

# 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:

## Sitagliptin

Beschluss vom: 15. Dezember 2016

In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>1</sup>:

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 $\gamma$ )-Agonisten (d.h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPAR $\gamma$ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR $\gamma$ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.<sup>2</sup>

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 $\gamma$ -Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR $\gamma$ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.<sup>2</sup>

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.

---

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

<sup>2</sup> 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)<sup>3</sup> für die Patientengruppen b) – e)**

	Intervention Sitagliptin		Kontrolle Placebo		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität	7332	547 (7,5)	7339	537 (7,3)	1,01 [0,90; 1,14] 0,875
Kardiovaskulärer Tod <sup>b</sup>	7332	380 (5,2)	7339	366 (5,0)	1,03 [0,89; 1,19] 0,711
<b>Morbidität</b>					
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 <sup>c</sup>	7313	60 (0,8)	7319	66 (0,9)	0,91 <sup>d</sup> [0,64; 1,29] 0,682 <sup>e</sup>
Gangrän <sup>c</sup>	7314	45 (0,6)	7319	52 (0,7)	0,87 <sup>d</sup> [0,58; 1,29] 0,528 <sup>e</sup>

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

	Intervention Sitagliptin		Kontrolle Placebo		Intervention vs. Kontrolle
Infektionen <sup>c</sup>	7314	1344 (18,4)	7318	1297 (17,7)	1,04 <sup>f</sup> [0,97; 1,11] 0,309 <sup>e</sup>
<b>Ergänzende Endpunkte</b>					
	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. <sup>h</sup>
HbA1c (%)	7325	-0,1 (1,0)	7331	0,1 (1,1)	n.b. <sup>h</sup>
<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 3<sup>3</sup> und P803<sup>4</sup>) sowie zum Vergleich des Therapieregimes Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin (Studie P024<sup>5</sup>):**

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität					
Studie					
HARMONY 3	302	2 (0,7)	307	6 (2,0)	0,37 [0,09; 1,49] 0,212 <sup>c</sup>
P803	516	0 (0)	518	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,85] > 0,999 <sup>d</sup>
P024	588	1 (0,2)	584	7 (1,2)	0,14 [0,02; 1,15] 0,033 <sup>c</sup> AD 1,0 %
<b>Morbidität</b>					
Kardiale Morbidität <sup>e</sup>					
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

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

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

<sup>5</sup> 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 (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	RR bzw. Peto-OR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert		
<b>Zerebrale Morbidität<sup>9</sup></b>							
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		
<b>Gesundheitszustand EQ-5D (VAS)</b>							
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 <sup>d</sup>
P024	Daten zum Gesundheitszustand wurden nicht erhoben.						
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
HARMONY 3	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.						
P803	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.						
P024	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.						
<b>Nebenwirkungen</b>							
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 (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	RR bzw. Peto-OR <sup>b</sup> [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 <sup>f</sup> AD 5,8 %
P024 (nach Woche 52)	588	4 (0,7)	584	44 (7,5)	0,17 [0,10; 0,31] < 0,001 <sup>d</sup> AD 6,8 %
P024 (nach Woche 104)	588	5 (0,9)	584	48 (8,2)	0,18 [0,10; 0,32] < 0,001 <sup>d</sup> AD 7,3 %
Schwere Hypoglykämien					
Studie					
HARMONY 3	302	1 (0,3)	307	1 (0,3)	1,02 [0,06; 16,29] > 0,999 <sup>d</sup>
P803	516	1 (0,2)	518	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,62] 0,624 <sup>f</sup>
P024 (nach Woche 52)	588	1 (0,2)	584	7 (1,2)	0,22 [0,05; 0,88] 0,038 <sup>f</sup> AD 1,0 %
P024 (nach Woche 104)	588	1 (0,2)	584	9 (1,5)	0,20 [0,06; 0,69] 0,011 <sup>f</sup>

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	RR bzw. Peto-OR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert
					AD 1,3 %
<b>Pankreatitis</b>					
<b>Studie</b>					
HARMONY 3 <sup>h</sup>	302	0 (0)	307	0 (0)	n. b.
P803	516	1 (0,2)	518	0 (0)	7,42 [0,15; 373,83] 0,499 <sup>f</sup>
P024	588	2 (0,3)	584	0 (0)	7,35 [0,46; 117,67] 0,500 <sup>f</sup>
<b>Nierenfunktionsstörung<sup>i</sup></b>					
<b>Studie</b>					
HARMONY 3	302	0 (0)	307	1 (0,3)	0,34 [0,01; 8,28] 0,515 <sup>c</sup>
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 <sup>f</sup>
<b>Gesamtrate UE</b>					
<b>Studie</b>					
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)	
<b>Gesamtrate SUE</b>					
<b>Studie</b>					
HARMONY 3	302	32 (10,6)	307	36 (11,7)	0,90 [0,58; 1,42] 0,712 <sup>c</sup>
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 (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	RR bzw. Peto-OR <sup>b</sup> [95 %-KI] p-Wert
					[0,68; 3,12] 0,338 <sup>f</sup>
P024	588	64 (10,9)	584	73 (12,5)	0,87 [0,64; 1,19] 0,414 <sup>f</sup>
Therapieabbruch wegen UE					
Studie					
HARMONY 3	302	13 (4,3)	307	17 (5,5)	0,78 [0,38; 1,57] 0,553 <sup>c</sup>
P803	516	10 (1,9)	518	2 (0,4)	3,86 [1,24; 12,05] 0,020 <sup>d</sup> AD 1,5 %
P024	588	23 (3,9)	584	29 (5,0)	0,79 [0,46; 1,35] 0,398 <sup>f</sup>
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 (%) <sup>a</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%) <sup>a</sup>	
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](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](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 EMA<sup>6</sup> 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:

##### Jahrestherapiekosten<sup>7</sup>:

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:

##### Jahrestherapiekosten<sup>7</sup>:

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 €

<sup>6</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/03/news\\_detail\\_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/03/news_detail_001753.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

<sup>7</sup> 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:

**Jahrestherapiekosten<sup>7</sup>:**

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:

**Jahrestherapiekosten<sup>7</sup>:**

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:

**Jahrestherapiekosten<sup>7</sup>:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
<b>Zu bewertendes Arzneimittel (Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit und ohne Metformin))</b>	
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 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)</b>	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 - 757,97 €
Metformin	33,24 - 99,71 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 412,23 - 857,68 €
<b>Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin</b>	
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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken