



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin

Vom 15. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2016 (BAnz AT 30.12.2016 B4), wie folgt zu ändern:

I. Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Sitagliptin in der Fassung des Beschlusses vom 1. Oktober 2013 (BAnz AT 14.11.2013 B4) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Sitagliptin wie folgt ergänzt:

Beschluss wurde durch Nutzenbewertungsverfahren geändert.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.

Sitagliptin

Beschluss vom: 15. Dezember 2016

In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet¹:

Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia®/Xelevia® indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

Als Monotherapie:

- bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:

- Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
- einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPAR γ)-Agonisten (d.h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR γ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.²

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:

- einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem PPAR γ -Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.²

Januvia®/Xelevia® ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.

¹ Zulassungen vom 29.07.2009 (a), 21.03.2007 (b), 19.12.2007 (c), 02.06.2009 (d), 09.11.2009 (e).

² Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für die Nutzenbewertung von Sitagliptin nach § 35a SGB V.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Für die 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:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) In Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- c) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/ Unverträglichkeit nicht geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- e) In Kombination mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten zu Langzeitergebnissen (TECOS)³ für die Patientengruppen b) – e)

| | Intervention Sitagliptin | | Kontrolle Placebo | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|-----------------------------|--|----------------------|--|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) ^a | N | Patienten mit Ereignis n (%) ^a | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | 7332 | 547 (7,5) | 7339 | 537 (7,3) | 1,01 [0,90; 1,14] 0,875 |
| Kardiovaskulärer Tod ^b | 7332 | 380 (5,2) | 7339 | 366 (5,0) | 1,03 [0,89; 1,19] 0,711 |
| Morbidität | | | | | |
| MACE | 7332 | 745 (10,2) | 7339 | 746 (10,2) | 0,99 [0,89; 1,10]; 0,844 |
| Myokardinfarkt (tödlich und nicht- tödlich) | 7332 | 300 (4,1) | 7339 | 316 (4,3) | 0,95 [0,81; 1,11] 0,487 |
| Schlaganfall (tödlich und nicht- tödlich) | 7332 | 178 (2,4) | 7339 | 183 (2,5) | 0,97 [0,79; 1,19] 0,760 |
| TIA | Keine verwertbaren Daten | | | | |
| Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz | 7332 | 228 (3,1) | 7339 | 229 (3,1) | 1,00 [0,83; 1,20] 0,983 |
| Amputation ^c | 7313 | 60 (0,8) | 7319 | 66 (0,9) | 0,91 ^d [0,64; 1,29] 0,682 ^e |
| Gangrän ^c | 7314 | 45 (0,6) | 7319 | 52 (0,7) | 0,87 ^d [0,58; 1,29] 0,528 ^e |

| | Intervention Sitagliptin | | Kontrolle Placebo | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|--|------------|----------------------|------------|---|
| Retinopathie ^c | 7314 | 205 (2,8) | 7319 | 158 (2,2) | 1,30 ^f [1,06; 1,59] 0,012 ^e AD 0,6 % |
| Diabetesbedingte Erblindung ^c | 7314 | 24 (0,3) | 7319 | 25 (0,3) | 0,96 ^d [0,55; 1,68] 0,933 ^e |
| Nierenversagen ^c | 7312 | 100 (1,4) | 7318 | 111 (1,5) | 0,90 ^f [0,69; 1,18] 0,528 ^e |
| Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien ^c | 7314 | 74 (1,0) | 7319 | 100 (1,4) | 0,74 ^f [0,55; 1,00] 0,049 ^e AD 0,4 % |
| Diabetische Neuropathie ^c | 7314 | 303 (4,1) | 7318 | 281 (3,8) | 1,08 ^f [0,92; 1,26] 0,526 ^e |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | |
| | Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. | | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) | Keine verwertbaren Daten ^g | | | | |
| Schwere Hypoglykämien | Keine verwertbaren Daten ^g | | | | |
| Hypoglykämien, die Fremdhilfe bedürfen ^c | 7332 | 160 (2,2) | 7339 | 143 (1,9) | |
| Gesamtrate UE | Keine verwertbaren Daten | | | | |
| Gesamtrate SUE | 7266 | 928 (12,8) | 7274 | 909 (12,5) | 1,02 ^f [0,94; 1,11] 0,682 ^e |
| Abbruch wegen UE | 7266 | 176 (2,4) | 7274 | 173 (2,4) | 1,02 ^f [0,83; 1,25] 0,913 ^e |
| Pankreatitis ^c | 7332 | 23 (0,3) | 7339 | 12 (0,2) | 1,93 [0,96; 3,88] 0,065 |

