,01; 0,47] 0,14 [0,03; 0,73]	0,005 0,020	0,11 [0,03; 0,37]	< 0,001
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt	P024 P803	180.051 103.448	50 72	184.557 103.429	649 453	0,06 [0,03; 0,09] 0,13 [0,07; 0,23]	< 0,001 < 0,001	0,08 [0,04; 0,19]	< 0,001
Veränderung des Körpergewichts									
Veränderung zum Ausgangswert in kg	P024 P803	253 465	-1,6 (4,8) -0,8 (3,0)	261 461	0,7 (4,8) 1,2 (2,8)	-2,3 [-3,0;-1,6] -2,0 [-2,3;-1,6]	< 0,001 < 0,001	-2,06 [-2,38;-1,74]	< 0,001
Sonstige unerwünschte Ereignisse									
Unerwünschte Ereignisse gesamt	P024 P803	588 516	452 (76,9%) 244 (47,3%)	584 518	480 (82,2%) 291 (56,2%)	0,94 [0,88;0,99] 0,84 [0,75;0,95]	0,024 0,004	0,94 [0,88;0,99] 0,84 [0,75;0,95]	0,024 0,004
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	P024 P803	588 516	64 (10,9%) 16 (3,1%)	584 518	73 (12,5%) 11 (2,1%)	0,87 [0,64;1,19] 1,46 [0,68;3,12]	0,389 0,325	1,00 [0,64; 1,57]	1,000
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	P024 P803	588 516	23 (3,9%) 10 (1,9%)	584 518	29 (5,0%) 2 (0,4%)	0,78 [0,45;1,36] 3,86 [1,24;12,05]	0,381 0,020	0,78 [0,45;1,36] 3,86 [1,24;12,05]	0,381 0,020
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
VAS des EQ-5D: Veränderung zum Ausgangswert in mm	P803	488	1,7 (12,5)	493	2,9 (14,1)	-0,5 [-1,9; 1,0]	0,514	-0,5 [-1,9; 1,0]	0,514

a: Ergebnisse der metaanalytischen Zusammenfassung; bei bedeutsamer Heterogenität ($p \leq 0,2$ für Heterogenitätstest) wurde von einer Metaanalyse abgesehen und die Effektschätzer der Einzelstudien berichtet.

b: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle.

c: Unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten im gesamten Zeitverlauf.

KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl aller Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignissen, kg: Kilogramm, mm: Millimeter, VAS: Visuelle Analogskala

1.5.1.2 Kodierung B - Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin

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

1.5.1.3 Kodierung C – Zusätzlich zu Insulin

Die Ergebnisse basieren auf der herstellerunabhängigen, praxisnahen, randomisierten, direkten Vergleichsstudie der Evidenzstufe 1b von Hong et al., 2012. Patienten, die unter einer bestehenden Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) eine unzureichende Blutzuckersenkung hatten, erhielten über 24 Wochen entweder zusätzlich Sitagliptin 100mg/Tag oder steigerten ihre Insulindosis um im Mittel 25%.

Die Patientenanteile mit (44%) bzw. ohne (56%) Metformin waren ausgeglichen; über Subgruppeneffekte wird nicht berichtet, so dass die Gesamtschätzer des direkten Vergleichs in Tabelle 1-11 sowie narrativ dargestellt werden.

Gesamtmortalität bzw. schwere kardiovaskuläre Ereignisse

Werden in der Publikation nicht berichtet.

Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert <72 mg/dl (<4,0 mmol/l)

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer bestätigten symptomatischen Hypoglykämie ist im Sitagliptin-Arm signifikant geringer als unter einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung ($p < 0,05$). Auch bezogen auf ein Personenjahr sind diese Ereignisse im Sitagliptin-Arm signifikant seltener als unter einer Intensivierung der Insulintherapie ($p < 0,01$). Damit hatten die Patienten im Sitagliptin-Arm im Vergleich zu Patienten im Insulindosissteigerungsarm eine signifikant bessere Verträglichkeit in Bezug auf Unterzuckerungen bei signifikant besserer Blutzuckerkontrolle (HBA1c -0,42%, 95%-KI [-0,91%; -0,11%], $p < 0,05$).

Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigendem Blutzuckerwert <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)

Der Anteil der Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie ist im Sitagliptin-Arm signifikant geringer als unter einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung ($p < 0,05$). Auch bezogen auf ein Personenjahr sind diese Ereignisse im Sitagliptin-Arm signifikant seltener als unter Intensivierung der Insulintherapie ($p < 0,01$). Damit hatten die Patienten im Sitagliptin-Arm im Vergleich zu Patienten im Insulindosissteigerungsarm eine signifikant bessere Verträglichkeit in Bezug auf Unterzuckerungen bei signifikant besserer Blutzuckerkontrolle (HBA1c -0,42%, 95%-KI [-0,91%; -0,11%], $p < 0,05$).

Veränderung des Körpergewichts

In der insgesamt prä-adipösen Studienpopulation ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) zeigt sich eine statistisch signifikante Körpergewichtsabnahme zugunsten des Sitagliptin-Armes im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung (-1,7 kg, 95%-KI [-2,5; -0,5], $p < 0,05$).

Sonstige unerwünschte Ereignisse

Die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse ist in beiden Gruppen vergleichbar (30% vs. 32,9%, RR: 0,91, 95%-KI [0,56; 1,49], p=0,72).

Die Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ist in beiden Gruppen vergleichbar (4,3% vs. 5,7%, RR: 0,75, 95%-KI [0,17; 3,23], p=1,00).

Die Abbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse ist in beiden Gruppen vergleichbar (8,6% vs. 8,6%, RR: 1,00, 95%-KI [0,34; 2,95], p=1,00).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten: Kodierung C – Zusätzlich zu Insulin

	Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin		Intensivierung der Insulintherapie (Dosissteigerung)		Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin vs. Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung)	
Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien	Anteil der Patienten mit Ereignissen (%)		Anteil der Patienten mit Ereignissen (%)		Relatives Risiko^c [95%-KI]	p-Wert
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigender Blutzuckermessung <72 mg/dl (<4,0 mmol/l)	8,2		17,5		0,47 [k. A.; k. A.]	<0,05
Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigender Blutzuckermessung <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)	1,6		4,8		0,33 [k. A.; k. A.]	<0,05
Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien	Ereignisse pro Patientenjahr		Ereignisse pro Patientenjahr		Relative Ereignisrate^c [95 %-KI]	p-Wert
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigender Blutzuckermessung <72 mg/dl (<4,0 mmol/l)	7,02		14,29		0,49 [k. A.; k. A.]	<0,01
Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigender Blutzuckermessung <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)	0,88		2,81		0,31 [k. A.; k. A.]	<0,01
Veränderung des Körpergewichts^a	Gesamt N	Mittelwert (SD)	Gesamt N	Mittelwert (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]	p-Wert
Veränderung zum Ausgangswert in Kilogramm	61	-0,7 [-1,4; -0,1]	63	1,1 [0,2; 1,8]	-1,7 [-2,5; -0,5]	<0,05
Sonstige unerwünschte Ereignisse^b	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N	Patienten mit Ereignissen n (%)	Relatives Risiko [95%-KI]	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse gesamt	70	21 (30%)	70	23 (32,9%)	0,91 [0,56; 1,49]	0,72
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	70	3 (4,3%)	70	4 (5,7%)	0,75 [0,17; 3,23]	1,00
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	70	6 (8,6%)	70	6 (8,6%)	1,00 [0,34; 2,95]	1,00
<p>a: Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten und für die mindestens eine Messung zu Studienbeginn und während der Studienphase vorlag (88,6% der randomisierten Patienten). Last observation carried forward. Adjustiert für Körpergewicht zu Studienbeginn.</p> <p>b: Bezogen auf alle randomisierten Patienten (Prozentangaben weichen daher von der Vollpublikation ab). Fisher's exakter Test bei zu erwartender Häufigkeit von < 5 in mindestens einer Zelle, sonst Chi2-Test.</p> <p>c: Berechnung durch MSD. Konsistente Ergebnisse in zwei Effektmaßen (Relatives Risiko, Relative Ereignisrate).</p> <p>k. A.: Konfidenzintervalle bzw. Zähler und Nenner der Effektmaße wurden vom korrespondierenden Autor nicht zur Verfügung gestellt; KI: Konfidenzintervall; SD: Standardabweichung.</p>						

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

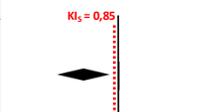
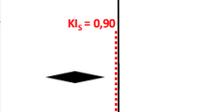
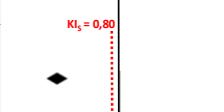
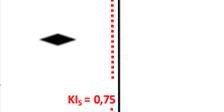
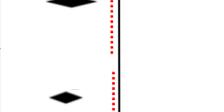
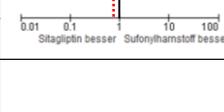
Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie	ja
B	Sitagliptin/Metformin Festkombination in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	nein
C	Zusätzlich zu Insulin	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

1.5.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

1.5.2.1 Kodierung A - Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

Tabelle 1-11: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene:
Kodierung A - Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

	Effektschätzer [95 %-KI] Ereignisanteil Metformin plus Sitagliptin vs. Metformin plus Sulfonylharnstoff p-Wert	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Quantitative Operationalisierung des Ausmaßes des Zusatznutzens ^a	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Mortalität				
Gesamtmortalität	Peto Odds Ratio 0,20 [0,06;0,69] 0,1% vs. 0,8% p = 0,011	erheblich (*eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer)		Beleg
Morbidität				
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	Peto Odds Ratio 0,13 [0,03;0,54] 0,0% vs. 0,7% p = 0,005	erheblich (*eine weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen*)		Beleg
Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien, unter Berücksichtigung des zuletzt gemessenen HbA1c-Wertes				
Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤70 mg/dl	Hazard Ratio 0,06 [0,03; 0,09] 68 Tage vs. 748 Tage p < 0,001	beträchtlich (*eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen*)		Beleg
Ereignisse mit mit bestätigendem Blutzuckerwert ≤50 mg/dl	Hazard Ratio 0,06 [0,02; 0,14] 8 Tage vs. 122 Tage p < 0,001	beträchtlich (*eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen*)		Beleg
Schwere hypoglykämische Ereignisse	Hazard Ratio 0,11 [0,03; 0,37] 4 Tage vs. 36 Tage p < 0,001	erheblich (*eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen*)		Beleg
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse insgesamt	Hazard Ratio 0,08 [0,04; 0,19] 122 Tage vs. 1102 Tage p < 0,001	beträchtlich (*eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen*)		Beleg
Veränderung des Körpergewichts				
Veränderung zum Ausgangswert in kg	Mittelwertdifferenz -2,06 [-2,38;-1,74] PN024: -1,6 kg vs. 0,7 kg PN803: -0,8 kg vs. 1,2 kg p < 0,001	gering (*eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen*)		Beleg
Sonstige unerwünschte Ereignisse				
Unerwünschte Ereignisse gesamt	PN024: Relatives Risiko 0,94 [0,88;0,99] 76,9 % vs. 82,2 % p = 0,024 PN803: Relatives Risiko 0,84 [0,75;0,95] PN803: 47,3 % vs. 56,2 % p = 0,004	gering (*eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen*)		Beleg
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Relatives Risiko 1,00 [0,64;1,57] 7,2% vs. 7,6% p = 1,000	kein Zusatznutzen		
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	PN024: Relatives Risiko 0,78 [0,45;1,36] 3,9 % vs. 5,0 % p = 0,381 PN803: Peto Odds Ratio 3,86 [1,24;12,05] 1,9 % vs. 0,4 % p = 0,020	Aufgrund der nicht gleichgerichteten Effekte ist keine Einstufung der Beleglage für den Endpunkt „Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis“ möglich.		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Allgemeiner Gesundheitszustand (VAS des EQ-5D: Veränderung zum Ausgangswert in mm)	PN803: Mittelwertdifferenz -0,5 [-1,9; 1,0] 1,7 mm vs. 2,9 mm p = 0,514	kein Zusatznutzen		
a: Anhand der Konfidenzintervall-Obergrenzen des Effektschätzers relativ zum Schwellenwert KI2 (gemäß Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02). KI: Konfidenzintervall, kg: Kilogramm, mm: Millimeter, VAS: Visuelle Analogskala				

In Zusammenschau der AM-NutzenV, des Schwellenwertes KI_o aus Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 und der Allgemeinen IQWiG-Methoden 4.0 lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zusammenfassen (Tabelle 1-11) und wie folgt feststellen.

Gesamtmortalität

Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus haben eine verkürzte Lebenserwartung. Insofern sind Daten zur Gesamtsterblichkeit von besonderer Bedeutung.

- Innerhalb von zwei Jahren treten in der Studienpopulation P024 unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff signifikant weniger Todesfälle auf; in der Studie P803 ist ein numerischer Vorteil nach 30 Wochen sichtbar.
- Die metaanalytische Zusammenfassung ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten Sitagliptin (Peto-OR 0,20; 95%-KI [0,06; 0,69]).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"erheblichen Verlängerung der Überlebensdauer"* und damit ein erheblicher Zusatznutzen.
- Nach Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 ein erheblicher Zusatznutzen, denn das gesamte Konfidenzintervall liegt unter 0,85.
- Nach den Allgemeinen IQWiG-Methoden 4.0 zwei Studien mit hoher Ergebnissicherheit, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

Somit ergibt sich für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ über zwei Jahre ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff.

Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)

Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus haben ein KHK-äquivalentes kardiovaskuläres Risiko, so dass auch Studien mit 1- bis 2-jähriger Dauer wichtige Erkenntnisgewinne liefern können; insbesondere, wenn die Ergebnisse der Einzelstudien metaanalysiert werden können, wie im Falle von Sitagliptin.

- Innerhalb von zwei Jahren treten in der Zulassungsstudie P024 unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff signifikant weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf; in der Studie P803 ist ein numerischer Vorteil nach 30 Wochen sichtbar.

- Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate zeigt eine statistisch signifikante Überlegenheit von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff (Peto-OR 0,13, 95%-KI 0,03; 0,54; p=0,005).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen"* und somit ein beträchtlicher Zusatznutzen.
- Nach Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 ein beträchtlicher Zusatznutzen, denn das gesamte Konfidenzintervall liegt unter 0,90.
- Nach den Allgemeinen IQWiG-Methoden 4.0 zwei Studien mit hoher Ergebnissicherheit, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

Daraus ergibt sich für den Endpunkt "Schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE)" über zwei Jahre ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff.

Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert <70 mg/dl bzw. <50 mg/dl unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf

- Bereits in den Einzelstudienpopulationen P024 bzw. P803 werden in prä-spezifizierten, konfirmatorischen Analysen unter Berücksichtigung des zuletzt gemessenen HbA1c-Wertes Hazard Ratios von 0,07 (oder besser) zugunsten von Sitagliptin erreicht, mit 95%-Konfidenzintervall-Obergrenzen von 0,22 (oder besser) und Irrtumswahrscheinlichkeiten von jeweils p<0,001.
- Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien ergibt Hazard Ratios von 0,06 zugunsten von Sitagliptin, mit 95%-Konfidenzintervall-Obergrenzen von 0,14 (oder besser) und Irrtumswahrscheinlichkeiten von p≤0,001.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen"* und damit ein beträchtlicher Zusatznutzen.
- Nach Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 ein beträchtlicher Zusatznutzen, denn das gesamte Konfidenzintervall liegt unter 0,80.
- Nach den Kriterien der Allgemeinen IQWiG-Methoden 4.0 liegen zwei Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

Daraus ergibt sich für „Symptomatische Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert“ ein **Beleg** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff. In Anbetracht der bereits auf Einzelstudienebene außergewöhnlich hohen Effektstärken, der äußerst engen Konfidenzintervalle, sowie der äußerst kleinen Irrtumswahrscheinlichkeiten wären sogar **Einzelstudienbelege** möglich gewesen.

