

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbe- wertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nut- zen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	25. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Sitagliptin, Nr. 444, A16-44, Version 1.0, Stand: 30. September 2016
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer, www.akdae.de

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Diabetes mellitus Typ 2 nimmt weltweit zu. In den letzten drei Dekaden hat sich die Prävalenz mehr als verdoppelt, mit geschätzten 347 Millionen erkrankten Erwachsenen (1). In Deutschland haben nach den Daten des Robert Koch-Instituts aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) 7,2 % der erwachsenen Menschen einen Typ-2-Diabetes (2). Zu dessen Therapie existiert eine aktuelle Nationale Versorgungsleitlinie (3).</p> <p>Sitagliptin ist ein Dipeptidylpeptidase-4(DPP-4)-Inhibitor. Durch eine Erhöhung des Spiegels der Inkretinhormone Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) und Glucose-dependent-insulinotropic Polypeptid (GIP) führt es eine Steigerung der Insulinsynthese sowie eine Senkung der Glucagonkonzentration herbei. Dadurch werden die Nüchtern- und postprandialen Glukosekonzentrationen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes gesenkt (4).</p> <p>Sitagliptin ist zugelassen als:</p> <ul style="list-style-type: none">• Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist;• orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, einem Sulfonylharnstoff oder mit einem Peroxisomal-proliferator-activated-receptor-gamma(PPARγ)-Agonisten;• orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, einem PPARγ-Agonisten und Metformin oder auch zusätzlich zu Insulin mit oder ohne Metformin (4).	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA hatte das IQWiG bereits 2013 erstmals mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Sitagliptin gemäß § 35a SGB V beauftragt. In der Monotherapie, wenn Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren und eine Anwendung von Metformin aufgrund von Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird, wurde im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Auch in der Zweifachkombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken, bestand ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Für die übrigen Indikationen stellte der G-BA im Vergleich zur ZVT keinen Zusatznutzen fest (5). Dieser Beschluss wurde zunächst bis zum 01.10.2015 und im Verlauf noch einmal bis zum 01.07.2016 befristet. Die Befristung wurde mit fehlenden gesicherten Daten zur kardiovaskulären Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil begründet.</p> <p>Die AkdÄ hatte in ihrer Stellungnahme in keiner der zugelassenen Indikationen einen Zusatznutzen für Sitagliptin gesehen (6).</p>	
<p>Nach Ablauf der Befristung erfolgt 2016 das Verfahren der Nutzenbewertung für den Wirkstoff Sitagliptin erneut.</p> <p>Die Stellungnahme der AkdÄ bezieht sich auf ausgewählte, durch das Verfahren vorgegebene Fragestellungen des G-BA, die auch Gegenstand der aktuellen IQWiG-Dossierbewertung zu Sitagliptin (A16-44) sind.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, S. 15–16	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens von Sitagliptin bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 erfolgte in den folgenden zugelassenen Indikationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monotherapie mit Sitagliptin bei Patienten, für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist; • Sitagliptin in Kombination mit Metformin bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkt; • Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist; • Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin bei Patienten, bei denen eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senkt; 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
IQWiG Dossierbewertung, S. 16	<ul style="list-style-type: none"> Sitagliptin zusätzlich zu Insulin (mit oder ohne Metformin) bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt. <p>Folgende Fragestellungen wurden hinsichtlich des Zusatznutzens und der vom G-BA festgelegten (und vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) ausgewählten) ZVT betrachtet:</p> <table border="1" data-bbox="353 798 1189 1289"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Monotherapie mit Sitagliptin</td> <td>Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Sitagliptin + Metformin</td> <td>Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Sitagliptin + Sulfonylharnstoff</td> <td>Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff</td> <td>Humaninsulin + Metformin*</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>Sitagliptin + Insulin (mit/ohne Metformin)</td> <td>Humaninsulin + Metformin*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	A	Monotherapie mit Sitagliptin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	B	Sitagliptin + Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin	C	Sitagliptin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	D	Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Metformin*	E	Sitagliptin + Insulin (mit/ohne Metformin)	Humaninsulin + Metformin*	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA																		
A	Monotherapie mit Sitagliptin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)																		
B	Sitagliptin + Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin																		
C	Sitagliptin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)																		
D	Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin + Metformin*																		