| | Intervention Sitagliptin | | Kontrolle Placebo | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|-----------------------------|------------------------------------|----------------------|------------------------------------|---|
| Infektionen ^c | 7314 | 1344 (18,4) | 7318 | 1297 (17,7) | 1,04 ^f [0,97; 1,11] 0,309 ^e |
| Ergänzende Endpunkte | | | | | |
| | N | Änderung Studienende MW (SD) | N | Änderung Studienende MW (SD) | MD [95 %-KI] p-Wert |
| Körpergewicht (kg) | 7296 | -0,5 (5,6) | 7303 | -0,5 (5,5) | n.b. ^h |
| HbA1c (%) | 7325 | -0,1 (1,0) | 7331 | 0,1 (1,1) | n.b. ^h |
| <p>a: Sofern nicht anders angegeben. b: Berücksichtigt auch Todesfälle unbekannter Ursache. c: Präspezifizierte Folgekomplikation, über Prüfbogen erhoben. d: Angabe der Peto-OR. e: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés). f: Angabe RR. g: Schwere Hypoglykämien einzig durch Fremdhilfe definiert und erfasst, keine Blutzuckermessung. h: Unklare Angaben im Dossier (zu Effektschätzern, p-Werten und Verlaufsabhängigkeit).</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D (VAS) = European Quality of Life-5 Dimensions (Visuelle Analogskala); TIA = transitorische ischämische Attacke; HbA1c = Glykohämoglobin; MACE = major adverse cardiovascular events; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MW (SD) = Mittelwert (Standardabweichung); N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechnet; vs. = versus; HR = Hazard Ratio; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; AD = Absolute Differenz</p> | | | | | |

Zu b) In Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Studienergebnisse nach Endpunkten zum Vergleich des Therapieregimes Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin (HARMONY 3³ und P803⁴) sowie zum Vergleich des Therapieregimes Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin (Studie P024⁵):

| | Intervention Sitagliptin + Metformin | | Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024) | | Intervention vs. Kontrolle |
|----------------------------------|---|--|--|--|--|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) ^a | N | Patienten mit Ereignis n (%) ^a | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | |
| Studie | | | | | |
| HARMONY 3 | 302 | 2 (0,7) | 307 | 6 (2,0) | 0,37 [0,09; 1,49] 0,212 ^c |
| P803 | 516 | 0 (0) | 518 | 1 (0,2) | 0,14 [0,00; 6,85] > 0,999 ^d |
| P024 | 588 | 1 (0,2) | 584 | 7 (1,2) | 0,14 [0,02; 1,15] 0,033 ^c AD 1,0 % |
| Morbidität | | | | | |
| Kardiale Morbidität ^e | | | | | |
| Studie | | | | | |
| HARMONY 3 | 302 | 5 (1,7) | 307 | 5 (1,6) | 1,02 [0,30; 3,48]; > 0,999 |
| P803 | 516 | 2 (0,4) | 518 | 2 (0,4) | 1,00 [0,14; 7,15] > 0,999 |
| P024 | 588 | 15 (2,6) | 584 | 11 (1,9) | 1,35 [0,63; 2,92] 0,553 |

³ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus Auftrag A16-44 des IQWiG vom 30. September 2016.

⁴ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus Auftrag A13-03 des IQWiG vom 27. Juni 2013.

⁵ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus Auftrag A13-03 und A16-44 des IQWiG (s. o.).