Schwere Hypoglykämien mit Fremdhilfe bzw. neuroglykopenischen Symptomen, unter Berücksichtigung jedes einzelnen HbA1c-Wertes jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitverlauf

- Bereits in den Einzelstudienpopulationen P024 bzw. P803 werden in prä-spezifizierten, konfirmatorischen Analysen unter Berücksichtigung des zuletzt gemessenen HbA1c-Wertes Hazard Ratios von 0,14 (oder besser) zugunsten von Sitagliptin erreicht, mit 95%-Konfidenzintervall-Obergrenzen von 0,73 (oder besser) und Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p \leq 0,02$ (oder besser).
- Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien ergibt eine hochsignifikante Überlegenheit von Sitagliptin (HR 0,11; 95%-KI 0,03; 0,37; $p \leq 0,001$).
- Es ist valide und angemessen, das Ausmaß der Vermeidung schwerer Hypoglykämien auf die Vermeidung stationärer und tödlicher Hypoglykämien zu übertragen. Direkt nachweisende Studien sind weder nötig noch möglich; für den Nachweis der Überlegenheit in Bezug auf tödliche Hypoglykämien müssten mindestens eine Million Patienten randomisiert werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen"* und damit ein erheblicher Zusatznutzen.
- Nach Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 in der Zielgrößenkategorie *"schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen"* ein erheblicher Zusatznutzen, denn das gesamte Konfidenzintervall liegt unter 0,75.
- Zusätzlich soll nach Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 das Risiko für das untersuchte Ereignis in mindestens einer der zu vergleichenden Gruppen 5 % oder höher sein. Dieses zusätzliche Kriterium *"stütze die Relevanz des Ereignisses auf Populationsebene und trage den besonderen Anforderungen an diese Kategorie des Zusatznutzens Rechnung"*. Die Ereignishäufigkeit für schwere Hypoglykämien unter Glimperid liegt in der Studie P803 bei fünf Ereignissen pro Person Jahr und damit

bei 5% der Patienten pro Jahr. Somit wird auch die Häufigkeitsbedingung aus Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 erfüllt.

- Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 15%-ige Verringerung schwerer iatrogenen Hypoglykämien als klinisch relevant (*American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005*); erzielt wird eine 89%-ige Reduktion solcher Ereignisse.
- Nach den Kriterien der Allgemeinen IQWiG-Methoden 4.0 liegen zwei Studien mit hoher Ergebnissicherheit vor, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

Daraus ergibt sich für „Schwere Hypoglykämien“ ein **Beleg** für einen **erheblichen Zusatznutzen** von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff.

Veränderung des Körpergewichts

Die Mehrheit der Patienten mit Typ 2 Diabetes ist übergewichtig bzw. adipös, sodass jede iatrogene Gewichtszunahme zu vermeiden ist: „*Die Vermeidung arzneimittelbedingter Gewichtszunahmen muss im Rahmen eines Gesamtkonzeptes der medikamentösen und nicht medikamentösen Diabetesbehandlung beachtet werden.*“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, 2010).

- Die metaanalytische Zusammenfassung der Einzelstudienresultate ergibt eine statistisch signifikant geringere Körpergewichtszunahme unter Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff (-2,08 kg; 95%-KI - 2,38; -1,74, $p < 0,001$) in den adipösen bzw. prä-adipösen Studienpopulationen P024 (BMI=31 kg/m²) und P803 (BMI=30 kg/m²)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"relevante Vermeidung von Nebenwirkungen"* und damit ein geringer Zusatznutzen.
- Nach den Kriterien der Allgemeinen IQWiG-Methoden 4.0 liegen zwei Studien vor, deren Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt zeigt.

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

Sonstige unerwünschte Ereignisse

Beide Studien zeigen für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff (Studie P024: Relatives Risiko 0,94; 95%-KI [0,88; 0,99]; p=0,024, Studie P803: Relatives Risiko 0,84; 95%-KI [0,75; 0,95]; p=0,004).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"relevante Vermeidung von Nebenwirkungen"* und damit ein geringer Zusatznutzen.
- Nach den Kriterien der Allgemeinen IQWiG-Methoden 4.0 liegen zwei Studien vor, die einen gleichgerichteten statistisch signifikanten Effekt zeigen.

Somit ergibt sich für „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ ein **Beleg** für einen **geringen Zusatznutzen** von Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker unzureichend senken.

GESAMTFOLGERUNG – KODIERUNG A – ALS ORALE ZWEIFACHTHERAPIE IN KOMBINATION MIT METFORMIN

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

Für Metformin plus Sitagliptin im Vergleich zu Metformin plus Sulfonylharnstoff wird belegt

- ein verschwindend geringes Hypoglykämierisiko unabhängig vom Alter selbst am HbA1c-Zielwert, sowie
- keine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in prä-adipösen bis adipösen Populationen.

Über zwei Jahre ferner

- eine kardiovaskuläre Überlegenheit,
- eine geringere Gesamtsterblichkeit.

Mit diesen Eigenschaften entsprechen Metformin plus Sitagliptin umfänglich den Anforderungen an eine wirksame und sichere Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus nach deutschen und internationalen Behandlungsleitlinien.

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

1.5.2.2 Kodierung B - Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin

Entfällt, da kein Zusatznutzen beansprucht wird.

1.5.2.3 Kodierung C – Zusätzlich zu Insulin

Tabelle 1-12: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene:
Kodierung C – Zusätzlich zu Insulin.

	Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin vs. Insulinintensivierung (Insulindosissteigerung)	Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens (AM-NutzenV)	Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert		
Mortalität			
Gesamtsterblichkeit	k. A.	Kein Zusatznutzen	
Morbidität			
Schwere kardiovaskuläre Ereignisse	k. A.	Kein Zusatznutzen	
Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien			
Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigender Blutzuckermessung <72 mg/dl (<4,0 mmol/l)	8,2% vs 17,5% der Patienten RR 0,47 [k. A.; k. A.] p < 0,05 7,02 vs. 14,29 Ereignisse pro Personenjahr IRR 0,49 [k. A.; k. A.] p < 0,01	beträchtlich ("bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen") (weitgehende Vermeidung insulindosissteigerungsbedingter Hypoglykämien)	Hinweis
Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigender Blutzuckermessung <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)	1,6% vs 4,8% der Patienten RR 0,33 [k. A.; k. A.] p < 0,05 0,88 vs. 2,81 Ereignisse pro Personenjahr IRR 0,31 [k. A.; k. A.] p < 0,01	erheblich ("weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen") (weitgehende Vermeidung schwerer insulindosissteigerungsbedingter Hypoglykämien)	Hinweis
Veränderung des Körpergewichts			
Veränderung zum Ausgangswert in Kilogramm	-0,7 vs. 1,1 Mittelwert-Differenz -1,7 [-2,5; -0,5] p < 0,05	gering ("eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen")	Hinweis
Sonstige unerwünschte Ereignisse			
Unerwünschte Ereignisse gesamt	30,0% vs. 32,9% RR 0,91 [0,56; 1,49] p = 0,716	Kein Zusatznutzen	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	4,3% vs. 5,7% RR 0,75 [0,17; 3,23] p = 1,000	Kein Zusatznutzen	
Studienabbruch wegen unerwünschtem Ereignis	8,6% vs. 8,6% RR 1,00 [0,34; 2,95] p = 1,000	Kein Zusatznutzen	
k. A.: Keine Angaben in der Publikation bzw. gegenüber dem pharmazeutischen Unternehmer. IRR: Inzidenzraten Ratio; RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall.			

In Zusammenschau der AM-NutzenV, des Schwellenwertes KI_o aus Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 und der Allgemeinen IQWiG-Methoden 4.0 lassen sich Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens zusammenfassen (Tabelle 1-12) und wie folgt feststellen.

Symptomatische hypoglykämische Ereignisse mit bestätigendem Blutzuckerwert <72 mg/dl (<4,0 mmol/l)

- Symptomatische bestätigte hypoglykämische Ereignisse waren im Sitagliptin-Arm sowohl bezogen auf den Anteil der Patienten mit Ereignis (Relatives Risiko 0,47, $p < 0,05$) als auch bezogen auf ein Personeng Jahr (Relative Ereignisrate 0,49, $p < 0,01$) signifikant seltener als unter einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung.
- Dabei ist zu berücksichtigen, dass Sitagliptin nur die insulindosissteigerungsbedingten Hypoglykämien vermeiden kann, nicht die insulinsockelbedingten Hypoglykämien. Insofern sind die beobachteten Effektstärken absolut konsistent mit einer bedeutsamen Vermeidung zusätzlicher symptomatischer Hypoglykämien hervorgerufen durch die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Die Hinzugabe von Sitagliptin senkt den HbA1c-Wert erheblich stärker als eine Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung), so dass zu erwarten ist, dass Patienten im Zustand der HbA1c-Äquipotenz (durch zusätzliche Intensivierung der Insulintherapie) unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere zusätzliche symptomatische bestätigte Hypoglykämien erleiden. Auch diese vermeidet Sitagliptin.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen"* und damit ein beträchtlicher Zusatznutzen.
- Nach Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 soll das gesamte Konfidenzintervall unter 0,80 liegen. Diese Angaben stellte der korrespondierende Autor nicht zur Verfügung.
- Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 30%-ige Verringerung iatrogenen Hypoglykämien als klinisch relevant (*American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005*); erzielt wird eine über 50%-ige Reduktion solcher Ereignisse.

Daraus ergibt sich für „Symptomatische Hypoglykämien ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie.

Schwere hypoglykämische Ereignisse mit Fremdhilfe und bestätigendem Blutzuckerwert <54 mg/dl (<3,0 mmol/l)

- Schwere hypoglykämische Ereignisse, die Fremdhilfe erfordern, waren im Sitagliptin-Arm sowohl bezogen auf den Anteil der Patienten mit Ereignis (Relatives Risiko 0,33, $p < 0,05$) als auch bezogen auf ein Personenjahr (Relative Ereignisrate 0,31, $p < 0,01$) signifikant seltener als unter einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung.
- Dabei ist zu berücksichtigen, dass Sitagliptin nur die insulindosissteigerungsbedingten Hypoglykämien vermeiden kann, nicht die insulinsockelbedingten Hypoglykämien. Insofern sind die beobachteten Effektstärken absolut konsistent mit einer weitgehenden Vermeidung zusätzlicher schwerer Hypoglykämien hervorgerufen durch die zweckmäßige Vergleichstherapie.
- Die Hinzugabe von Sitagliptin senkte den HbA1c-Wert erheblich stärker als die Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung), so dass zu erwarten ist, dass Patienten im Zustand der HbA1c-Äquipotenz (durch zusätzliche Intensivierung der Insulintherapie) unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie weitere zusätzliche Hypoglykämien erleiden. Auch diese vermeidet Sitagliptin.
- Es ist valide und angemessen, das Ausmaß der Vermeidung schwerer Hypoglykämien auf die Vermeidung stationärer und tödlicher Hypoglykämien zu übertragen. Direkt nachweisende Studien sind weder nötig noch möglich; für den Nachweis der Überlegenheit in Bezug auf tödliche Hypoglykämien müssten mindestens eine Million Patienten randomisiert werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine *"weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen"* und damit ein erheblicher Zusatznutzen.
- Nach Anhang A der IQWiG-Nutzenbewertung A11-02 soll in der Zielgrößenkategorie *"schwerwiegende (bzw. schwere) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen"* das gesamte Konfidenzintervall unter 0,75 liegen. Diese Angaben stellte der korrespondierende Autor nicht zur Verfügung.
- Die *American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia* erachtet bereits eine 15%-ige Verringerung schwerer iatrogenen Hypoglykämien als klinisch relevant (*American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia, 2005*); erzielt wird eine fast 70%-ige Reduktion solcher Ereignisse.

Daraus ergibt sich für „Schwere Hypoglykämien“ ein **Hinweis** auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie.

Veränderung des Körpergewichts

Die Mehrheit der Patienten mit Typ 2 Diabetes ist übergewichtig bzw. adipös, sodass jede iatrogene Gewichtszunahme zu vermeiden ist: „Die Vermeidung arzneimittelbedingter Gewichtszunahmen muss im Rahmen eines Gesamtkonzeptes der medikamentösen und nicht medikamentösen Diabetesbehandlung beachtet werden.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss, Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse. Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, 2010).

- In der prä-adipösen Studienpopulation ($\text{BMI} > 25 \text{ kg/m}^2$) zeigt sich eine signifikante Körpergewichtsabnahme zugunsten des Sitagliptin-Armes im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Insulindosissteigerung (-1,7 kg, 95%-KI [-2,5; -0,5], $p < 0,05$).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens bemessen sich demnach wie folgt.

- Nach der AM-NutzenV eine "relevante Vermeidung von Nebenwirkungen" und damit ein geringer Zusatznutzen.

Daher ergibt sich für die „Veränderung des Körpergewichts“ ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** von Insulin (mit oder ohne Metformin) plus Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie.

GESAMTFOLGERUNG - KODIERUNG C - ZUSÄTZLICH ZU INSULIN

Für die Hinzugabe von Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung) unter jeweiliger Fortführung der Metformintherapie wird festgestellt:

- Eine weitgehende Vermeidung schwerer und nicht-schwerer insulindosissteigerungsbedingter Hypoglykämien. Eine Insulindosissteigerung (im Mittel 25%) im Vergleichsarm führte trotz einer signifikant geringeren HbA1c-Senkung zu einem signifikant erhöhten Hypoglykämierisiko im Vergleich zur Hinzugabe von Sitagliptin. Dies gilt sowohl für symptomatische als auch für schwere Hypoglykämien, welche definitionsgemäß eine Fremdhilfe erforderten. Die Robustheit der Hypoglykämieergebnisse spiegelt sich auch in der Betrachtung der unterschiedlichen Effektmaße (Anzahl Patienten vs. Anzahl Ereignisse) wider.
- Keine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in einer prä-adipösen Population.

Mit diesen Eigenschaften entsprechen Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie zusätzlich zu Insulin den Anforderungen an eine wirksame und sichere Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus nach deutschen und internationalen Behandlungsleitlinien.

Zusammenfassend ergibt sich für die Hinzugabe von Sitagliptin im Vergleich zu einer Intensivierung der Insulintherapie (Insulindosissteigerung) unter jeweiliger Fortführung der Metformintherapie ein **Hinweis** auf einen **beträchtlichen Zusatznutzen** bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) 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)

Kodierung A - Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

Den Empfehlungen im Algorithmus zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus folgend (Matthaei et al., 2009) wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe bereits mit Metformin behandelt wurde, ohne jedoch eine ausreichende Kontrolle des Blutzuckers zu erreichen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für diese Patientengruppe keine Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten gegen eine Behandlung mit Metformin vorliegen. In Übereinstimmung mit der Fachinformation für Metformin wird daher davon ausgegangen, dass die glomeruläre Filtrationsrate aller Patienten > 60 ml/min ist.

Im Prävalenzansatz besteht die Population aus allen Patienten, die eine Zweifach-Kombinationstherapie erhalten, mit Metformin als eine der beiden Komponenten. Aufgrund der unzureichenden Wirkung einer Metformin-Monotherapie wurde diesen Patienten ein weiteres orales Antidiabetikum verabreicht.

Für die Bestimmung der Größe der Zielpopulation in Modul 3A wurden daher Patienten berücksichtigt, die folgende Therapien erhalten:

- Orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin und einem weiteren OAD
- Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin und GLP-1-Mimetika

Anpassungen bezüglich der Nierenfunktion der Patienten oder wegen sonstigen Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten waren nicht erforderlich.

Kodierung B - Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin

Den Empfehlungen im Algorithmus zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus folgend wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe bereits mit oralen Mono- und Zweifach-

Kombinationstherapien behandelt wurde, ohne jedoch eine ausreichende Kontrolle des Blutzuckers zu erreichen.

Im Prävalenzansatz besteht die Zielpopulation aus Patienten, die eine orale Dreifach-Kombinationstherapie erhalten. Weiterhin wurde die ergänzende Annahme getroffen, dass in Modul 3B ebenfalls Patienten zu berücksichtigen sind, die eine basal unterstützte orale Therapie (BOT) erhalten. Für die Bestimmung der Größe der Zielpopulation in Modul 3B wurden daher Patienten berücksichtigt, die folgende Therapien erhalten:

- Basal unterstützte orale Therapie (BOT) mit Metformin als OAD und Humaninsulin (basal)
- Orale Dreifach-Therapie mit Metformin plus einem Sulfonylharnstoff und einem weiteren OAD

Um der Beratung des G-BA bezüglich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen und um Doppelzählungen zu vermeiden wurden in Modul 3B als BOT-Zweifach-Kombinationstherapien nur Patienten berücksichtigt, die eine Kombination aus Humaninsulin und Metformin erhielten. Die ebenfalls mögliche BOT mit Humaninsulin und Sulfonylharnstoff wurde in Analogie zum Januvia-Dossier hierbei nicht berücksichtigt. Alle sonstigen möglichen BOTs wurden in Modul 3 C berücksichtigt.

Weiterhin wurde bei der Bestimmung der Zielpopulation in Modul 3B davon ausgegangen, dass alle Patienten in Übereinstimmung mit den jeweiligen Fachinformationen behandelt werden. Anpassungen bezüglich der Nierenfunktion der Patienten oder wegen sonstigen Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten waren daher nicht erforderlich

Kodierung C – zusätzlich zu Insulin

Die Zielpopulation in Modul 3C ist charakterisiert durch Patienten mit einem fortgeschrittenen Typ 2 Diabetes mellitus, die bereits eine Insulinbehandlung erhalten. Den Empfehlungen im Algorithmus zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus folgend wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe bereits mit einer oralen Kombinationstherapie behandelt wurde, jedoch ohne eine ausreichende Kontrolle des Blutzuckers zu erreichen. Auf der Grundlage dieser Definition wird im Prävalenzansatz die Zielpopulation grundsätzlich durch alle Patienten bestimmt, die eine Insulintherapie erhalten.

Unter Berücksichtigung des progredienten Charakters der Erkrankung wird in Modul 3C die ergänzende Annahme getroffen, dass für alle Patienten der Zielpopulation eine Intensivierung der bestehenden Therapie erforderlich ist, da die verabreichte Insulintherapie nicht ausreichend ist, um eine Absenkung des Blutzuckerspiegels in den angestrebten Normbereich zu erreichen. Gemäß Fachinformation ist die feste Kombination von Sitagliptin mit Metformin indiziert, wenn die Notwendigkeit einer Intensivierung der Therapie besteht, da Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Die Möglichkeit einer Intensivierung der Therapie ergibt sich entweder durch eine Steigerung der Insulindosis oder durch einen Regimewechsel.

Für die Bestimmung der Größe der Zielpopulation in Modul 3C wurden daher grundsätzlich Patienten berücksichtigt, die folgende Therapien in Kombination mit Metformin erhalten:

- Intensivierte Insulintherapie (ICT)
- Konventionelle Insulintherapie (CT) falls eine ICT nicht möglich bzw. nicht indiziert ist.
- Basal unterstützte orale Therapie (BOT) mit einem oder zwei oralen Antidiabetika.

Um der Beratung des G-BA bezüglich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen und um Doppelzählungen zu vermeiden, wurden bereits in anderen Modulen berücksichtigte Patientengruppen bei der Bestimmung der Zielpopulation in Modul 3C ausgeschlossen. Patienten, die eine BOT erhielten, bestehend aus Insulin und Sulfonylharnstoff sowie Insulin und Metformin, wurden in Analogie zum Januvia-Dossier in Modul 3C nicht berücksichtigt.

Analog zum Januvia-Dossier wurden weiterhin bei der Bestimmung der Zielpopulation in Modul 3C keine Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min) und einer konventionellen Insulintherapie (CT) berücksichtigt.

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)

Kodierung A – Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

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

Im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen verfügt Sitagliptin über ein sehr geringes Risiko für hypoglykämische Ereignisse, wie unsere HbA1c-adjustierten Analysen zeigen (Krobot et al., 2012). Durch das sehr geringe Risiko für hypoglykämische Ereignisse sind bei Verordnung von Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie keine Messungen des Blut- und Harnzuckers erforderlich. Eine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in prä-adipösen bis adipösen Populationen bleibt aus. Kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle sind in unseren Studien über zwei Jahre im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen seltener.

Mit diesen Eigenschaften entsprechen Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie umfänglich den Anforderungen an eine wirksame und sichere Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus nach deutschen und internationalen Behandlungsleitlinien.

1. Vermeidung von Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien (in Kombination mit Metformin)

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

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

Genau dieses findet sich nach Abbildung 1-1: Unter Metformin plus Sulfonylharnstoff eine höhere Inzidenz an bestätigten Hypoglykämien bei älteren (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten. Im Gegensatz dazu unter Metformin plus Sitagliptin selbst am HbA1c-Zielwert in beiden Altersgruppen ein verschwindend geringes Hypoglykämierisiko.

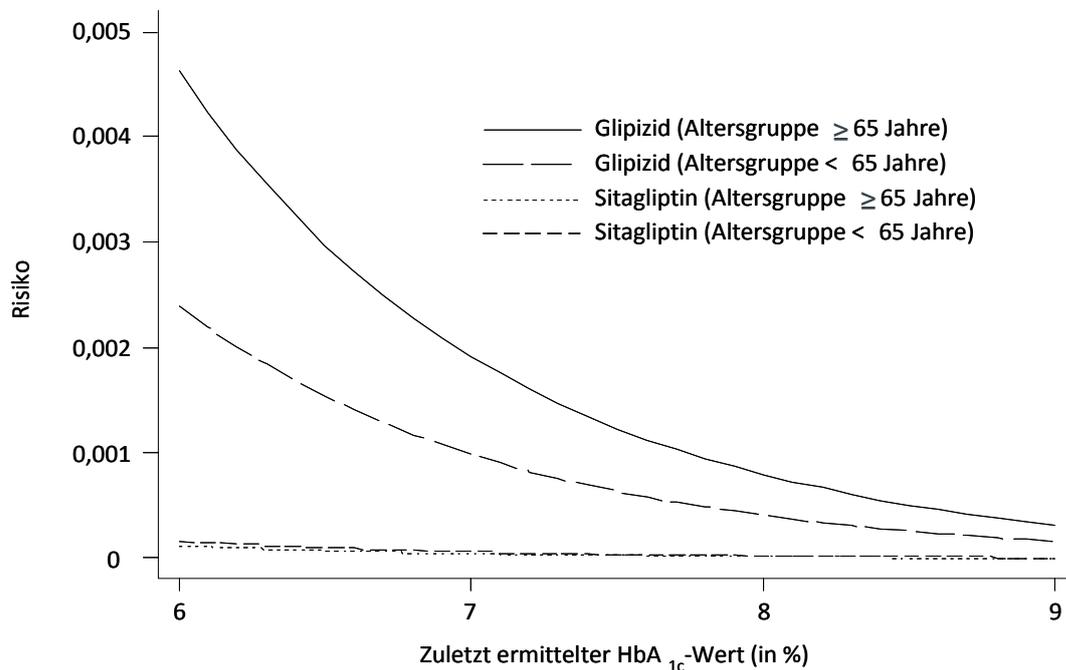


Abbildung 1-1: Risiko für das Auftreten von Hypoglykämie (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤ 70 mg/dl) – in Abhängigkeit vom zuletzt gemessenen HbA_{1c} Wert, Behandlung bzw. Alter – in der Zulassungsstudie P024 (Reproduziert aus Krobot et al., 2012)

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

Alleine im Zeitraum 2011-2015 käme es insgesamt zu:

- 114 tödlichen Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien,
- 7.457 stationären Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien,
- 169.931 schwere Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien, sowie
- 3.774.896 symptomatische Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl.

Tabelle 1-13: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien: Kodierung B – Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin.

Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Ereignisse pro 1000 Personjahre	Sitagliptin-Anwender (n=215.943)		Gesamte Zielpopulation (n=687.898)	
		2011	2011-2015	2011	2011-2015
Symptomatische Hypoglykämien mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l)					
Sulfonylharnstoff	1098	237.001	1.185.005	754.979	3.774.896
Sitagliptin	131	28.191	140.955	89.804	449.021
Verhinderte Ereignisse		208.810	1.044.049	665.175	3.325.875
Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen					
Sulfonylharnstoff	49	10.669	53.344	33.986	169.931
Sitagliptin	7	1.524	7.619	4.854	24.271
Verhinderte Ereignisse		9.145	45.725	29.132	145.660
Hypoglykämien mit Krankenhauseinweisungsfolge					
Sulfonylharnstoff	2,168	468	2.341	1.491	7.457
Sitagliptin	0,238	51	257	164	820
Verhinderte Ereignisse		417	2.083	1.327	6.636
Hypoglykämien mit Todesfolge					
Sulfonylharnstoff	0,033	7	36	23	114
Sitagliptin	0,004	1	4	3	13
Verhinderte Ereignisse		6	32	20	102
Inzidente schwere und nicht-schwere Hypoglykämien basieren auf den Inzidenzen im Sulfonylharnstoff- bzw. Sitagliptin-Arm der Studie P803.					
Inzidente stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien basieren auf den jeweils konservativsten, berichteten Inzidenzen:					
10 stationäre Hypoglykämien 2000-2002 (ICD10 E110, E130, E160-E162) in 4.613 Personenjahren (Glimepirid: 3 stationäre Fälle in 488.918 Personentagen (977.835 DDDs; 2,05 DDDs pro Tag); Glibenclamid: 7 stationäre Fälle in 1.206.627 Personentagen (1.170.428 DDDs; 0,97 DDDs pro Tag) (Glaeske et al., 2004, Grimmsmann et al., 2010).					
10 tödliche Hypoglykämien in 300.645 Personenjahren (Campbell, 1984).					
Für Sitagliptin werden stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien um die metaanalytisch belegte Reduktion schwerer Hypoglykämien reduziert (P024/P803, HR=0,11, 95% KI 0,03; 0,37, p<0,001; Herstellerdossier).					

Vermieden werden in der Metformin-Sitagliptin Jahreskohorte 2011 über fünf Jahre durch die Gabe von Metformin plus Sitagliptin statt Metformin plus Sulfonylharnstoff (Tabelle 1-17, grün):

- 32 tödliche Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien,
- 2.083 stationäre Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien,
- 45.725 schwere Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien, sowie
- 1.044.049 Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤70 mg/dl.

2. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoff alleine oder in Kombination mit Metformin

Für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ist relevant, dass ihr KHK-äquivalentes kardiovaskuläres Risiko mit der blutzuckersenkenden Intervention nicht weiter steigt.

Für Sulfonylharnstoffe besteht allerdings gegenteilige Evidenz im Vergleich zu Placebo:

- Über zehn Sulfonylharnstoffe zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus wurden in den letzten 56 Jahren zugelassen.
- Nur eine einzige kardiovaskuläre Endpunktstudie (UGDP, University Group Diabetes Program). Das Flussdiagramm der systematischen Recherche findet sich in Modul 4B; die Suchstrategie in Modul 5.
- In dieser einzigen kardiovaskulären Endpunktstudie findet sich ein Schaden für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo.
- Nur 409 UGDP-Patienten reichten aus, um eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo nachzuweisen (10 vs. 0 Ereignisse, Peto-OR=7.8, 95%-KI 2.2-27.2, p=0.001, number-needed-to-harm (NNH)=21 über 5-8 Jahre).
- Das Schadenssignal aus der UGDP-Studie für Tolbutamid vs. Placebo wurden nie konfirmatorisch widerlegt.
- Für alle anderen Sulfonylharnstoffe einschließlich Glimepirid und Glibenclamid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Placebo; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden im Vergleich zu Placebo.
- Daher trägt jede Sulfonylharnstoff-Fachinformationen in der Vereinigten Staaten zu Beginn des Abschnittes "Warnings" einen fettgedruckten Warnhinweis der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Auszug für Glimepirid mit Unterstreichung durch uns):

Special Warning on Increased Risk of Cardiovascular Mortality

"The administration of oral hypoglycemic drugs has been reported to be associated with increased cardiovascular mortality as compared to treatment with diet alone or diet plus insulin. This warning is based on the study conducted by the University Group Diabetes Program (UGDP), a long-term, prospective clinical trial designed to evaluate the effectiveness of glucose-lowering drugs in preventing or delaying vascular complications in patients with non-insulin-dependent diabetes. The study involved 823 patients who were randomly assigned to one of four treatment groups (Diabetes, 19 supp. 2: 747-830, 1970). UGDP reported that patients treated for 5 to 8 years with diet plus a fixed dose of tolbutamide (1.5 grams per day) had a rate of

cardiovascular mortality approximately 2 1/2 times that of patients treated with diet alone. A significant increase in total mortality was not observed, but the use of tolbutamide was discontinued based on the increase in cardiovascular mortality, thus limiting the opportunity for the study to show an increase in overall mortality. Despite controversy regarding the interpretation of these results, the findings of the UGDP study provide an adequate basis for this warning. The patient should be informed of the potential risks and advantages of AMARYL (glimepiride tablets) and of alternative modes of therapy. Although only one drug in the sulfonylurea class (tolbutamide) was included in this study, it is prudent from a safety standpoint to consider that this warning may also apply to other oral hypoglycemic drugs in this class, in view of their close similarities in mode of action and chemical structure".

Für die Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Sulfonylharnstoff alleine besteht ebenfalls gegenteilige Evidenz:

- Es findet sich eine Studie (UKPDS34) (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998).
- In dieser Studie findet sich ein Schaden für Metformin plus Glibenclamid („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Glibenclamid alleine.
- Nur 517 Patienten reichten in der UKPDS34-Studie aus, um für Metformin plus Sulfonylharnstoff („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Sulfonylharnstoff alleine einen Anstieg der Gesamtsterblichkeit (17,5% vs. 11,5%, RR=1,60, p(log-rank)=0,041, number-needed to-harm (NNH)=17 über 6-7 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 6-7 Jahre) nachzuweisen.
- Die Schadenssignale aus der UKPS34-Studie für Metformin plus Glibenclamid („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Glibenclamid alleine wurden nie konfirmatorisch widerlegt.
- Für alle anderen Sulfonylharnstoff-Metformin-Kombinationen einschließlich Metformin-Glimepirid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Metformin alleine bzw. Sulfonylharnstoff alleine; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden der Kombination Metformin plus Sulfonylharnstoff.
- Daher folgern die DDG-Leitlinien (Unterstreichung durch uns):

"Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie eines Sulfonylharnstoffs mit Metformin ist unklar".

"Bezüglich der Kombinationstherapie Metformin/Glibenclamid kann nach der aktuellen Datenlage nicht ausgeschlossen werden, dass diese Kombination das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Deshalb sollte diese Kombination nur dann

verabreicht werden, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können und wenn der Patient eingehend über das mögliche Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde.

Ob eine derartige mögliche Risikoerhöhung auch für andere Sulfonylharnstoff bzw. Sulfonylharnstoff-Analoga / Metformin-Kombinationstherapien befürchtet werden muss, ist in Ermangelung entsprechender Daten unklar. In dieser Situation halten die Autoren eine Umstellung aller mit diesen Kombinationen behandelten Diabetiker für nicht angezeigt, schlagen jedoch eine strengere Indikationsstellung, insbesondere bei Neueinstellungen und bei Patienten mit KHK, vor".

Ein entsprechender Hinweis findet sich auch in der kürzlich publizierten Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) zur Therapie des Typ-2-Diabetes – Kurzfassung (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2013).

Kodierung B - Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin

Die Zielpopulation in Modul 3 B ist charakterisiert durch Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend senken. Therapeutisch ergeben sich für die erforderliche Intensivierung der Therapie verschiedene Möglichkeiten: ein Wechsel des Therapieregimes auf eine basal unterstützte Insulintherapie oder der Wechsel auf eine orale Dreifach-Kombinationstherapie. Gemäß Fachinformation kann Sitagliptin mit Metformin und Sulfonylharnstoff kombiniert werden und ermöglicht dem behandelnden Arzt eine leitliniengerechte Therapie ohne eine frühzeitige Umstellung auf Insulin. Letztere ist bekanntermaßen mit subkutanen Injektionen und der Erfordernis einer regelmäßigen Kontrolle der Blut- und Harnzuckerwerte verbunden, die von den Patienten als belastend empfunden werden können.

Kodierung C – Zusätzlich zu Insulin

Die Zielpopulation in Modul 3C ist charakterisiert durch Patienten mit einem fortgeschrittenen Typ 2 Diabetes mellitus, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Vor dem Hintergrund einer optimalen Behandlung zur Vermeidung von Langzeitkomplikationen in Form von mikro- und makrovaskulären Veränderungen ergeben sich drei Möglichkeiten: ein Wechsel des Therapieregimes (z.B. Wechsel zu ICT oder CT), eine Insulindosissteigerung oder die zusätzliche Gabe eines oralen Antidiabetikums zu einer bestehenden Insulintherapie.

Ein Wechsel des Insulinregimes wäre mit einer Umstellung der gesamten Therapie und mit regelmäßigen noch häufiger benötigten subkutanen Injektionen sowie Blut- und

Harnzuckerkontrollen verbunden. Bei jüngeren und auch bei älteren Patienten würde ein Regimewechsel damit eine Belastung und eine Einschränkung im Alltag darstellen, das Risiko einer Gewichtszunahme der bereits häufig adipösen Patienten erhöhen, sowie die Gefahr von Hypoglykämien verstärken.

Die letzten zwei genannten Punkte treffen auch auf eine Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Dosissteigerung zu, wie dies unser Dossier basierend auf der herstellerunabhängigen Studie von Hong et al. zeigt. In dieser Studie hatten die Patienten im Sitagliptin-Arm verglichen mit Patienten im Insulindosissteigerungsarm eine signifikant bessere Verträglichkeit in Bezug auf Hypoglykämien bei signifikant besserer Blutzuckerkontrolle. Zusätzlich kommt eine Dosissteigerung des Basalinsulins nur bei Patienten ohne postprandiale Blutzuckerspitzen in Betracht. Liegen letztere vor, ist ein Regimewechsel oder die Gabe eines oralen Antidiabetikums mit glukoseabhängigen Wirkungsentfaltung (z.B. Sitagliptin) indiziert

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-14 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Als feste Kombinationstherapie mit Metformin	687.897
B	Als feste Kombinationstherapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff	323.681
C	Als feste Kombinationstherapie mit Metformin plus Humaninsulin	653.834

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-15 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Als feste Kombinationstherapie mit Metformin	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden	erheblich	687.897
B	Als feste Kombinationstherapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	kein Zusatznutzen	323.681
C	Als feste Kombinationstherapie mit Metformin plus Humaninsulin	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	beträchtlich	653.834
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tsd. Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Als feste Kombinationstherapie mit Metformin	€ 640,35	€ 440.491
B	Als feste Kombinationstherapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff ¹	€ 829,18 - € 955,55	€ 268.391 - € 309.295
C	Als feste Kombinationstherapie mit Metformin plus Humaninsulin ²	€ 1.189,53 - € 1.309,53	€ 777.756 - € 856.217

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
¹ Glimepirid und Glibenclamid als SU berücksichtigt. Angaben berücksichtigen die resultierende Spanne zwischen den geringsten und höchsten Jahrestherapiekosten
² Darstellung der Jahrestherapiekosten pro Patient und GKV gesamt für den niedrigsten und höchsten Wert, resultierend aus den Berücksichtigung oder Nicht-Berücksichtigung von Metformin
 Anzahl berücksichtigte Patienten: A 687.897; B 323.681; C 653.834

Geben Sie in Tabelle 1-17 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-16.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tsd. Euro
€ 1.486.638 - € 1.606.003

Geben Sie in Tabelle 1-18 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tsd. Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Als feste Kombinationstherapie mit Metformin	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden	€ 640,35	€ 440.491
C	Als feste Kombinationstherapie mit Metformin plus Humaninsulin	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	€ 1.189,53 - € 1.309,53	€ 777.756 - € 856.217

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
¹ Darstellung der Jahrestherapiekosten pro Patient und GKV gesamt für den niedrigsten und höchsten Wert, resultierend aus den Berücksichtigung oder Nicht-Berücksichtigung von Metformin
 Berücksichtige Patienten: A 687.897; B 323.681; C 653.834

Geben Sie in Tabelle 1-19 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-18.

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tsd. Euro
€ 1.218.247 - € 1.296.708

Geben Sie in Tabelle 1-20 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-20: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tsd. Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Sitagliptin + Metformin	Metformin + Glimepirid	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden	€ 256,39 - € 443,69	€ 176.367 - € 305.212
		Metformin + Glibenclamid		€ 252,74 - € 367,48	€ 173.861 - € 252.791
B	Add-on zu Metformin und Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Metformin	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	€ 956,83 - € 1.150,41	€ 312.621 - € 372.365
C	Add-on zu Insulin	Humaninsulin + Metformin	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	€ 1.301,98 - € 1.486,56	€ 851.282 - € 971.964
		CT		€ 1011,34 - € 1550,90	€ 886.531 - € 1.014.028
		ICT		€ 2.463,30 - € 3.305,40	€ 1.610.587 - € 2.161.186
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Berücksichtige Patienten: A 687.897; B 323.681; C 653.834					

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)

1.8.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation der Behandler

Aus der Fachinformation für Sitagliptin/Metformin (Janumet®) ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Fachpersonals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer.

Notwendigkeit von Überwachungsmaßnahmen

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen sind nicht erforderlich, die behandelnden Personen oder Einrichtungen müssen nicht für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein.

Interaktionen mit Lebensmitteln

Interaktionen mit Lebensmitteln müssen nicht beachtet werden und werden in der Fachinformation nicht beschrieben. Allerdings besteht aufgrund des Metforminbestandteils von Janumet® ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation (insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung). Alkoholgenuss und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu vermeiden.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis der blutzuckersenkenden Therapie mit Janumet® sollte individuell auf Basis des bisherigen Therapieregimes des Patienten, je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit festgelegt werden, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 100 mg Sitagliptin zu überschreiten.

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

Die übliche Anfangsdosis von Janumet® sollte sich bei Patienten, deren Blutzucker mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist, aus Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) sowie der bisherigen Metformindosierung ergeben.

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

Bei den Patienten, die bereits eine Kombination der jeweiligen einzelnen Wirkstoffe Sitagliptin und Metformin erhalten haben, sollte die Umstellung auf Janumet[®] initial mit den bisher eingenommenen Dosierungen von Sitagliptin und Metformin erfolgen.

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

Die Dosierung von Janumet[®] sollte Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht, enthalten. Falls Janumet[®] in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegeben wird, kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffes erforderlich sein, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die Dosierung von Janumet[®] sollte Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht, enthalten.

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

Die Dosierung von Janumet[®] sollte Sitagliptin in einer Dosis von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) enthalten und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen entspricht. Wenn Janumet[®] in Kombination mit Insulin angewendet wird, kann eine niedrigere Insulindosis erforderlich sein, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Um die verschiedenen Dosen von Metformin zu erreichen, ist Janumet[®] in Stärken mit 50 mg Sitagliptin und jeweils 850 mg Metforminhydrochlorid oder 1.000 mg Metforminhydrochlorid erhältlich.

Alle Patienten sollten ihre Diät mit einer ausreichenden Kohlenhydratzufuhr während des Tages fortführen. Übergewichtige Patienten sollten ihre kalorienreduzierte Diät beibehalten.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Janumet[®] sollte nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Janumet[®] sollte nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Ältere Menschen

Da Metformin und Sitagliptin renal eliminiert werden, sollte Janumet[®] mit zunehmendem Alter der Patienten mit vermehrter Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist angezeigt, um eine mit Metformin assoziierte Laktatazidose zu verhindern, insbesondere bei älteren Menschen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Für Patienten über 75

Jahre sind nur begrenzte Daten zur Sicherheit von Sitagliptin verfügbar und daher ist es mit Vorsicht einzusetzen.

Kinder und Jugendliche

Janumet[®] wird aufgrund fehlender Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population nicht für Kinder unter 18 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

Janumet[®] sollte zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die mit Metformin assoziierten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die gemeinsame Anwendung mehrfacher Dosen von Sitagliptin (50 mg zweimal täglich) und Metformin (1.000 mg zweimal täglich) führte bei Typ-2-Diabetikern nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Sitagliptin oder Metformin.

Mit Janumet[®] wurden keine pharmakokinetischen Interaktionsstudien durchgeführt; allerdings liegen solche Studien für die einzelnen Wirkstoffe von Janumet[®], Sitagliptin und Metformin, vor.

Aufgrund des Metforminbestandteils von Janumet[®] besteht ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation (insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung) (siehe Abschnitt 4.4). Alkoholgenuss und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu vermeiden.

Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, die vorwiegend renal durch tubuläre Sekretion eliminiert werden (z. B. Cimetidin) können mit Metformin durch Konkurrenz bezüglich gemeinsamer renaler tubulärer Transportsysteme interagieren. Eine Studie mit sieben gesunden Probanden zeigte, dass 400 mg Cimetidin zweimal täglich gegeben die systemische Exposition von Metformin (AUC) um 50 % und die C_{max} um 81 % erhöhten. Daher sollten eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers, eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereichs und Veränderungen der diabetischen Behandlung in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, die über renale tubuläre Sekretion eliminiert werden, gegeben werden.

Die intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu Niereninsuffizienz mit folgender Metforminakkumulation und einem Risiko einer Laktatazidose führen. Daher sollte die Behandlung mit Janumet[®] vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen und erst 48 Stunden danach sowie nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Glukokortikoide (systemisch und topisch gegeben), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert sein und

sein Blutzucker sollte häufiger kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden. ACE-Hemmer können den Blutzuckerspiegel senken. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten legen nahe, dass das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel gering ist.

Ciclosporin: Eine Studie untersuchte die Wirkung von Ciclosporin, einem starken P-Glykoprotein-Inhibitor, auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin. Die gemeinsame Anwendung einer oralen Einzeldosis von 100 mg Sitagliptin und einer oralen Einzeldosis von 600 mg Ciclosporin vergrößerte die AUC von Sitagliptin um ca. 29 % und seine C_{max} um ca. 68 %. Diesen Veränderungen der Pharmakokinetik von Sitagliptin wurde keine klinische Relevanz beigemessen. Die renale Clearance von Sitagliptin wurde nicht in relevantem Ausmaß beeinflusst. Daher sollten mit anderen P-Glykoprotein-Inhibitoren keine relevanten Wechselwirkungen zu erwarten sein.

In-vitro-Studien wiesen darauf hin, dass primär CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, das für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortliche Enzym ist. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion spielt die Metabolisierung, einschließlich der über CYP3A4, nur eine geringe Rolle für die Clearance von Sitagliptin. Die Metabolisierung könnte jedoch bei schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz 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 oder terminaler Niereninsuffizienz verändern. Der Einfluss potenter CYP3A4-Inhibitoren bei Niereninsuffizienz wurde noch nicht in einer klinischen Studie untersucht.

In-vitro-Studien zum Transport zeigten, dass Sitagliptin ein Substrat für P-Glykoprotein und den organischen Anionentransporter 3 (OAT-3) ist. Der OAT-3-vermittelte Transport von Sitagliptin wurde *in vitro* durch Probenecid gehemmt; das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen wird jedoch als gering eingeschätzt. Die gleichzeitige Anwendung mit OAT-3-Inhibitoren wurde noch nicht *in vivo* untersucht.

Wirkung von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

In-vitro-Daten legen nahe, dass Sitagliptin CYP450-Isoenzyme weder hemmt noch induziert. Sitagliptin hatte in klinischen Studien keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Simvastatin, Rosiglitazon, Warfarin oder oralen Kontrazeptiva, was *in vivo* zeigt, dass Sitagliptin eine geringe Neigung zu Wechselwirkungen mit Substraten von CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 und organischen Kationentransportern (organic cationic transporter, OCT) hat.

Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin und könnte P-Glykoprotein *in vivo* leicht hemmen.

Digoxin: Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin. Nach der Gabe von 0,25 mg Digoxin mit 100 mg Sitagliptin pro Tag über 10 Tage vergrößerte sich die Plasma-AUC von Digoxin um durchschnittlich 11 %, die Plasma-C_{max} stieg um durchschnittlich 18 %. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Risikopatienten für eine Digoxin-Toxizität sollten jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Sitagliptin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen von Sitagliptin gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die begrenzten Daten, die vorliegen, lassen vermuten, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen nicht mit einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen assoziiert ist. Tierexperimentelle Studien mit Metformin zeigten keine schädlichen Effekte auf Schwangerschaft, embryonale oder fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe auch Abschnitt 5.3).

Janumet[®] sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Patientin einen Kinderwunsch hat oder schwanger wird, sollte die Behandlung mit Janumet[®] unterbrochen werden und so schnell wie möglich auf eine Therapie mit Insulin umgestellt werden.

Stillzeit

Es wurden keine Studien zu säugenden Tieren mit der Kombination der Wirkstoffe von Janumet[®] durchgeführt. In tierexperimentellen Studien, die zu den einzelnen Wirkstoffen durchgeführt wurden, wurde jedoch gezeigt, dass sowohl Sitagliptin als auch Metformin in die Milch säugender Ratten übergehen. Metformin geht in kleinen Mengen in die menschliche Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Sitagliptin in die menschliche Muttermilch übergeht. Daher darf Janumet[®] während der Stillzeit nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Daten aus tierexperimentellen Studien legen keine schädlichen Auswirkungen einer Behandlung mit Sitagliptin auf die männliche und weibliche Fertilität nahe. Vergleichbare Daten beim Menschen liegen nicht vor.

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

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

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

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

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

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.

Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten sind in Tabelle 3-21 beschrieben.

Tabelle 1-21: Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen)
Identifizierte Risiken		
Laktatazidose	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Labeling EU SPC Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Laktatazidose Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen,
Überempfindlichkeit einschließl. anaphylaktischer Reaktionen, Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, kutane Vaskulitis, exfoliative Hauterkrankungen und Stevens-Johnson Syndrom	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Hypoglykämie mit Sulfonylharnstoff als Begleitmedikation	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Abschnitt 4.2 Dosierung Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Hypoglykämie mit Insulin als Begleitmedikation	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Abschnitt 4.2 Dosierung Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Osteoarthritis, Schmerzen in den Extremitäten und verwandte Begriffe (z.B. Arthralgie, Myalgie, Myopathie)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, abdominale Schmerzen, Blähungen, abdominale Schmerzen im Oberbauch und	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

verwandte Begriffe (Dyspepsie, Gastritis)		
Potentielle Risiken		
Infektionen: Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und verwandte Begriffe (Bronchitis, akute Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis und Rhinitis)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Neurotoxizität: Tremor, Ataxie und Störungen des Gleichgewichts	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	
Suizidale Gedanken, Suizid und Depression	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	
Hautreaktionen: Pruritus und Kontaktdermatitis	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	
Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	
Pankreatitis	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Überwachung von Pankreatitis-Fällen in Studie P082 (laufend)	Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Nierenfunktionsstörung einschl. akutes Nierenversagen (gelegentlich mit Dialyse)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Fehlende Informationen		
Patienten < 18 Jahre	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und klinische Studien mit Kindern und Jugendlichen geplant –P170, P289	Abschnitt 4.2 Dosierung
Exposition während Schwangerschaft und Stillzeit	Gesteigerte Pharmakovigilanz Schwangerschaftsregister	Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Nebenwirkungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei Patienten unter Sitagliptin/Metformin FDC oder unter einer Kombination von Sitagliptin/Metformin FDC mit einem PPAR γ Agonisten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Überwachung von kardiovaskulären Ereignissen in P082 (laufend)	
Theoretisch kanzerogenes Potenzial	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Überwachung von malignen Erkrankungen in P082 (laufend)	
Quelle: Sitagliptin/Metformin FDC Phosphate Tablet Risk Management Plan Version Number 4.1		

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

Es gibt keine abweichenden Anforderungen für Patienten für die ein Zusatznutzen beansprucht wird.

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.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

1.8.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 1.8

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für den Abschnitt 1.8 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation von Sitagliptin entnommen. Weiterhin wurde der Risk Management Plan der Zulassungsunterlagen als Informationsquelle verwendet.

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.