E	Sitagliptin + Insulin (mit/ohne Metformin)	Humaninsulin + Metformin*																		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p>Gemäß des Auftrags des G-BA bewertete das IQWiG zusätzlich direkt vergleichende Studien von Sitagliptin gegenüber Glipizid (Fragestellung A2) sowie Sitagliptin + Metformin gegenüber Glipizid + Metformin (Fragestellung B2). Daraus ergab sich folgende Konstellation für die Fragestellungen A und B:</p> <table border="1" data-bbox="353 746 1189 1058"> <thead> <tr> <th data-bbox="353 746 472 820">Fragestellung</th> <th data-bbox="472 746 842 820">Indikation</th> <th data-bbox="842 746 1189 820">Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="353 820 472 893">A1</td> <td data-bbox="472 820 842 893">Monotherapie mit Sitagliptin</td> <td data-bbox="842 820 1189 893">Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 893 472 938">A2</td> <td data-bbox="472 893 842 938">Monotherapie mit Sitagliptin</td> <td data-bbox="842 893 1189 938">Glipizid</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 938 472 1011">B1</td> <td data-bbox="472 938 842 1011">Sitagliptin+ Metformin</td> <td data-bbox="842 938 1189 1011">Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 1011 472 1058">B2</td> <td data-bbox="472 1011 842 1058">Sitagliptin + Metformin</td> <td data-bbox="842 1011 1189 1058">Glipizid + Metformin</td> </tr> </tbody> </table>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA	A1	Monotherapie mit Sitagliptin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	A2	Monotherapie mit Sitagliptin	Glipizid	B1	Sitagliptin+ Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin	B2	Sitagliptin + Metformin	Glipizid + Metformin	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA															
A1	Monotherapie mit Sitagliptin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)															
A2	Monotherapie mit Sitagliptin	Glipizid															
B1	Sitagliptin+ Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin															
B2	Sitagliptin + Metformin	Glipizid + Metformin															
	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Hinsichtlich der ZVT verweist die AkdÄ auf ihre Stellungnahme zur Erstbewertung von Sitagliptin (6) sowie auf ihre Stellungnahme zur Bewertung von Linagliptin (7).</p>																

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 18–19</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 47 ff.</p>	<p><u>Ad A: Monotherapie mit Sitagliptin</u></p> <p><u>Ad A1): Monotherapie mit Sitagliptin vs. Glimepirid</u></p> <p>Eingeschlossene Studien</p> <p>Der pU legt die Daten einer randomisierten, aktiv kontrollierten Studie zum Vergleich von Sitagliptin mit Glimepirid mit einer 30-wöchigen Behandlungsdauer bei älteren Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vor (P251, (8)).</p> <p>Weder die Kontraindikation für noch eine Unverträglichkeit von Metformin war ein Einschlusskriterium. Es nahmen Patienten mit einer GFR ≥ 35 ml/min teil. Wie viele Patienten eine GFR ≥ 45 ml/min aufwiesen, ist nicht bekannt (35 wiesen eine GFR von 35–50 ml/min auf); ebenso ist nicht bekannt, wie viele eine Kontraindikation für oder Unverträglichkeit von Metformin aufwiesen.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu, dass die Studie nicht geeignet ist, um Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin in der Monotherapie zu treffen, weil davon auszugehen ist, dass die überwiegende Zahl der eingeschlossenen Patienten die Bedingungen der Zulassung von Sitagliptin – Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegen Metformin – nicht erfüllten.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, S. 19	<p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu, dass für Sitagliptin wegen fehlender relevanter Vergleichsstudien mit Glibenclamid keine Daten vorliegen, die einen Zusatznutzen belegen.</p> <p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu, dass der Zusatznutzen von Sitagliptin in der Monotherapie im Vergleich zur ZVT (Sulfonylharnstoff: Glibenclamid, Glimepirid) nicht belegt ist.</p>	
IQWiG Dossierbewertung, S. 20 ff. Dossier pU, Modul 4A, S. 67 ff.	<p><u>Ad A2): Monotherapie mit Sitagliptin vs. Glipizid</u></p> <p>Eingeschlossene Studien</p> <p>Der pU legt drei direkt vergleichende Studien gegenüber Glipizid vor, die bereits bei der Erstbewertung herangezogen wurden (P010 mit Extensionsphasen; P063 und P073). Das IQWiG stuft lediglich eine Teilpopulation der einen Studie (P063, (9)) als für die Bewertung relevant ein. Die AkdÄ weist auf die methodischen Mängel dieser Studie hin, die bereits in der Stellungnahme zur Erstbewertung beschrieben wurden (6).</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Auch wenn Glipizid als ZVT akzeptiert würde, ergibt sich aus Sicht der AkdÄ kein Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid aus den Ergebnissen der Studie P063.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Auswertungen des pU zur P063-Studie können schon allein aufgrund einer Änderung der Zulassung von Metformin nicht mehr als valide betrachtet und berücksichtigt werden. Die Zulassung von Sitagliptin in der Monotherapie beschränkt sich auf Patienten, für die eine Monotherapie mit Metformin entweder wegen einer Unverträglichkeit oder wegen einer Kontraindikation nicht in Frage kommt. In der ersten Nutzenbewertung wurde aus der Studie P063 die gesamte Teilpopulation der Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung herangezogen (5). Diese umfasste Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 ml/min und 50 ml/min. Für diese Patienten bestand zum Zeitpunkt der Erstbewertung eine Kontraindikation für die Einnahme von Metformin. Zwischenzeitlich erfolgte jedoch eine Aktualisierung der Fachinformation von Metformin, so dass Metformin erst bei einer Kreatinin-Clearance < 45 ml/min kontraindiziert ist (10). Dies führt zu einer Reduktion der Anzahl der Patienten, für die Sitagliptin in der Monotherapie indiziert ist. Dies betrifft ebenfalls die Größe der relevanten Teilpopulation der Studie P063.</p> <p>Wie bei der Erstbewertung wertet der pU die Subpopulation mit einer GFR von 30–50 ml/min aus. Wegen der Änderung der Zulassung von Metformin hätte jedoch die (kleinere) Subpopulation mit einer GFR von 30–45 ml/min ausgewertet werden müssen. In der Erstbewertung basierte die Gesamtaussage zum Zusatznut-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 20 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4A, S. 73, 156 ff.</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 21</p>	<p>zen für die Monotherapie („Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen“) ausschließlich auf der geringeren Zahl bestätigter symptomatischer Hypoglykämien: 4 von 149 vs. 13 von 154 Patienten (relatives Risiko [RR] 0,32; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,11–0,95; p = 0,03). Mit hoher Wahrscheinlichkeit war in der relevanten (kleineren) Subpopulation mit einer GFR von 30–45 ml/min die Rate der bestätigten symptomatischen Hypoglykämien kleiner als in der Population mit einer GFR von 30–50 ml/min. Der Einfluss auf den Gruppenunterschied zwischen Sitagliptin und Glipizid bzgl. bestätigter symptomatischer Hypoglykämien ist jedenfalls nicht sicher abschätzbar. Somit können die Daten für die Population mit einer GFR von 30–50 ml/min nicht auf die für die Bewertung relevante Subpopulation übertragen werden. Damit liegen verwertbare Studiendaten auch für die Fragestellung A2 nicht vor.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass diese Änderung der Teilpopulation das Ergebnis potenziell beeinflusst, da für den einzigen Endpunkt, bei dem die Erstbewertung ein statistisch signifikantes Ergebnis zeigte (symptomatische Hypoglykämien), dieses Ergebnis nur durch wenige Ereignisse bedingt und der Effekt nicht mehr als geringfügig war.</p> <p>Dies wurde vom pU zwar beschrieben, aber nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu, dass der Zusatznutzen von Sitagliptin in der Monotherapie im Vergleich zur ZVT (Glipizid) nicht belegt ist.</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 25 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4B, S. 56 ff.</p>	<p><u>Ad B: Sitagliptin + Metformin</u></p> <p><u>Ad B1): Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin</u></p> <p>Eingeschlossene Studien</p> <p>Der pU legt für den Vergleich Sitagliptin + Metformin mit Glibenclamid/Glimepirid + Metformin die Studien P803 und HARMONY 3 vor, die Sitagliptin + Metformin mit Glimepirid + Metformin vergleichen. Die Studie P803 wurde vom IQWiG bereits in der Erstbewertung berücksichtigt. Aufgrund der deutlich längeren Studiendauer zieht das IQWiG bei dieser Bewertung primär nur die HARMONY-3-Studie für die Ableitung des Zusatznutzens von Sitagliptin in Kombination mit Metformin gegenüber der ZVT heran. Die Studie P803 wird ergänzend zur Beurteilung der Aussagesicherheit auf Endpunktebene berücksichtigt.</p> <p>Die AkdÄ weist nochmals auf die methodischen Mängel der Studie P803 hin, die bereits in der Stellungnahme zur Erstbewertung (6) kritisiert wurde. Übergeordnetes Ziel war in dieser Studie eine Senkung des HbA_{1c} auf Werte ≤ 6,5 %. Für den Nutzen einer generellen normnahen Senkung des Blutzuckers findet sich aber</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>keine ausreichende Evidenz, sondern im Gegenteil ein erhebliches Schadenspotenzial (11). In der Studie P803 lag der HbA_{1c} zu Beginn der Studie mit im Mittel 7,5 % in einem Bereich, der nach den aktuellen Empfehlungen der NVL Diabetes (Senkung des HbA_{1c} unter 7 % nur mit Substanzen, die weder Hypoglykämien auslösen noch zu Pankreatitis führen) bei einem Großteil der Patienten den Einsatz eines Sulfonylharnstoffs nicht erlaubt hätte: In der P803-Studie hatten bereits beim Einschluss 22 % der Patienten einen HbA_{1c} von < 7,0 %. Der Einsatz von Sulfonylharnstoffen, der bekanntermaßen zu Hypoglykämien führen kann, bei HbA_{1c}-Werten von < 7,0 % wird in aktuellen Leitlinien nicht mehr empfohlen. So trat in der UKPDS 34 bereits bei einer Senkung des HbA_{1c} mit Hilfe von Sulfonylharnstoffen von 7,9 % auf 7,0 % eine deutliche Häufung schwerer Hypoglykämien auf (12). In der NVL Diabetes wird bei HbA_{1c}-Werten von < 7,5 % auch generell eine Therapieintensivierung, z. B. durch Einsatz eines DPP4-Hemmers nicht empfohlen.</p> <p>Die jetzt neu vorgelegte Studie HARMONY 3 war eine multizentrische, doppelblinde, placebo- und aktivkontrollierte Phase-III-Studie, in der erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem HbA_{1c}-Wert zwischen 7,0 % und 10,0 % eingeschlossen wurden, die seit mindestens drei Monaten eine Metformin-Therapie mit ≥ 1500 mg/Tag bekamen. Die Patienten wurden auf vier Therapiearme, stratifiziert nach ihrem HbA_{1c}-Wert (< 8,0 % vs. > 8,0 %), nach einem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte und</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 25 ff.</p> <p>Dossier pU, Modul 4B, S. 56 ff.</p>	<p>nach ihrem Alter (< 65 vs. > 65 Jahre), randomisiert: Sitagliptin + Metformin, Glimepirid + Metformin, Albiglutid + Metformin und Placebo + Metformin. Der Behandlungsphase von 156 Wochen schloss sich eine Nachbeobachtungsphase von 8 Wochen an. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der HbA_{1c}-Werte nach 104 Wochen, als sekundäre Endpunkte wurden die Änderung der Nüchternblutzuckerspiegel, des Körpergewichts, die Rate der Patienten, die prädefinierte HbA_{1c}-Zielwerte erreicht haben, die Rate der unerwünschten Ereignisse (UE) wie der Hypoglykämien, der Pankreatiden, der Schilddrüsentumore und der allergischen Reaktionen erhoben (13).</p> <p>Das IQWiG zieht für die Nutzenbewertung lediglich die Daten der Therapiearme Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin heran.</p> <p>Die AkdÄ stimmt diesem Vorgehen zu, weist aber darauf hin, dass die Studie HARMONY 3 nicht geeignet ist, um die vorliegende Fragestellung zu beantworten. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>In der Studie wurde eine fixe Dosierung von Sitagliptin mit forcierten Dosissteigerungen des Sulfonylharnstoffs zusammen mit strengen bis normnahen HbA_{1c}-Zielwerten verglichen (Titration ab Woche 4, ab Woche 12 mit dem Ziel HbA_{1c} < 7,5 %). Diese Therapiestrategie ist aus heutiger Sicht inadäquat und stellt eine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gefährdung der Patienten durch Hypoglykämien unter den Sulfonylharnstoffen dar, der kein bekannter oder zu erwartender Nutzen gegenübersteht. Dadurch können die Ergebnisse zur Hypoglykämierate in der Studie systematisch verzerrt sein und sind somit letztlich nicht ausreichend sicher bewertbar. Zudem konnte Glimepirid in der HARMONY-3-Studie nicht in einer adäquaten Dosierung eingesetzt werden, da eine optimierte Glimepirid-Therapie nicht möglich war, weil keine Dosierungen von 1, 3, 5 und 6 mg verfügbar waren, mit 2 mg/Tag begonnen werden musste und dann nur eine Steigerung auf 4 mg/Tag möglich war.</p> <p>Des Weiteren liegen keine Informationen darüber vor, für wie viele Patienten in der HARMONY-3-Studie eine Intensivierung der Therapie nach derzeitigen Leitlinienempfehlungen adäquat war: So konnten Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ab 7,0 % eingeschlossen werden, ohne dass der Publikation, der IQWiG-Dossierbewertung und dem Dossier zu entnehmen ist, wie viele Patienten einen HbA_{1c}-Wert von 7 % bis 7,5 % aufwiesen. Zumindest wiesen bereits vor Studienbeginn 53 % bzw. 48 % der Patienten (Sitagliptin + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin) Werte < 8,0 % auf. Auch ist nicht bekannt, da in den genannten Quellen nicht beschrieben, wie viele Patienten gravierende Begleiterkrankungen (bspw. kardiovaskuläre Erkrankungen) oder eine Häufung von Hypoglykämien in der Anamnese aufwiesen, und bei denen HbA_{1c}-Zielwerte adäquat gewesen wären, die noch oberhalb von 7,5 % liegen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbewertung, S. 32 ff.	<p>Endpunkte</p> <p>Das IQWiG schließt folgende Endpunkte in seine Bewertung ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität: Gesamtmortalität • Morbidität: kardiale Morbidität, zerebrale Morbidität, Gesundheitszustand • gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE), Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UE, symptomatische Hypoglykämien, schwere Hypoglykämien, Nierenfunktionsstörung, Pankreatitis <p><u>Nutzen</u></p> <p>In der HARMONY-3-Studie zeigten sich für die Gesamtpopulation folgende Ergebnisse für Unterschiede in den Endpunkten zwischen Sitagliptin + Metformin und Placebo + Metformin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität: 0,7 % vs. 2,0 %; Peto-Odds Ratio (POR) 0,37 (95 % CI 0,09–1,49); p = 0,212 • kardiale Morbidität: 1,7 % vs. 1,6 %; relatives Risiko (RR) 1,02 (95 % CI 0,30–3,48); p > 0,999 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • zerebrale Morbidität: 0,3 % vs. 0,7 %; POR 0,52 (95 % CI 0,05–5,03); p = 0,683 • gesundheitsbezogene Lebensqualität: nicht erhoben <p>Nach diesen Ergebnissen ergibt sich – ungeachtet der beschriebenen Einschränkungen – nach Ansicht der AkdÄ ohnehin keinen Anhalt für eine Reduktion der Mortalität oder der Morbidität unter Sitagliptin gegenüber Glimepirid (oder Glibenclamid) jeweils in Kombination mit Metformin.</p> <p><u>Schaden</u></p> <p>In der HARMONY-3-Studie zeigten sich für die Gesamtpopulation folgende Unterschiede in den Endpunkten zwischen Sitagliptin + Metformin und Glimepirid + Metformin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (inkl. Hypoglykämien): 83,1 % vs. 85,0 %; ohne Signifikanzangabe • SUE (inkl. Hypoglykämien): 10,6 % vs. 11,7 %; RR 0,90 (95 % CI 0,58–1,42); p = 0,712 • Therapieabbruch wegen UE (inkl. Hypoglykämien): 4,3 % vs. 5,5 %; RR 0,78 (95 % CI 0,38–1,57); p = 0,533 • symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl): 3,0 % vs. 21,5 %; RR 0,14 (95 % CI 0,07–0,27); p < 0,001 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4B, S. 104</p> <p>Dossier pU, Modul 4B, S. 20</p>	<ul style="list-style-type: none"> • symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker \leq 50 mg/dl): nicht erhoben • schwere Hypoglykämien: 0,3 % vs. 0,3 %; POR 1,02 (95 % CI 0,06–16,29); $p > 0,999$ • schwerwiegende Hypoglykämien: nicht erhoben • Nierenfunktionsstörung: 0,0 % vs. 0,3 %; POR 0,34 (95 % CI 0,01–8,28); $p = 0,515$ • Pankreatitis: keine Fälle <p>Wie erkennbar findet sich lediglich eine Abnahme symptomatischer Hypoglykämien (Blutzucker \leq 70 mg/dl) unter Sitagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin. Die klinische Relevanz von Hypoglykämien ab Blutzuckerwerten \leq 70 mg/dl scheint fraglich, zumal das Kriterium „symptomatisch“ nicht weiter definiert wird. Leider liegen Informationen darüber, wann die symptomatischen Hypoglykämien (Blutzucker \leq 70 mg/dl) im zeitlichen Verlauf auftraten, nicht vor. Dennoch hält es die AkdÄ für sehr wahrscheinlich, dass die geringere Rate dieser milden Hypoglykämien Folge der forcierten Titration von Glimepirid sind.</p> <p>Dies wird untermauert durch den Verlauf der HbA_{1c}-Werte. Zwar zeigten sich lediglich marginale Unterschiede für die Reduktion der HbA_{1c}-Werte gegenüber den Ausgangswerten nach 104 Wo-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 44</p> <p>Dossier pU, Modul 4B, S. 163 ff., 198</p>	<p>chen (−0,28 % unter Sitagliptin vs. −0,36 % unter Glimepirid, Median (MD) 0,08 [−0,10 bis 0,26], p = 0,381) und nach 156 Wochen (−0,68 % vs. −0,55 %, MD −0,13 [−0,37 bis 0,11], p = 0,287). Vor allem zu Studienbeginn war die Absenkung der HbA_{1c}-Werte in der Glimepiridgruppe jedoch stärker ausgeprägt: zwischen Woche 16 und 20 liegt der HbA_{1c}-Wert ca. 0,2 % niedriger als in der Sitagliptin-Gruppe (13). Nach Ansicht der AkdÄ ist dadurch ausreichend dokumentiert, dass die forcierte Titration des Sulfonylharnstoffs in der Studie dazu führte, dass der Blutzucker schneller abgesenkt wurde und die Patienten unter Glimepirid stärker durch Hypoglykämien gefährdet waren als unter Sitagliptin.</p> <p>Des Weiteren legt der pU ergänzend die Daten aus der TECOS-Studie (14) vor, gibt aber an, diese für die Ableitung des Zusatznutzens von Sitagliptin nicht zu berücksichtigen. Das IQWiG stuft diese Daten als ungeeignet ein und zieht sie nicht heran. Diesem Vorgehen stimmt die AkdÄ zu. Auf die TECOS-Studie wird später eingegangen.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Aus Sicht des IQWiG besteht in dieser Fragestellung ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, aber höchstens beträchtlichen Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glimepirid, der durch einen beträchtlich geringeren Schaden (symptomatische Hypoglykämien) begründet wird.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dieser Einschätzung stimmt die AkdÄ nicht zu. Aufgrund des nicht belegten Nutzens hinsichtlich Mortalität, kardiovaskulärer Endpunkte und mikroangiopathischer diabetischer Folgeschäden bleibt auf der Positivseite lediglich eine Verringerung der symptomatischen (Blutzucker ≤ 50 mg/dl und ≤ 70 mg/dl) und der schweren Hypoglykämien unter Sitagliptin in der Studie P803 sowie der symptomatischen Hypoglykämien (≤ 70 mg/dl) in der HARMONY-3-Studie. Wegen der aus heutiger Sicht inadäquaten Studienkonzeptionen und der in den Vergleichsarmen beider Studien verfolgten Therapiestrategien sind diese Ergebnisse aber nicht interpretierbar und für die Bewertung bei einer nach heutigem Kenntnisstand leitliniengerechten Versorgung der Diabetes-mellitus-Typ-2-Patienten aus Sicht der AkdÄ nicht verwertbar (3;15;16).</p> <p>Fazit</p> <p>Ein Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glimepirid in der Kombination mit Metformin liegt nach Ansicht der AkdÄ nicht vor.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung, S. 47	<p><u>Ad B2): Sitagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin</u></p> <p>Eingeschlossene Studien</p> <p>Der pU legt für diesen Vergleich einzig eine Neuauswertung der bereits bei der Erstbewertung vorgelegten Studie P024 bezüglich des Endpunkts Gesamtmortalität vor. In der P024-Studie erfolgte der Vergleich von Sitagliptin + Metformin mit Glipizid + Metformin</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4B, S. 56 ff.	<p>bei Patienten (≥ 18 und ≤ 78 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, die nicht adäquat mit Metformin in einer Dosis von ≥ 1500 mg/Tag eingestellt (HbA_{1c}-Wert $\geq 6,5$ % und $\leq 10,0$ %) werden konnten (17;18).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ bestehen bezüglich der Studie P024 wesentliche Kritikpunkte, auf die bereits in der Stellungnahme zur Erstbewertung hingewiesen wurde, die hier aber noch einmal kurz dargestellt werden sollen (6):</p> <p>Übergeordnetes Ziel war in dieser Studie eine Senkung der präprandialen und Nüchternblutzuckerwerte ≤ 110 mg/dl. Für den Nutzen einer solchen generellen normnahen Senkung der Blutglukose findet sich aber keine ausreichende Evidenz, sondern im Gegenteil ein erhebliches Schadenspotenzial (11).</p> <p>Auffallend ist, dass bei der Studie P024 der HbA_{1c} zu Beginn der Studie mit 7,7 % in einem Bereich lag, der nach den aktuellen Empfehlungen der NVL Typ-2-Diabetes für einen relevanten Anteil der Patienten eine Therapieintensivierung nicht notwendig gemacht und den Einsatz eines Sulfonylharnstoffs nicht erlaubt hätte. Zwei Drittel der Patienten hatten bereits beim Studieneinschluss einen HbA_{1c} von $< 8,0$ % und im Per-Protokoll-Kollektiv 35 % der Patienten einen HbA_{1c} von < 7 %. Eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen bei HbA_{1c}-Werten von $< 7,0$ % zu beginnen, wird nicht mehr empfohlen, und auch eine generelle Therapieintensivierung bei Patienten mit $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5$ % bzw. $\geq 7,0$ % ist nach</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>derzeitigem Stand nicht mehr adäquat und wird in Leitlinien nicht mehr empfohlen (3;15;16). Zudem erfolgte in der Studie eine Titrierung der Sulfonylharnstoff-Dosis anhand sehr niedriger Zielwerte für die präprandiale Blutglukose (< 110 mg/dl).</p> <p>Falls individuell eine normnahe Blutzucker-Einstellung indiziert ist, werden zur Absenkung der HbA_{1c}-Werte unter 7,0 % keine Antidiabetika mit erhöhtem Risiko für Hypoglykämien wie Sulfonylharnstoffe empfohlen bzw. es wird davor gewarnt. Ob und ggfs. welche Patienten in der Studie P024 individuell eine normnahe Blutzucker-Einstellung benötigen, ist der Publikation der Studie und anderen Unterlagen nicht zu entnehmen (und auch generell unzureichend definiert).</p> <p>Auch in dieser Studie wurde somit eine fixe Dosierung von Sitagliptin mit forcierten Dosissteigerungen des Sulfonylharnstoffs und strengen bis normnahen Zielwerten verglichen. Diese Therapiestrategie ist aus heutiger Sicht inadäquat und stellt eine Gefährdung der Patienten durch Hypoglykämien unter den Sulfonylharnstoffen dar, der kein bekannter oder zu erwartender Nutzen gegenübersteht. Dadurch können die Ergebnisse zur Hypoglykämierate in der P024-Studie systematisch verzerrt sein und sind somit letztlich nicht ausreichend sicher bewertbar.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 49</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 50</p> <p>Dossier pU, Modul 4B, S. 130 ff.</p>	<p>Endpunkte</p> <p><u>Nutzen</u></p> <p>Aus den vorgelegten Daten berücksichtigt das IQWiG lediglich den Endpunkt Gesamtmortalität. In der Neuauswertung der P024-Studie zeigten sich für die Gesamtpopulation auf Basis von einem Todesfall unter Sitagliptin + Metformin und sieben Todesfällen unter Glipizid + Metformin folgende Unterschiede für Sitagliptin + Metformin und Glipizid + Metformin:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität: 0,2 % vs. 1,2 %; RR 0,14 (95 % CI 0,02–1,15), p = 0,033 <p>In der ersten Dossierbewertung des IQWiG A13-02 wurde ein Todesfall mit acht Todesfällen verglichen. Grund war die Fehlbewertung eines Todesfalles unter Sitagliptin durch den pU (ein Suizid 41 Tage nach Studienende). Dieser Umstand wurde schon während der Anhörung zur ersten Bewertung und in den tragenden Gründen des G-BA zum Beschluss vom 01.10.2013 thematisiert und der Fehler vom pU eingeräumt.</p> <p>Da sich alle Todesfälle in der Subgruppe der Männer ereigneten, legt der pU eine Darstellung der Subgruppenanalyse zur Gesamtmortalität nach Geschlecht vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Männer: 0,3 % vs. 2,0 %; RR: 0,15 (95 % CI 0,02–1,23); p = 0,042 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 49</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 52</p> <p>Dosiser pU, Modul 4B, S. 163 ff., 198</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Frauen: 0 % vs. 0 % <p>Für die Bewertung der Todesfälle wäre nach Auffassung des IQWiG auch die Angabe der Länder, in denen sie auftraten, sinnvoll gewesen, da an der Studie 20 Länder mit kaum oder nicht vergleichbaren Gesundheitssystemen beteiligt waren.</p> <p>Das IQWiG leitet aus der Senkung der Gesamtmortalität bei Männern einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab, Ausmaß nicht quantifizierbar.</p> <p>Die AkdÄ hatte bereits in der Stellungnahme bei der Erstbewertung zu Sitagliptin (6) darauf hingewiesen, dass die Art der Todesfälle unter Glipizid zum Großteil keinen Kausalzusammenhang mit Glipizid erkennen lässt: plötzlicher Herztod (1 x), Infarkt (2 x), Krebstod (3 x), Sepsis (1 x). Selbst die Autoren stellen in ihrer Publikation fest: „None of the deaths was considered by the investigator as related to study drug.“ ((17), S. 569). Zur kardialen und zerebralen Morbidität, zum Gesundheitszustand und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (LQ) sowie zu den HbA_{1c}-Werten legt der pU keine Neuauswertungen vor. Auch das IQWiG verweist hier auf seine Bewertung aus 2013 A13-02. Des Weiteren legt der pU auch hier ergänzend die Daten aus der TECOS-Studie (14) vor, gibt aber an, diese für die Ableitung des Zusatznutzens von Sitagliptin nicht zu berücksichtigen. Das IQWiG stuft diese Daten als ungeeignet ein und zieht sie nicht heran.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4B, S. 119	<p><u>Schaden</u></p> <p>Zu den Schadensendpunkten legt der pU keine neuen Ergebnisse oder Neuauswertungen gegenüber der Erstvorlage 2013 vor.</p> <p>Als wesentlicher Befund ergaben sich damals für Sitagliptin in der Studie P024 (nach 104 Wochen) folgende Ergebnisse zu Hypoglykämien im Vergleich zu Glipizid:</p> <ul style="list-style-type: none"> • symptomatische Hypoglykämien ≤ 50 mg/dl: 3,1 % vs. 28,4 %, RR 0,11 (95 % CI 0,07–0,17), $p < 0,001$ • symptomatische Hypoglykämien ≤ 70 mg/dl: 0,9 % vs. 8,2 %, RR 0,18 (95 % CI 0,10–0,32), $p < 0,001$ • schwere Hypoglykämien: 0,3 % vs. 2,7 %, RR 0,20 (95 % CI 0,08–0,52), $p = 0,001$ • schwerwiegende Hypoglykämien: 0,2 % vs. 1,5 % RR 0,20 (95 % CI 0,0–0,69), $p = 0,011$ <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Verminderung der symptomatischen Hypoglykämien (≤ 50 mg/dl und ≤ 70 mg/dl), der schweren Hypoglykämien und der schwerwiegenden Hypoglykämien in der Studie P024 wegen der aus heutiger Sicht inadäquaten Studienkonzeption und der im Vergleichsarm verfolgten forcierten Dosisstrategie nicht interpretierbar. Zwar ist die Absenkung der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 50 ff.	<p>HbA_{1c}-Werte unter Glipizid + Metformin innerhalb der ersten 24 Wochen im Mittel „nur“ um etwa 0,17 % stärker ausgeprägt als unter Sitagliptin + Metformin. Dies dokumentiert dennoch, dass die forcierte Titration von Glipizid vor allem zu Studienbeginn zu einem stärkeren Abfall der Blutzuckerwerte und höheren Gefährdung durch Hypoglykämien geführt hat. Informationen darüber, wann die Hypoglykämien im Verlauf der Studie auftraten, wurden vom pU auch jetzt leider nicht vorgelegt.</p> <p>Für die Bewertung bei einer nach heutigem Kenntnisstand leitliniengerechten Versorgung der Diabetes-mellitus-Typ-2-Patienten sind die Ergebnisse zu den Hypoglykämien unter Glimperid zumindest nicht verwertbar.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG leitet basierend auf den Ergebnissen zur Gesamtmortalität und zu den Hypoglykämien für Männer einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für Frauen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Glipizid in der Kombination mit Metformin ab. Die Aussagen beschränken sich in beiden Fällen, aufgrund der untersuchten zielwertgerichteten Therapiestrategien auf einen einheitlichen Zielwert im normnahen Bereich, auf diejenigen Patienten, bei denen eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt wird.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dieser Bewertung stimmt die AkdÄ nicht zu. Nach Ansicht der AkdÄ ist weder sicher belegt, dass symptomatische oder schwere Hypoglykämien unter der Kombination Sitagliptin + Metformin seltener auftreten als unter der Kombination Glipizid + Metformin, noch dass Todesfälle bei Männern unter Sitagliptin + Metformin seltener sind, insbesondere wenn eine nach heutigem Kenntnisstand leitliniengerechte Versorgung der Diabetes-mellitus-Typ-2-Patienten als Maßstab herangezogen wird.</p> <p>Auch die Eingrenzung des anerkannten Nutzens durch das IQWiG auf Personen, bei denen eine normnahe Senkung der Blutglukose angestrebt wird, sieht die AkdÄ kritisch, da zum Einen nach ihrer Auffassung nur unzureichend definiert ist, für welche Patienten eine normnahe Blutzuckereinstellung angestrebt werden sollte und zum Anderen für eine solche normnahe Senkung der Blutglukose der entsprechende Report des IQWiG selbst (11) keine ausreichende Evidenz – im Gegenteil ein erhebliches Schadpotenzial – findet.</p> <p>Fazit</p> <p>Daten, die einen Zusatznutzen für die Kombination von Sitagliptin + Metformin gegenüber der Kombination von Glipizid + Metformin belegen, liegen nach Ansicht der AkdÄ nicht vor. Der Zusatznutzen ist daher nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 54</p> <p>Dossier pU, Modul 4C, S. 29 ff.</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 54</p> <p>Dossier pU, Modul 4C, S. 58 ff., 92 ff.</p>	<p><u>Ad C): Sitagliptin + Sulfonylharnstoff</u></p> <p>Eingeschlossene Studien</p> <p>Für die Fragestellung C legt der pU keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination von Sitagliptin + Sulfonylharnstoff für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur ZVT.</p> <p>Der pU legt ergänzend die Daten aus der TECOS-Studie (14) vor, gibt aber an, diese für die Ableitung des Zusatznutzens von Sitagliptin nicht zu berücksichtigen. Das IQWiG stuft diese Daten als ungeeignet ein und zieht sie nicht heran.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 55</p> <p>Dossier pU, Modul 4D, S. 29 ff.</p>	<p><u>Ad D): Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff</u></p> <p>Eingeschlossene Studien</p> <p>Für die Fragestellung D legt der pU keine relevanten Daten vor. Es ergibt sich daher kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Kombination von Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2 im Vergleich zur ZVT.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 56</p> <p>Dossier pU, Modul 4D S. 59 ff., 93 ff.</p>	<p>Der pU legt ergänzend die Daten aus der TECOS-Studie (14) vor, gibt aber an, diese für die Ableitung des Zusatznutzens von Sitagliptin nicht zu berücksichtigen. Das IQWiG stuft diese Daten als ungeeignet ein und zieht sie nicht heran.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist.</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 56</p> <p>Dossier pU, Modul 4E, S. 42 ff., 87 ff.</p>	<p><u>Ad E): Sitagliptin + Insulin (mit/ohne Metformin)</u></p> <p>Eingeschlossene Studien</p> <p>Der pU legt für die Neubewertung nach Fristablauf neu die Daten der P260-Studie vor. Des Weiteren legt er ergänzend die Daten aus der TECOS-Studie (14) vor, gibt aber an, diese für die Ableitung des Zusatznutzens von Sitagliptin nicht zu berücksichtigen. Das IQWiG stuft diese Daten als ungeeignet ein und zieht sie nicht heran.</p> <p>Die Studie P260 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit einer Behandlungsdauer von 24 Wochen. Eingeschlossen wurden 660 erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen trotz bestehender Therapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin bzw. Sulfonylharnstoff) keine ausreichende Blutzuckerkontrolle in dem Sinne erreicht wurde, dass ein HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5\%$ und $\leq 11,0\%$ oder, bei</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zusätzlicher Vorbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff, ein HbA_{1c}-Wert $\geq 7,5$ % und $\leq 10,0$ % vorlag (19). Eine bestehende Therapie mit einem Sulfonylharnstoff wurde in einer 2-wöchigen Auswaschphase abgesetzt und alle Patienten bekamen Insulin glargin, unabhängig davon, welche Insulintherapie sie zuvor erhalten hatten. Dabei erfolgte eine Umstellung von einer zweimal täglichen auf eine einmal tägliche Gabe mit einer Reduktion der Insulindosis auf 70 % bis 80 % der vorherigen Dosis. Nach einer 2-wöchigen Run-in-Phase mit Placebo wurden die Patienten auf zwei Therapiearme (Sitagliptin und Placebo) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Einsatz von Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>In der Behandlungsphase von 24 Wochen wurde eine Titration der Insulindosis gemäß einem vorgegebenen Algorithmus mit Hilfe selbstgemessener Glukosewerte auf einen Zielwert eigenständig durch die Patienten durchgeführt. Als Zielwert war ein morgendlicher Nüchternplasmaglukosewert ≥ 72 mg/dl und ≤ 100 mg/dl vorgesehen.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war die Änderung der Insulindosis nach 24 Wochen Behandlung.</p> <p>Die vorgelegte Studie P260 ist aus Sicht der AkdÄ aus mehreren, vom IQWiG in der Dossierbewertung dargestellten Gründen für die Fragestellung nicht relevant. Dazu gehört insbesondere die</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studienkonzeption mit dem Vergleich von Sitagliptin vs. Placebo als Add-on zu einer Therapie mit Insulin ggf. + Metformin, bei der im Kontrollarm keine Therapieeskalation, keine Dosisanpassung und keine Dosisoptimierung des Insulins vorgesehen war und/oder durchgeführt wurde, obwohl dies für einen relevanten Anteil indiziert war. Außerdem erhielten alle Patienten (im Interventions- und Kontrollarm) ausschließlich Insulin glargin und kein Humaninsulin. Des Weiteren ist ein genereller Zielwert für die Nüchternplasmaglukose von 72–100 mg/dl mit den derzeitigen Leitlinienempfehlungen nicht vereinbar.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass für die Fragestellung E – Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) – keine geeigneten Daten vorgelegt wurden und daher der Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) im Vergleich zur ZVT nicht belegt ist.</p> <p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>TECOS-Studie</u></p> <p>Der pU verweist bei den Fragestellungen B–E auf die TECOS-Studie, die er aber ausschließlich ergänzend darstellt und auch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens von Sitagliptin in den verschiedenen Indikationen heranzieht.</p> <p>Die TECOS-Studie wurde vom pU durchgeführt, um Auflagen der U. S. Food and Drug Administration (FDA) aus dem Jahr 2008 zu erfüllen, für neu zugelassene Antidiabetika eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos auszuschließen. Hierfür muss eine mehr als 30-prozentige Zunahme ausgeschlossen werden (20).</p> <p>Die doppelblinde, randomisierte Studie TECOS verglich den Zusatz von Sitagliptin mit dem Zusatz von Placebo bei 14.671 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die zuvor mit stabilen Antidiabetika-Dosierungen auf HbA_{1c}-Werte von 6,5–8 % (im Mittel 7,2 %) eingestellt waren. Vor Studienbeginn wurden die Patienten mit Metformin (82 %), Sulfonylharnstoffen (45 %), Insulin (23 %) und Glitazonen (3 %) allein oder mit Kombinationen aus diesen behandelt. Im Studienverlauf sollte der HbA_{1c} in beiden Gruppen auf „individuell geeignete“ Werte eingestellt werden. Es lag nach einer medianen Beobachtungszeit von drei Jahren unter Sitagliptin im Schnitt um 0,29 % niedriger als unter Placebo. Die Patienten erhielten unter Placebo häufiger ein weiteres Antidiabetikum (27,9 % vs. 21,7 %;</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>p < 0,001), darunter auch Insulin (13,2 % vs. 9,7 %; p < 0,001). Kardiovaskuläre Todesfälle, Herzinfarkte, Schlaganfälle und stationäre Aufnahmen wegen instabiler Angina pectoris bildeten den kombinierten primären Endpunkt.</p> <p>Für Sitagliptin wurde die Nichtunterlegenheit gegenüber Placebo nachgewiesen, und auch für die Einzelkomponenten des kombinierten Endpunktes zeigte sich kein signifikanter oder numerisch auffälliger Unterschied. Die Todesfälle insgesamt (7,5 % vs. 7,3 %), die schweren Hypoglykämien (2,2 % vs. 1,9 %) und die Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz (je 3,1 %) unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant. Akute Pankreatitiden waren unter Sitagliptin in der Tendenz häufiger (23 vs. 12 Ereignisse; p = 0,07) und der Abfall der GFR im Verlauf der Studie war um 1,34 ml/min ausgeprägter als unter Placebo (p < 0,001). Die diabetischen Retinopathien waren unter Sitagliptin signifikant häufiger (2,8 % vs. 2,2 %; p = 0,012) (14).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ liefert die TECOS-Studie, insbesondere wegen seiner Grundkonzeption, keine geeigneten Daten für Aussagen zum Zusatznutzen von Sitagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika wie Metformin, Insulin oder Sulfonylharnstoffen gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT. Zwar hätten Subanalysen zu den verschiedenen Sitagliptin-Kombinationen durchgeführt werden können; diese hätten jedoch nur mit den verschiedenen Therapiestrategien verglichen werden können, die in der</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>TECOS-Studie zur Erreichung „individuell geeigneter“ HbA_{1c}-Werte in der Kontrollgruppe eingesetzt wurden. Diese Therapiestrategien waren jedoch für die einzelnen Patienten zuvor nicht festgelegt, konnten sich je nach regionalen Gegebenheiten und/oder Empfehlungen unterscheiden und im Studienverlauf auch ändern bzw. änderten sich auch. Gleiches trifft für die „Basismedikation“ mit Antidiabetika für Patienten der Interventionsgruppe zu, die Sitagliptin als Zusatz erhielten.</p> <p>Das IQWiG stellt die TECOS-Studie im Anhang A seiner Dossierbewertung ausführlich dar und kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass die Auswertungen keine Aussagen für einen Vergleich mit der vom G-BA festgelegten ZVT erlauben. Es hält die TECOS-Studie – aus verschiedensten methodischen Gründen – auch für einen Vergleich mit einer so genannten „Standardtherapie“ nicht für geeignet. Dem wird seitens der AkdÄ vollumfänglich zugestimmt. Das IQWiG bemängelt zudem auch, dass vom pU keine Anstrengungen unternommen wurden, Analysen für bewertungsrelevante Endpunkte für Teilpopulationen durchzuführen (z. B. deutsche oder westeuropäische Patienten), die für eine Übertragung der Studienergebnisse auf deutsche Versorgungsverhältnisse hilfreich gewesen wären. Auch dieser Kritik wird zugestimmt; allerdings wären aus Sicht der AkdÄ solche Analysen aus den oben genannten Gründen nicht für eine Nutzenbewertung gemäß AMNOG verwertbar gewesen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Die AkdÄ leitet anhand der vorgelegten Daten den Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber der festgelegten ZVT in den einzelnen Fragestellungen wie folgt ab:</p> <table border="1" data-bbox="353 746 1189 1225"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th> <th>Indikation</th> <th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A1</td> <td>Monotherapie mit Sitagliptin</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> <tr> <td>A2</td> <td>Monotherapie mit Sitagliptin</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> <tr> <td>B1</td> <td>Sitagliptin + Metformin</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> <tr> <td>B2</td> <td>Sitagliptin + Metformin</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Sitagliptin + Sulfonylharnstoff</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>Sitagliptin + Insulin (mit/ohne Metformin)</td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Den vom IQWiG bei der Dossierbewertung herangezogenen patientenrelevanten Endpunkten stimmt die AkdÄ prinzipiell zu. Allerdings ist zu kritisieren, dass im Rahmen des derzeitigen Bewertungsverfahrens durch das IQWiG ein Zusatznutzen allein</p>		Fragestellung	Indikation	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	A1	Monotherapie mit Sitagliptin	Zusatznutzen nicht belegt	A2	Monotherapie mit Sitagliptin	Zusatznutzen nicht belegt	B1	Sitagliptin + Metformin	Zusatznutzen nicht belegt	B2	Sitagliptin + Metformin	Zusatznutzen nicht belegt	C	Sitagliptin + Sulfonylharnstoff	Zusatznutzen nicht belegt	D	Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Zusatznutzen nicht belegt	E	Sitagliptin + Insulin (mit/ohne Metformin)	Zusatznutzen nicht belegt	
Fragestellung	Indikation	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens																								
A1	Monotherapie mit Sitagliptin	Zusatznutzen nicht belegt																								
A2	Monotherapie mit Sitagliptin	Zusatznutzen nicht belegt																								
B1	Sitagliptin + Metformin	Zusatznutzen nicht belegt																								
B2	Sitagliptin + Metformin	Zusatznutzen nicht belegt																								
C	Sitagliptin + Sulfonylharnstoff	Zusatznutzen nicht belegt																								
D	Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Zusatznutzen nicht belegt																								
E	Sitagliptin + Insulin (mit/ohne Metformin)	Zusatznutzen nicht belegt																								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>aufgrund eines geringeren Schadens zuerkannt werden könnte (wie durch Nachweis einer geringeren Rate von Hypoglykämien), ohne dass ein positiver Nutznachweis erbracht werden müsste, z. B durch den Nachweis, dass diabetische Folgeschäden positiv beeinflusst werden.</p> <p>Die Daten der TECOS-Studie, die vom pU zu den Fragestellungen B–E vorgelegt wurden, konnten einen behaupteten Vorteil von Sitagliptin gegenüber Placebo nicht begründen, da die Substanz nicht in der Monotherapie untersucht wurde. Daher waren diese Daten auch nicht geeignet, die bewerteten Fragestellungen zu beantworten.</p>	
	<p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ sieht auf Basis der gegenwärtigen Datenlage in keiner der zugelassenen Indikationen einen Zusatznutzen für Sitagliptin gegenüber der jeweiligen ZVT.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y et al.: National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011; 378: 31-40.
2. Kurth BM: Erste Ergebnisse aus der "Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland" (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012; 55: 980-990.
3. Bundesärztekammer (BÄK), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Diabetes: Langfassung. 1. Auflage, Version 4, August 2013. http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie/pdf/nvl-t2d-therapie-lang-3.pdf. Ärztliches Zentrum für Qualitätssicherung (ÄZQ); Zuletzt geändert: November 2014.
4. MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation "Januvia® 25 mg, 50 mg, 100 mg Filmtabletten". Stand: Februar 2016.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Bundesanzeiger: Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Sitagliptin: https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/contentloader?state.action=genericsearch_loadpublicationpdf&session.sessionid=f9bc9c56b7c5eff9d8a89942eac0ee0e&fts_search_list.destHistoryId=00074&fts_search_list.selected=e88595a9415fe410&state.filename=BAanz%20AT%2014.11.2013%20B4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Berlin, 1. Oktober 2013.
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Sitagliptin, Nr. 175, A13-02, Version 1.0, 27.06.2013. Berlin, Stand: 22. Juli 2013.
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Linagliptin, Nr. 144, A12-11, Version 1.0, 29.11.2012. Berlin, Stand: 21. Dezember 2012.
8. Hartley P, Shentu Y, Betz-Schiff P et al.: Efficacy and Tolerability of Sitagliptin Compared with Glimepiride in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Inadequate Glycemic Control: A Randomized, Double-Blind, Non-Inferiority Trial. *Drugs Aging* 2015; 32: 469-476.
9. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N et al.: Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care* 2013; 36: 1067-1073.
10. <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-metformin.html>. Letzter Zugriff: 18. Oktober 2016.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Auftrag: A05-07, Version: 1.0; IQWiG-Berichte - Jahr: 2011, Nr. 87. Stand: 6. Juni 2011.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
13. Ahren B, Johnson SL, Stewart M et al.: HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care* 2014; 37: 2141-2148.
14. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al.: Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242.
15. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577-1596.
16. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-149.
17. Seck T, Nauck M, Sheng D et al.: Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 562-576.
18. Nauck MA, Meininger G, Sheng D et al.: Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 194-205.
19. Mathieu C, Shankar RR, Lorber D et al.: A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Intensively Titrated Insulin Glargine. *Diabetes Ther* 2015; 6: 127-142.
20. Food and drug administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Guidance for Industry Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>. Dezember 2008.