| | Intervention Sitagliptin + Metformin | | Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024) | | Intervention vs. Kontrolle | | |
|--|--|--|--|--|---|-----------------------------|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) ^a | N | Patienten mit Ereignis n (%) ^a | RR bzw. Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert | | |
| Zerebrale Morbidität⁹ | | | | | | | |
| Studie | | | | | | | |
| HARMONY 3 | 302 | 1 (0,3) | 307 | 2 (0,7) | 0,52 [0,05; 5,03] 0,683 | | |
| P803 | 516 | 1 (0,2) | 518 | 2 (0,4) | 0,51 [0,05; 4,96] 0,584 | | |
| P024 | 588 | 2 (0,3) | 584 | 8 (1,4) | 0,30 [0,09; 1,03] 0,064 | | |
| Gesundheitszustand EQ-5D (VAS) | | | | | | | |
| Studie | N | Studien- beginn MW (SD) | Studien- ende MW (SD) | N | Studien- beginn MW (SD) | Studien- ende MW (SD) | ΔLSM [95 %-KI] p-Wert |
| HARMONY 3 | Daten zum Gesundheitszustand wurden nicht erhoben. | | | | | | |
| P803 | 488 | 82,1 (13,7) | 83,8 (13,7) | 493 | 80,6 (15,4) | 83,5 (13,8) | -0,5 [-1,9; 1,0] 0,514 ^d |
| P024 | Daten zum Gesundheitszustand wurden nicht erhoben. | | | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | |
| HARMONY 3 | Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. | | | | | | |
| P803 | Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. | | | | | | |
| P024 | Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben. | | | | | | |
| Nebenwirkungen | | | | | | | |
| Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 54 mg/dl) | | | | | | | |
| Studie | | | | | | | |
| HARMONY 3 | 302 | k. A. | | 307 | 24 (7,8) | | n. b. |

| | Intervention Sitagliptin + Metformin | | Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024) | | Intervention vs. Kontrolle |
|--|---|--|--|--|--|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) ^a | N | Patienten mit Ereignis n (%) ^a | RR bzw. Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert |
| Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl) | | | | | |
| Studie | | | | | |
| HARMONY 3 | 302 | 9 (3,0) | 307 | 66 (21,5) | 0,14 [0,07; 0,27] < 0,001 AD 18,5 % |
| Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl) | | | | | |
| Studie | | | | | |
| P803 | 516 | 3 (0,6) | 518 | 33 (6,4) | 0,18 [0,09; 0,35] < 0,001 ^f AD 5,8 % |
| P024 (nach Woche 52) | 588 | 4 (0,7) | 584 | 44 (7,5) | 0,17 [0,10; 0,31] < 0,001 ^d AD 6,8 % |
| P024 (nach Woche 104) | 588 | 5 (0,9) | 584 | 48 (8,2) | 0,18 [0,10; 0,32] < 0,001 ^d AD 7,3 % |
| Schwere Hypoglykämien | | | | | |
| Studie | | | | | |
| HARMONY 3 | 302 | 1 (0,3) | 307 | 1 (0,3) | 1,02 [0,06; 16,29] > 0,999 ^d |
| P803 | 516 | 1 (0,2) | 518 | 3 (0,6) | 0,37 [0,05; 2,62] 0,624 ^f |
| P024 (nach Woche 52) | 588 | 1 (0,2) | 584 | 7 (1,2) | 0,22 [0,05; 0,88] 0,038 ^f AD 1,0 % |
| P024 (nach Woche 104) | 588 | 1 (0,2) | 584 | 9 (1,5) | 0,20 [0,06; 0,69] 0,011 ^f |

| | Intervention Sitagliptin + Metformin | | Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024) | | Intervention vs. Kontrolle |
|---|---|--|--|--|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) ^a | N | Patienten mit Ereignis n (%) ^a | RR bzw. Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert |
| | | | | | AD 1,3 % |
| Pankreatitis | | | | | |
| Studie | | | | | |
| HARMONY 3 ^h | 302 | 0 (0) | 307 | 0 (0) | n. b. |
| P803 | 516 | 1 (0,2) | 518 | 0 (0) | 7,42 [0,15; 373,83] 0,499 ^f |
| P024 | 588 | 2 (0,3) | 584 | 0 (0) | 7,35 [0,46; 117,67] 0,500 ^f |
| Nierenfunktionsstörungⁱ | | | | | |
| Studie | | | | | |
| HARMONY 3 | 302 | 0 (0) | 307 | 1 (0,3) | 0,34 [0,01; 8,28] 0,515 ^c |
| P803 | 516 | 0 (0) | 518 | 0 (0) | n. b. |
| P024 | 588 | 4 (0,7) | 584 | 4 (0,7) | 0,99 [0,25; 3,99] > 0,999 ^f |
| Gesamtrate UE | | | | | |
| Studie | | | | | |
| HARMONY 3 | 302 | 251 (83,1) | 307 | 261 (85,0) | |
| P803 | 516 | 244 (47,3) | 518 | 291 (56,2) | |
| P024 | 588 | 452 (76,9) | 584 | 480 (82,2) | |
| Gesamtrate SUE | | | | | |
| Studie | | | | | |
| HARMONY 3 | 302 | 32 (10,6) | 307 | 36 (11,7) | 0,90 [0,58; 1,42] 0,712 ^c |
| P803 | 516 | 16 (3,1) | 518 | 11 (2,1) | 1,46 |

| | Intervention Sitagliptin + Metformin | | Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024) | | Intervention vs. Kontrolle |
|-----------------------------------|---|--|--|--|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) ^a | N | Patienten mit Ereignis n (%) ^a | RR bzw. Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert |
| | | | | | [0,68; 3,12] 0,338 ^f |
| P024 | 588 | 64 (10,9) | 584 | 73 (12,5) | 0,87 [0,64; 1,19] 0,414 ^f |
| Therapieabbruch wegen UE | | | | | |
| Studie | | | | | |
| HARMONY 3 | 302 | 13 (4,3) | 307 | 17 (5,5) | 0,78 [0,38; 1,57] 0,553 ^c |
| P803 | 516 | 10 (1,9) | 518 | 2 (0,4) | 3,86 [1,24; 12,05] 0,020 ^d AD 1,5 % |
| P024 | 588 | 23 (3,9) | 584 | 29 (5,0) | 0,79 [0,46; 1,35] 0,398 ^f |
| Ergänzende Endpunkte | | | | | |
| Studie | N | Änderung Studienende MW (SD) | N | Änderung Studienende MW (SD) | MD [95 %-KI] p-Wert |
| HbA1c (%) | | | | | |
| HARMONY 3 (nach Woche 104) | 297 | -0,3 (0,1) | 299 | -0,4 (0,1) | 0,08 [-0,10; 0,26] 0,381 |
| P803 (Änderung zu Woche 30) | 465 | -0,8 (3,0) | 461 | 1,2 (2,8) | -2,0 [-2,3; -1,6] < 0,001 |
| P024 (nach Woche 104) | 576 | -0,33 (0,05) | 559 | -0,35 (0,05) | 0,01 [-0,08; 0,10] 0,803 |
| Körpergewicht (kg) | | | | | |
| HARMONY 3 (nach Woche 104) | 300 | -0,9 (0,2) | 302 | 1,2 (0,2) | -2,0 [-2,7; -1,4] < 0,001 |

| | Intervention Sitagliptin + Metformin | | Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024) | | Intervention vs. Kontrolle |
|-------------------------|---|--|--|--|---|
| | N | Patienten mit Ereignis n (%) ^a | N | Patienten mit Ereignis n (%) ^a | RR bzw. Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert |
| P803 | 465 | -0,8 (3,0) | 461 | 1,2 (2,8) | -2,0 [-2,3; -1,6] < 0,001 |
| P024 (nach Woche 52) | 547 | -1,3 (0,3) | 534 | 1,2 (0,3) | -2,5 [-3,1; -2,0] k.A. |

a: Sofern nicht anders angegeben.

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

c: Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés).

d: Exakter Fisher-Test.

e: Schwerwiegende kardiale Ereignisse; MedDRA SOC „Herzerkrankungen“, ohne Todesfälle.

f: Berechnung des IQWiG.

g: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse; MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, ohne Todesfälle.

h: Ergebnisse MedDRA PT Pankreatitis.

i: Schwerwiegende renale Ereignisse; MedDRA SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“, ohne Todesfälle.

Abkürzungen:

EQ-5D (VAS) = European Quality of Life-5 Dimensions (Visuelle Analogskala); KI = Konfidenzintervall; ΔLSM = Differenz bestimmt nach der Methode der kleinsten Quadrate; MedDRA SOC = Systemorganklasse gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities; MD = Mittelwertdifferenz; MW (SD) = Mittelwert (Standardabweichung); N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechnet; k. A. = keine Angabe; vs. = versus; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; AD = Absolute Differenz

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Für die 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:
ca. 522 500 Patienten
- b) In Kombination Sitagliptin mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:
ca. 634 600 Patienten
- c) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/ Unverträglichkeit nicht geeignet ist:
ca. 35 900 Patienten
- d) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:
ca. 62 400 Patienten
- e) In Kombination mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:
ca. 450 000 - 650 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Januvia®/Xelevia® (Wirkstoff: Sitagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 1. Dezember 2016):

Januvia®:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf

Xelevia®:

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000762/WC500057864.pdf

Die Anwendung von DPP4-Inhibitoren (u.a. Sitagliptin) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

In einer Stellungnahme der EMA⁶ wird hinsichtlich Pankreaskarzinomen in Zusammenhang mit einer DPP4-Inhibitor-basierter Therapie (u.a. Sitagliptin) ausgeführt, dass die klinischen Daten zwar nicht auf ein erhöhtes Risiko dieser Substanzen hinweisen, eine abschließende Bewertung des Risikos aufgrund der kurzen Studiendauer und der geringen Fallzahlen jedoch nicht abschließend bewertet werden kann.

4. Therapiekosten

- a) Für die 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:

Jahrestherapiekosten⁷:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---|----------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Sitagliptin) | |
| Sitagliptin (100 mg) | 565,01 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) | |
| Glibenclamid oder | 13,03 - 78,17 € |
| Glimepirid | 29,67 - 152,29 € |

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

- b) In Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Jahrestherapiekosten⁷:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---|----------------------------------|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Sitagliptin in Kombination mit Metformin) | |
| Sitagliptin (100 mg) | 565,01 € |
| Metformin | 33,24 - 99,71 € |
| Sitagliptin + Metformin | Summe: 598,25 - 664,72 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) | |
| Glibenclamid oder | 13,03 - 78,17 € |

⁶ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

⁷ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016)

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---|--|
| Glimepirid | 29,67 - 152,29 € |
| Metformin | 33,24 - 99,71 € |
| Glibenclamid + Metformin oder Glimepirid + Metformin | Summe: 46,27 - 177,88 € 62,91 - 252,00 € |

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

- c) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/ Unverträglichkeit nicht geeignet ist:

Jahrestherapiekosten⁷:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)) | |
| Sitagliptin (100 mg) | 565,01 € |
| Glibenclamid oder Glimepirid | 13,03 - 78,17 € 29,67 - 152,29 € |
| Sitagliptin + Glibenclamid oder Sitagliptin + Glimepirid | Summe: 578,04 – 643,18 € 594,68 – 717,30 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) | 378,99 - 757,97 € |
| Glibenclamid oder Glimepirid | 13,03 - 78,17 € 29,67 - 152,29 € |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glibenclamid oder Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glimepirid | Summe: 392,02 - 836,14 € 408,66 - 910,26 € |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist | |

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|--|----------------------------------|
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) | 378,99 - 757,97 € |

| Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | |
|---|-------------------|
| Blutzuckerteststreifen | 130,67 - 392,01 € |
| Lanzetten | 6,94 - 20,80 € |
| Einmalnadeln | 83,22 - 166,44 € |

- d) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Jahrestherapiekosten⁷:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin) | |
| Sitagliptin (100 mg) | 565,01 € |
| Metformin | 33,24 - 99,71 € |
| Glibenclamid oder Glimepirid | 13,03 - 78,17 € 29,67 - 152,29 € |
| Sitagliptin + Metformin + Glibenclamid oder Sitagliptin + Metformin + Glimepirid | Summe: 611,28 – 742,89 € 627,92 – 817,01 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) | 378,99 - 757,97 € |
| Metformin | 33,24 - 99,71 € |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin | Summe: 412,23 - 857,68 € |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin | |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) | 378,99 - 757,97 € |

| Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen | |
|---|-------------------|
| Blutzuckerteststreifen | 130,67 - 392,01 € |
| Lanzetten | 6,94 - 20,80 € |
| Einmalnadeln | 83,22 - 166,44 € |

- e) In Kombination mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Jahrestherapiekosten⁷:

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten pro Patient |
|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel (Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit und ohne Metformin)) | |
| Sitagliptin (100 mg) | 565,01 € |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) | 378,99 - 757,97 € |
| Ggf. Metformin | 33,24 - 99,71 € |
| Sitagliptin + Humaninsulin (NPH-Insulin) oder Sitagliptin + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin | Summe: 944,00 - 1322,98 € 977,24 - 1422,69 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin) | |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) | 378,99 - 757,97 € |
| Metformin | 33,24 - 99,71 € |
| Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin | Summe: 412,23 - 857,68 € |
| Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin | |
| Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin) | 378,99 - 757,97 € |

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 15. Dezember 2016 in Kraft.

III. Der Beschluss wird bis zum 15. Juni 2018 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken