

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup>)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

**Modul 3 A**

*Als Monotherapie*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	30
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	31
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	32
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	36
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	36
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	42
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	45
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	57
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	61
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	70
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	71
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	72
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	75
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	76

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien .....	25
Tabelle 3-2: Prävalenz des Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) - Altersverteilung (Daten für 2013).....	27
Tabelle 3-3: Prävalenz des Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) - Geschlechtsverteilung (Daten für 2013).....	27
Tabelle 3-4: Berechnung der zukünftigen Entwicklung der Diabetikerzahl und Diabetesprävalenz in Deutschland .....	29
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	30
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	31
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	37
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	40
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	42
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	47
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	51
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	52
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	54
Tabelle 3-15: Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung .	73

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus (1).....	13
Abbildung 3-2: Algorithmus zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus (1).....	18

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme Hemmer
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AP	Alkalische Phosphatase
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AUC	Area under the curve
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
C <sub>max</sub>	Maximale Serumkonzentration
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CrCl	Kreatinin-Clearance
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion
CT	Konventionelle Insulintherapie
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (end-stage kidney disease)
EU	Europäische Union
EURD-Liste	EU reference dates Liste
FDA	Food and Drug Administration

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase = Alanin-Aminotransferase, ALT
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
ICT	Intensified Conventional Therapie
IDF	International Diabetes Federation
IMS	IMShealth, Marktforschungsinstitut
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte (Low Density Lipoprotein)
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
OAD	Orale Antidiabetika
OAT	Organischer Anionentransporter
OCT	Organischer Kationentransporter
OGTT	oralen Glukose-Toleranztest
PPAR $\gamma$ -Agonist	Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma (PPAR $\gamma$ )-Agonist
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSU	Periodic safety update
PSUR	Periodic safety update reports
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
SGLT-2-Inhibitor	Sodium dependent glucose transporter-2 Inhibitor
SIT	Supplementäre Insulintherapie
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TrG	Tragende Gründe
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study

WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
$\gamma$ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Anwendung von Sitagliptin als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Sitagliptin Monotherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) bestimmt.

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin konstatiert der G-BA, dass der Wirkstoff Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar sei und die vergleichenden Studien des zu bewertenden Wirkstoffes mit Glipizid daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen seien.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA:

1. Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Anwendung von Sitagliptin als Monotherapie.
2. Vergleichende Studien mit Glipizid sind bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden von MSD entsprechend dargestellt.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie fand statt:

Datum des Beratungsgesprächs: 20. August 2012

Beratungsanforderung: 2012-B-028, 2012-B-029

Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV: 22. Oktober 2012

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Sitagliptin Monotherapie wurde vom G-BA Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) bestimmt (1).

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Grundlagen sind die Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 22. Oktober 2012 (1) sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin vom 1. Oktober 2013 (2).

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-028, 2012-B-029. Datum des Gesprächs: 20.08.2012.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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. 2013. Zugriff am: 16.10.2015.  
URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf) .

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

#### Überblick Typ-2-Diabetes mellitus

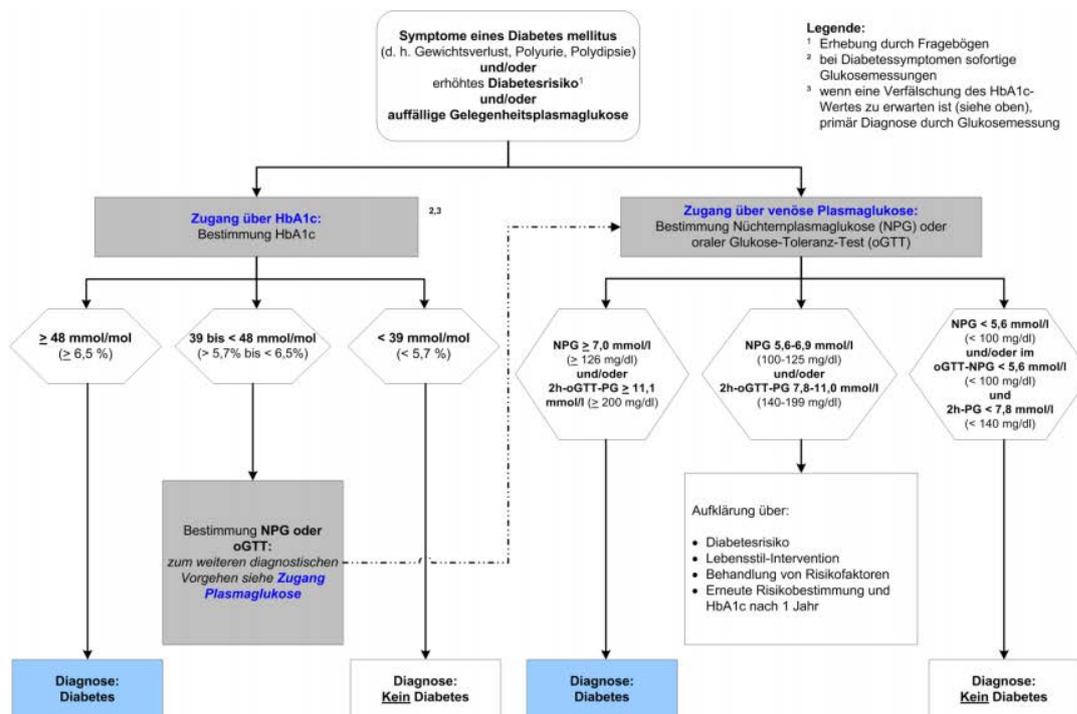
Der Diabetes mellitus ist eine chronische Regulationsstörung des Glukosestoffwechsels. In der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) wird Diabetes mellitus wie folgt definiert (1):

*„Als Diabetes mellitus bezeichnet man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die alle durch Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung gekennzeichnet sind. Die chronische Hyperglykämie bei Diabetes ist assoziiert mit Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe – insbesondere der Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-Systems. Als Typ-2-Diabetes mellitus wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch Insulinresistenz in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel gekennzeichnet ist. Der Typ-2-Diabetes mellitus beruht nach heutiger Erkenntnis auf einer genetisch bedingten, multifaktoriellen Krankheitsbereitschaft. Zur Entwicklung des klinischen Krankheitsbildes kommt es unter dem Einfluss sogenannter Manifestations- oder Risikofaktoren, die häufig in Form eines metabolischen Syndroms vorliegen.“*

#### Diagnose der Erkrankung

Die Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus erfolgt typischerweise über die Bestimmung der venösen Plasmaglukose. Ein Typ-2-Diabetes mellitus liegt bei einem Wert von  $\geq 200$  mg/dl (11 mmol/l) in einer zufälligen Probe (Gelegenheits-Plasmaglukosewert) bzw. zwei Stunden nach einem oralen Glukose-Toleranztest (OGTT) oder bei einem bestätigten Nüchternwert  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/l) vor. Als Diagnosekriterium eines Typ-2-Diabetes mellitus kann auch das glykosylierte Hämoglobin (HbA1c) herangezogen werden. Der HbA1c-Wert gilt als Maß für die Blutzuckereinstellung über einen Zeitraum von ca. 8 Wochen vor der Blutentnahme. Laut den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) liegt ab einem HbA1c  $\geq 6,5$  % ein Typ-2-Diabetes mellitus vor (1).

Abbildung 3-1: Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus (1)



Algorithmus A. 1: Algorithmus zur Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus

## Verlauf und Komplikationen des Typ-2-Diabetes mellitus

Die Diagnose des Typ-2-Diabetes mellitus erfolgt mangels deutlicher Symptome häufig zufällig im Rahmen einer ärztlichen (Vorsorge-) Untersuchung. Daher liegt bei Diagnosestellung bereits häufig eine längere Diabetesdauer vor. Insgesamt ist der Typ-2-Diabetes mellitus mit einem deutlich erhöhten Risiko für Folgekomplikationen verbunden. Die chronische Hyperglykämie führt im Laufe von Jahren zu mikro- und makrovaskulären Schäden, die zu den wichtigsten langfristigen Komplikationen des Typ-2-Diabetes mellitus zählen. Dabei spielen verschiedene pathophysiologische Mechanismen eine Rolle, zu denen unter anderem die Ablagerung glykosylierter Proteine in den Gefäßen, endotheliale Dysfunktion, arterielle Mikrothrombosen, vaskuläre Entzündungsvorgänge und Störung der vaskulären Autoregulation zählen. Klinisch äußert sich die diabetespezifische Mikroangiopathie insbesondere in Form der diabetischen Retinopathie, in entwickelten Ländern die häufigsten Ursache der Erblindung im Erwachsenenalter, der diabetischen Nephropathie, einer der Hauptursachen der Dialysepflicht, und der diabetischen Neuropathie, die auf einer neuralen Ischämie beruht und sensorische wie motorische Störungen umfassen kann. Zu den klinischen Manifestationen der diabetesassoziierten Makroangiopathie zählen Angina pectoris und Myokardinfarkt, transiente ischämische Attacken und Schlaganfall sowie

periphere arterielle Durchblutungsstörungen, die gegebenenfalls zum (teilweisen) Verlust von Gliedmaßen führen können (2).

Insgesamt ist die Lebenserwartung von Menschen mit Diabetes mellitus verringert und wird maßgeblich durch deren schwerwiegende Komplikationen wie Myokardinfarkt, Apoplex oder eine auftretende Niereninsuffizienz beeinflusst. So ist z. B. bei einem 50-jährigen männlichen Typ-2-Diabetes mellitus Patienten derzeit davon auszugehen, dass er im Vergleich zu einem gleichaltrigen Mann ohne Diabetes mellitus eine um 5,8 Jahre reduzierte Lebenserwartung hat. Bei Frauen geht die Schätzung von ca. 6,5 Jahren aus (3).

### **Kosten des Diabetes mellitus und seiner Folgekomplikationen**

Aufgrund dieser schwerwiegenden Folgekomplikationen und der großen Anzahl an erkrankten Menschen zählt der Diabetes mellitus zu den wirtschaftlich bedeutendsten Volkskrankheiten. Der Diabetes Atlas der International Diabetes Federation (IDF) schätzte die Diabetes mellitus bezogenen Kosten im Jahr 2013 auf 11 % der gesamten Gesundheitsausgaben weltweit und somit auf ca. 420 Milliarden Euro (3).

Die wahrscheinlich detaillierteste Aufstellung zu Diabetes mellitus bezogenen Kosten in Deutschland beruhen auf Auswertungen der AOK Hessen. Hier wurden vergleichbare Individuen mit und ohne Diabetes mellitus analysiert und die Mehrkosten der Diabetes mellitus Erkrankung zugeschrieben. Die an Diabetes mellitus erkrankten Versicherten hatten im Jahr 2009 um 1,8-fach höhere Krankheitskosten als die nicht erkrankte Kontrollgruppe. Die dem Diabetes mellitus zuschreibbaren Kosten betragen 2.608 €, was hochgerechnet bis zu 15 Milliarden € jährlichen, diabetesbedingten Ausgaben für die GKV in Deutschland entsprechen würde. Die höchsten Zusatzkosten bei Diabetes mellitus zeigten sich in dieser Untersuchung bei Patienten mit schwerwiegenden Komplikationen wie Dialyse, Transplantation, Amputation, zerebralem Insult, Ulkus und Glaskörperbildung. Hierbei sind die indirekten Kosten des Patientenaufwandes nicht mit einberechnet (3).

Schwere hypoglykämische Ereignisse, die medizinische Fremdhilfe und gegebenenfalls eine stationäre Behandlung erfordern, werden in einer weiteren Untersuchung mit Kosten von 44.338 € je 100.000 Einwohnern für einen Vierjahreszeitraum assoziiert. Ihre Vermeidung würde Einsparungen von ca. 75 % der Hypoglykämie-bedingten Zusatzkosten ermöglichen (4, 5).

### **Charakterisierung der Zielpopulation für Sitagliptin (allgemeine Darstellung)**

Ziel der Diabetes mellitus Therapie ist die Verbesserung der Lebenserwartung und der Lebensqualität sowie der Vermeidung von Komplikationen. Neben der Absenkung des HbA1c-Wertes sollte auch die Senkung des Blutdruckes, der Serumlipide sowie eine Gewichtsabnahme angestrebt werden. Als erste Maßnahme dafür kommt die Umstellung der

Ernährung und Bewegung in Frage, sollte dies nicht ausreichen, sollte eine medikamentöse Therapie mit oralen antidiabetischen Substanzen in Betracht gezogen werden (6).

In Verbindung mit Diät und Bewegung empfiehlt die NVL zeitnah Metformin als erste medikamentöse Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus, um eine normoglykämische Einstellung des Blutzuckers zu erreichen (1).

Sitagliptin wiederum ist als Monotherapie zugelassen für Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist (7, 8).

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann eine Intensivierung der Therapie angezeigt sein. Hier ist Sitagliptin in Kombination mit Metformin, Sulfonylharnstoff oder Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma (PPAR $\gamma$ )-Agonisten, d. h. einem Thiazolidindion, in der höchsten vertragenden Dosis zugelassen (wenn Diät und Bewegung nicht ausreichen und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist, plus einem der OAD in der Monotherapie, den Blutzucker nicht ausreichend senken sollte).

Als orale Dreifachtherapie kann man Sitagliptin entweder mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, oder einem PPAR $\gamma$ -Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR $\gamma$ -Agonisten angebracht ist kombinieren (für beide Kombinationen gilt, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken).

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

Allerdings kann der Effekt von insulintropen Antidiabetika im späteren Krankheitsstadium abnehmen, da sich die Funktion der Betazellen im Laufe der Erkrankung verschlechtern kann (6).

### **Charakterisierung der Zielpopulation für Sitagliptin Monotherapie**

Aufgrund der in der Fachinformation für Sitagliptin wiedergegebenen Anwendungsgebiete sind alle erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die mit Diät und Bewegung nicht ausreichend behandelt werden können und für die Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit und Gegenanzeige nicht geeignet ist, für eine Behandlung mit einer Sitagliptin Monotherapie geeignet (Zielpopulation).

#### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus*

*innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Therapieziel**

Der Typ-2-Diabetes mellitus ist eine chronische, sehr heterogene, multifaktorielle, progrediente Erkrankung, die durch vererbte und erworbene Insulinresistenz und durch qualitative und quantitative Insulinsekretionsstörungen charakterisiert ist. Manifestationsfördernde beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren des Typ-2-Diabetes sind stark durch Genetik und Lebenswandel auf der einen Seite und auf der anderen Seite durch einen ungesunden und hochkalorischen Lebenswandel geprägt (9).

### **Bestehende und leitlinienbasierte Behandlung**

#### Basistherapie-Schulung:

Die Basistherapie umfasst alle lebensstilmodifizierenden, nichtmedikamentösen Maßnahmen. Dazu zählen Schulung des Patienten, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität und Nichtrauchen sowie Stressbewältigungsstrategien. Ein wichtiges Ziel ist die Stärkung des Willens zu einer gesunden Lebensweise (das Rauchen einzustellen, diabetesgerechte Ernährung, Bewegung, Einschränkung des Alkoholkonsums) (1).

#### Pharmakotherapie

Das im Therapiealgorithmus der Praxisempfehlungen der DDG/DGIM und DEGAM/AkdÄ zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus vorgesehene stufenweise Vorgehen ist immer auf den Zeitpunkt der klinischen Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus im Stadium seiner relativen Stoffwechselkompensation zu sehen. Eine gleichzeitige Basis- und Pharmakotherapie sollten alle neu diagnostizierten Patienten mit Stoffwechseldekomensation erhalten.

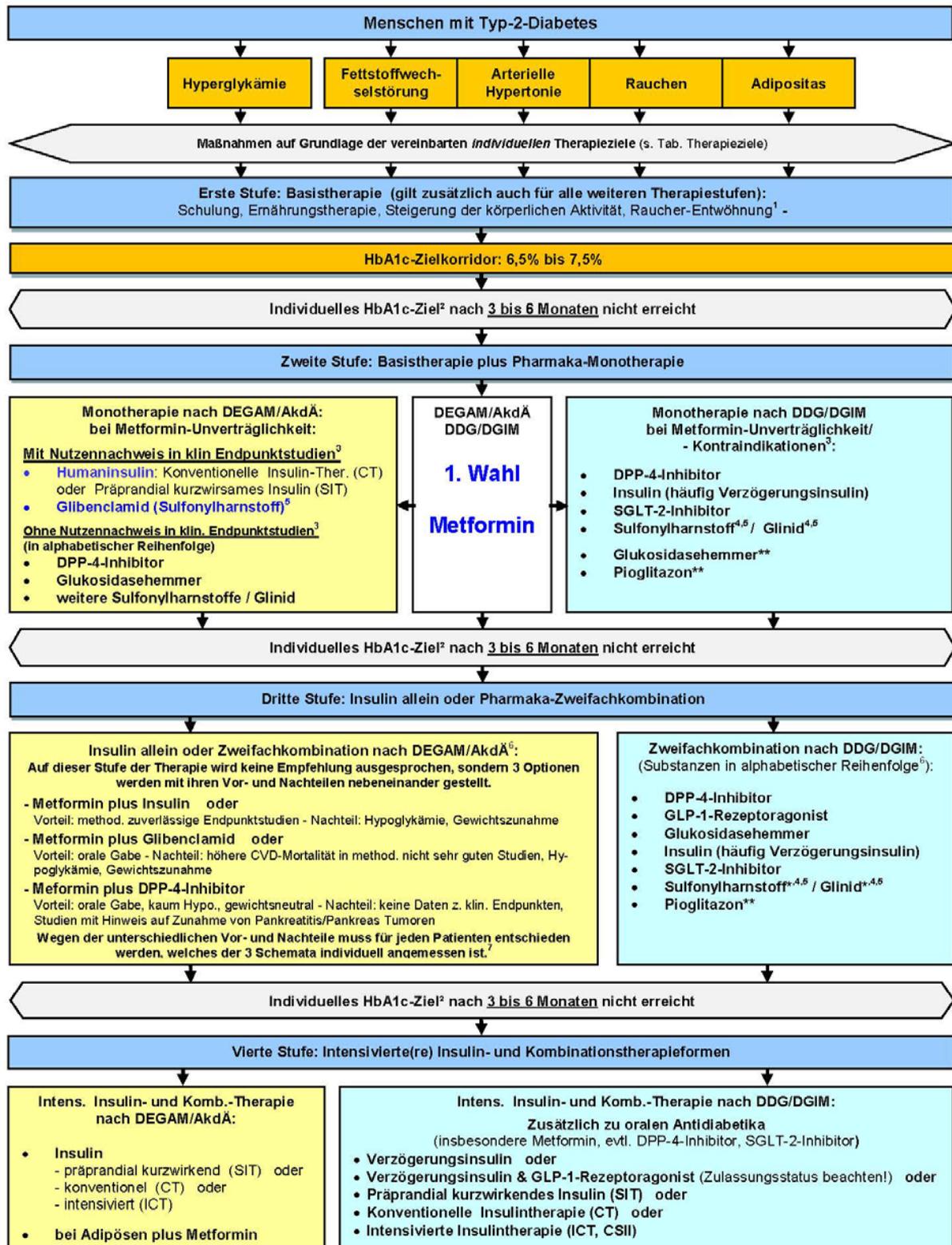
Die dort vorgenommene alphabetische Auflistung der oralen Antidiabetika soll darauf hinweisen, dass alle Medikamente Vor- und Nachteile besitzen und diese sollten mit jedem Typ-2-Diabetes mellitus Patienten individuell besprochen und nicht von der Rangfolge in der Tabelle abhängig gemacht werden.

Die umfangreichen Daten der DPP-4-Inhibitoren zu ihren kardiovaskulären Sicherheitsstudien [SAVOR (Saxagliptin), EXAMINE (Alogliptin, nicht in Deutschland erhältlich), TECOS (Sitagliptin)] lagen zum Zeitpunkt der Erstellung der NVL nicht vor. Ihren primären

Endpunkt, die kardiovaskuläre Sicherheit der untersuchten Substanz gegenüber Placebo nachzuweisen, konnten alle Studien erreichen. Somit stehen Alternativen zum Einsatz von Sulfonylharnstoffen zur Verfügung, die nicht mit Hinweisen auf einen kardiovaskulären Schaden, einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme assoziiert sind (9).

In Deutschland nicht zugelassene Wirkstoffe werden in den vorliegenden Praxisempfehlungen und in der NVL nicht diskutiert (1).

Abbildung 3-2: Algorithmus zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus (1)



**Therapieprobleme und therapeutische Limitationen:**

Die antidiabetische Behandlung, wie beispielsweise im Fall von Rosiglitazon, war in klinischen Studien teilweise mit einem vermehrten Auftreten von Myokardinfarkten und erhöhter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert (10). Die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) passte daraufhin 2008 die regulatorischen Guidelines zur Entwicklung neuer Antidiabetika an. Seit dieser Zeit sind kardiovaskuläre Sicherheitsstudien für neue Antidiabetika regelhaft Bestandteil des Entwicklungsprogrammes (11).

Neue Antidiabetika müssen in kardiovaskulären Endpunktstudien den Nachweis erbringen, dass sie das kardiovaskuläre Risiko nicht erhöhen. Primäres Ziel dieser kardiovaskulären Sicherheitsstudien ist die Nichtunterlegenheit einer neuen Substanz im Vergleich zu Placebo (10). Für andere Fragestellungen sind diese Studien nicht konzipiert und somit auch nicht auf die Beurteilung des kardiovaskulären Nutzens einer HbA1c-Senkung ausgelegt. Mit diesem Studiendesign sollen in beiden Behandlungsarmen vergleichbare HbA1c Werte erreicht werden. Zu diesem Zweck können die blutzuckersenkenden Therapien gemäß den lokalen Therapieleitlinien angepasst werden. Dadurch können kardiovaskuläre Sicherheit und kardiovaskulärer Nutzen unabhängig vom HbA1c-Wert evaluiert werden (12-14).

Als Konsequenz wurden viele große kardiovaskuläre Endpunktstudien an über 150.000 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus initiiert (10). In den meisten Studien wurden bzw. werden die Effekte Inkretin-basierter Antidiabetika untersucht.

Das Ziel der Nichtunterlegenheit hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos konnte bislang in mehreren „non-inferiority trials“ für DPP-4-Inhibitoren gezeigt werden (10) :

- SAVOR-TIMI53 – SAVOR („saxagliptin assessment of vascular outcomes recorded in patients with diabetes mellitus“)
- EXAMINE („examination of cardiovascular outcomes with alogliptin versus standard of care“)
- TECOS („trial to evaluate cardiovascular outcomes after treatment with sitagliptin“)

In der TECOS Studie wurde in einem Kollektiv von 14.671 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einer dokumentierten kardiovaskulären Vorerkrankung die Rate definierter schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse, bestehend aus kardiovaskulären Todesfällen, nicht tödlichen Herzinfarkten oder Schlaganfällen bzw. instabiler Angina pectoris, die eine Hospitalisierung erforderlich machten (primärer kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt), untersucht. Die Behandlung beider Studiengruppen war an den jeweils individuellen Zielwerten der Patienten ausgerichtet und sollte in beiden Gruppen, um Effekte aus Unterschieden in der Blutzuckereinstellung zu minimieren, gleich sein („glycemic equipoise“).

Die Gabe von Sitagliptin zusätzlich zu einer bestehenden antidiabetischen Standardtherapie führte nicht zu einer höheren Ereignisrate als unter der Standardtherapie + Placebo ( $p < 0,001$ ). Die „Standardversorgung“ war definiert als die Therapie, die dem Patienten durch den Arzt auf der Grundlage der üblichen ärztlichen Praxis sowie der lokalen Leitlinien verordnet wurde. Dies schloss die Fortführung der bei Baseline begonnenen Therapie mit bedarfsweiser Anpassung der unverblindeten Behandlung während der Studie ein. Es gab unter Sitagliptin nicht mehr herzinsuffizienzbedingte Krankenhauseinweisungen als unter Placebo (3,1 vs. 3,1 %;  $p = 0,98$ ) (15).

Insgesamt wurde mit TECOS die von der FDA geforderte kardiovaskuläre Sicherheitsstudie vorlegt und das Studienziel der Nichtunterlegenheit zu Placebo + Standardtherapie nachgewiesen werden (15). Ausführliche Informationen zur TECOS Studie sind in Modul 4A ausgeführt.

Für Sulfonylharnstoffe hingegen scheint eine gegenteilige Evidenz im Vergleich zu Placebo vorzuliegen. Keiner der zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in den letzten 56 Jahren zugelassenen über zehn Sulfonylharnstoffe hat einen Beleg zur kardiovaskulären Sicherheit gegenüber Placebo vorlegt.

In Modul 4A findet sich eine Zusammenfassung der systematischen Recherche aus den Literaturdatenbanken und Studienregistern der randomisierten Studien zur absoluten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität von Sulfonylharnstoffen.

Es gibt nur eine einzige kardiovaskuläre Endpunktstudie [University Group Diabetes Program (UGDP)] (16):

- In dieser kardiovaskulären Endpunktstudie findet sich ein Schaden für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo.
- Nur 409 UGDP-Patienten reichten aus, um eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo nachzuweisen (10 vs. 0 Ereignisse, Peto-OR = 7.8, 95 %-KI 2.2 bis 27.2,  $p = 0.001$ , number-needed-to-harm (NNH) = 21 über 5 bis 8 Jahre).
- Das Schadenssignal aus der UGDP-Studie für Tolbutamid vs. Placebo wurden nie konfirmatorisch widerlegt.

Für alle anderen Sulfonylharnstoffe einschließlich Glimepirid und Glibenclamid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Placebo; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden im Vergleich zu Placebo.

Daher trägt jede Sulfonylharnstoff-Fachinformation in der Vereinigten Staaten zu Beginn des Abschnittes "Warnings" einen fettgedruckten FDA-Warnhinweis (17):

***Special Warning on Increased Risk of Cardiovascular Mortality:***

*"The administration of oral hypoglycemic drugs has been reported to be associated with increased cardiovascular mortality as compared to treatment with diet alone or diet plus insulin. This warning is based on the study conducted by the University Group Diabetes Program (UGDP), a long-term, prospective clinical trial designed to evaluate the effectiveness of glucose-lowering drugs in preventing or delaying vascular complications in patients with non-insulin-dependent diabetes. The study involved 823 patients who were randomly assigned to one of four treatment groups (Diabetes, 19 supp. 2: 747-830, 1970). UGDP reported that patients treated for 5 to 8 years with diet plus a fixed dose of tolbutamide (1.5 grams per day) had a rate of cardiovascular mortality approximately 2 1/2 times that of patients treated with diet alone. A significant increase in total mortality was not observed, but the use of thus limiting the opportunity for the study to show an increase in overall mortality. Despite controversy regarding the interpretation of these results, the findings of the UGDP study provide an adequate basis for this warning. The patient should be informed of the potential risks and advantages of AMARYL (glimepiride tablets) and of alternative modes of therapy. Although only one drug in the sulfonylurea class (tolbutamide) was included in this study, it is prudent from a safety standpoint to consider that this warning may also apply to other oral hypoglycemic drugs in this class, in view of their close similarities in mode of action and chemical structure".*

In der Praxisleitlinie der DDG wird dieser Themenkomplex wie folgt zusammengefasst (9):

*„Aufgrund der kritischen Analyse der UKPDS (1) ist die Evidenz bezüglich positiver Effekte auf harte klinische Endpunkte nicht in jedem Fall überzeugend dargestellt. Besonders die vielen retrospektiven Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin könnten darauf hinweisen, dass unter Sulfonylharnstoff eventuell eine Steigerung der kardiovaskulären Komplikationen und der Mortalität existieren könnte. Ebenso ist das Nebenwirkungsprofil der Sulfonylharnstoffe mit einer Gewichtszunahme und Gefahr für schwere und prolongierte, teilweise letaler Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit Polypharmazie und Nierenfunktionsstörungen, meist nicht günstig.“*

**Patientenrelevanz von Hypoglykämien****Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien**

Hypoglykämien werden unterschieden in klinisch leichte (= der Patient erkennt die Unterzuckerung und kann diese selbst beheben) und schwere Hypoglykämien (= Fremdhilfe notwendig). Die Ursachen für Hypoglykämien bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus können unterschiedlich sein:

- Einnahme von Antidiabetika, die die Insulinsekretion stimulieren (Sulfonylharnstoffe, Glinide, selten inkretinbasierte Therapien)
- Insulintherapie
- höheres Alter (> 75 Jahre)
- Alkohol in Kombination mit Antidiabetika
- Niereninsuffizienz
- Lebersynthesestörungen
- stärkere Muskelarbeit
- Medikamentenverwechslung oder inadäquate Dosierung
- Medikamente, die eine Hypoglykämie verstärken oder weniger bemerkbar machen (Beta-Blocker, Psychopharmaka)
- ausgelassene oder verspätete Mahlzeiten
- mangelndes Therapieverständnis
- fehlende Schulung des Patienten.

Jede Hypoglykämie ist potenziell gefährlich für den Menschen mit Diabetes mellitus und sein Umfeld (z. B. beim Autofahren, Bedienen von Maschinen). Daher muss das oberste Therapieziel einer antidiabetischen Behandlung zum Typ-2-Diabetes mellitus die Vermeidung von schweren Hypoglykämien sein. Dies gelingt am besten durch Einsatz von Therapieoptionen, die kein bzw. ein sehr niedriges Hypoglykämierisiko besitzen. Nicht weniger wichtig ist die Vermeidung von Hypoglykämien durch adäquate Schulung, individuelles Training sowie durch Festlegung individueller Therapieziele unter Berücksichtigung der Komorbiditäten (u. a. Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Komplikationen) (1).

Hypoglykämien bringen eine Vielzahl von Gefährdungen mit sich (18). So können Hypoglykämien die Lebensqualität des betroffenen Patienten stark einschränken (19). Darüber hinaus bringen sie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit sich (20) und erhöhen das Mortalitätsrisiko (21). Gill et al berichteten 2009 in einer Studie in der sie gleichzeitig 24

Stunden den Blutzuckerspiegel gemessen und ein EKG bei Typ-1-Diabetes aufgenommen hatten, dass während 62 % der hypoglykämischen Phasen Herzrhythmusstörungen auftraten (22).

Besonders die Vermeidung von rezidivierenden Unterzuckerungen, die zu Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen führen können, stellt ein wichtiges Therapieziel dar (1). Insgesamt stellt die Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und der Neigung zu Hypoglykämien die betreuenden Ärzte vor eine besondere Herausforderung. Hypoglykämien werden insbesondere bei älteren Menschen häufig nicht erkannt oder fehlinterpretiert bzw. vom Betroffenen nicht wahrgenommen. Diese Hypoglykämien können nachhaltig die körpereigenen Gegenregulationsmechanismen und vor allem auch die Wahrnehmung früher Hypoglykämie-Symptome stören, so dass das individuelle Risiko einer Hypoglykämie zunimmt (23).

Diese Patienten sind besonders gefährdet, weil sie die Symptome einer Hypoglykämie häufig falsch deuten, sich hilflos fühlen, stürzen bzw. einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden können. Typische Warnzeichen der Unterzuckerung wie Zittern oder Schwindel werden oft nicht mit dem Diabetes mellitus in Verbindung gebracht, sondern auf das Alter oder andere Erkrankungen geschoben. Es genügt daher nicht, nur den Patienten zu schulen. Geschult werden müssen auch Familienmitglieder oder das Personal von Alten- und Pflegeheimen.

Besonders die neurokognitiven Defizite werden vom Patienten als bedrohlich erlebt. Ob und wann rezidivierende Hypoglykämien zu bleibenden kognitiven Einschränkungen führen, ist nicht abschließend geklärt, jedoch mehren sich die Hinweise für bleibende Defizite nach wiederholten moderaten Hypoglykämien.

Die langwirkenden Sulfonylharnstoffe (u. a. Glibenclamid, Glimepirid) können zu schweren und lang anhaltenden (bis zu 72 Stunden rezidivierend) Hypoglykämien führen, die selten auch letal verlaufen können (1). Hierbei sind insbesondere Menschen mit eingeschränkter glomerulärer Filtrationsrate (eGRF < 60 ml/min) gefährdet. Es besteht keine lineare Dosis-Wirkungs-Relation, d. h. selbst kleinste Dosen (0,5 mg Glimepirid bzw. 0,875 mg Glibenclamid) führen bei Prädisposition zu schwersten Hypoglykämien. Die renale Exkretion von Glibenclamid und Glimepirid sowie ihrer hypoglykämisch aktiven Metaboliten ist bei Niereninsuffizienz unvorhersehbar prolongiert und es existieren unvorhersehbare Interaktionen mit Medikamenten (ACE-Hemmer, Aspirin, Fibrate, NSAR, Sedativa, Gyrase-Hemmer, Sulfonamide). Todesfälle durch Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien sind belegt; von einer erheblichen Dunkelziffer ist allerdings auszugehen (23).

In solchen Fällen der veränderten Hypoglykämie-Wahrnehmung bzw. nach schweren Hypoglykämien sollten die Plasmaglukosespiegel so gehalten werden, dass weitere Hypoglykämien mindestens für einige Wochen vollständig vermieden werden können.

Zur Behandlung bietet sich die orale Zufuhr von Glukose (20 g) als Therapie der Wahl bei Hypoglykämie ohne Bewusstseinstrübung an. Bei persistierender Hypoglykämie ist die

Behandlung zu wiederholen. Die Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien dürfen nicht mit Glucagon therapiert werden, denn Glucagon führt bei noch funktionierenden Beta-Zellen zur Freisetzung von Insulin mit der Gefahr der Verstärkung der Unterzuckerungen (1).

Aus der Sicht des einzelnen Patienten bzw. Arztes mögen stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien selten erscheinen; aus der Sicht der GKV-Versichertengemeinschaft (Zielpopulation) allerdings nicht (Tabelle 3-1, gelb).

Alleine im Zeitraum 2016 - 2020 käme es in der Zielpopulation unter Sulfonylharnstoff zu (Tabelle 3-1, gelb):

- 87 Todesfällen aufgrund einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie
- 5.664 Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie
- 27.104 schwerwiegenden Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien, sowie
- 1.060.265 bestätigten symptomatischen Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien

Tabelle 3-1: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien

Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	Sitagliptin-Anwender (n=239.000)		Gesamte Zielpopulation (n=522.500)	
		2015	2016-2020	2015	2016-2020
<b>Symptomatische Hypoglykämien mit Fingerstick-Blutzuckerwert <math>\leq 70</math> mg/dl (<math>\leq 3,9</math> mmol/l)</b>					
Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	406	96.996	484.982	212.053	1.060.265
Sitagliptin <sup>a</sup>	34	8.216	41.080	17.962	89.809
Verhinderte Ereignisse		88.780	443.902	194.091	970.455
<b>Hypoglykämien mit medizinischen Maßnahmen oder Neuroglykopenie</b>					
Sulfonylharnstoff <sup>a</sup>	10	2.480	12.398	5.421	27.104
Sitagliptin <sup>a</sup>	4	886	4.428	1.936	9.681
Verhinderte Ereignisse		1.594	7.969	3.485	17.423
<b>Krankenhauseinweisungen wegen Hypoglykämie</b>					
Sulfonylharnstoff <sup>b</sup>	2,168	518	2.591	1.133	5.664
Sitagliptin <sup>d</sup>	0,204	49	244	107	534
Verhinderte Ereignisse		469	2.347	1.026	5.130
<b>Tod durch Hypoglykämie</b>					
Sulfonylharnstoff <sup>c</sup>	0,033	8	40	17	87
Sitagliptin <sup>d</sup>	0,003	1	4	2	8
Verhinderte Ereignisse		7	36	16	79
a: Kombinierte Inzidenzen aus den Studien P010, P251, P063 und P073.					
b: 10 Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien (ICD10 E110, E130, E160-E162) mit Krankenhauseinweisungsfolge 2000-2002 in 4.613 Personenjahren (Glimepirid: 3 stationäre Fälle in 488.918 Personentagen ( 977.835 DDDs; 2,05 DDDs pro Tag); Glibenclamid: 7 stationäre Fälle in 1.206.627 Personentagen (1.170.428 DDDs; 0,97 DDDs pro Tag) (Glaeske et al., 2004, Grimmsmann et al., 2010).					
c: 10 tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien in 300.645 Personenjahren (Campbell, 1984).					
d: Reduktion schwerer Hypoglykämien durch Sitagliptin vs. Sulfonylharnstoff (HR 0,09; 95%-KI 0,02-0,44; p=0,003; Nutzendossier Sitagliptin vom 26. 03. 2013, Modul 1, S. 24).					

Bezogen auf den Versorgungsanteil 2015 würden durch die Gabe von Sitagliptin im Laufe von fünf Jahren **vermieden** (Tabelle 3-1, grün):

- 36 Todesfälle aufgrund einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie
- 2.347 Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie

- 7.969 schwerwiegende Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien, sowie
- 443.902 bestätigte symptomatische Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien

Zusammengefasst schützen weder die Abwesenheit von Risikofaktoren noch niedrigste Dosen vor Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien. Die Patienten sind zu jedem Zeitpunkt durch diese potentiell lebensbedrohlichen Ereignisse bedroht.

### **Bedeutung von Sitagliptin als Monotherapie für die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus**

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

Im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen verfügt Sitagliptin über ein sehr geringes Risiko für hypoglykämische Ereignisse, wie unsere HbA1c-adjustierten Analysen zeigen. Durch das sehr geringe Risiko für hypoglykämische Ereignisse bei allen HbA1c Werten sind bei Verordnung von Sitagliptin keine Messungen des Blut- und Harnzuckers erforderlich. Eine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in prä-adipösen bis adipösen Populationen bleibt meist aus. Ebenso ist der Einsatz bei älteren Patienten nicht eingeschränkt (7, 8).

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

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

### **Prävalenz von Diabetes mellitus in Deutschland**

Die Datenlage hinsichtlich der publizierten Literatur zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt und heterogen. Insbesondere zu Teilpopulationen in der Therapiekaskade der Diabetestherapie fehlen valide publizierte Daten, weshalb Patientenzahlen zum Teil lediglich geschätzt werden können (24).

Die folgenden Angaben zur Prävalenz von Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) sind der 6. und 7. Ausgabe des Diabetes Atlas der International Diabetes Federation (IDF) (25, 26) sowie der interaktiven Karte „Across the globe“ der 7. Ausgabe des Diabetes Atlas der IDF (<http://www.idf.org/diabetesatlas>) entnommen.

Die IDF berichtet für das Jahr 2015 für Deutschland eine Prävalenz (inkl. Dunkelziffer) des Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) von 10,6 % (9,5 bis 12,1 %) in der Population von 20 bis 79 Jahre (27). Dies entspricht etwa 6,5 Mio. (5,9 bis 7,5 Mio.) Menschen. Die Schätzungen beinhalten eine Dunkelziffer von etwa 2,5 Mio. Menschen (38 %). Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter an (Tabelle 3-2); so macht die Altersgruppe von 60 bis 79 Jahre mehr als 60 % der Gesamtpopulation aus.

Tabelle 3-2: Prävalenz des Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) - Altersverteilung (Daten für 2013)

	<b>Prävalente Fälle Gesamt in Tausend</b>	<b>Prävalente Fälle 20 bis 39 Jahre in Tausend (Anteil an Gesamt)</b>	<b>Prävalente Fälle 40 bis 59 Jahre in Tausend (Anteil an Gesamt)</b>	<b>Prävalente Fälle 60 bis 79 Jahre in Tausend (Anteil an Gesamt)</b>
<b>2013</b>	7.559,8	606,6 (8,0 %)	2.330,4 (30,8 %)	4.622,8 (61,1 %)
(25)				

Das Geschlechterverhältnis ist ausgeglichen (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Prävalenz des Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) - Geschlechtsverteilung (Daten für 2013)

	<b>Prävalente Fälle Gesamt in Tausend</b>	<b>Prävalente Fälle Männer in Tausend (Anteil an Gesamt)</b>	<b>Prävalente Fälle Frauen in Tausend (Anteil an Gesamt)</b>
<b>2013</b>	7.559,8	3.772,1 (49,9 %)	3.787,7 (50,1 %)
(25)			

### Bestimmung der Zielpopulation für Sitagliptin

Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika der Wirkstoffklasse der DPP-4 Inhibitoren (Gliptine) sowie für den GLP-1-

Rezeptoragonisten Lixisenatid angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne (24, 28).

Ferner vermerkte der G-BA, dass die am 27. März 2015 vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte veröffentlichte Information (29) über eine Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation von Metformin hinsichtlich der Kontraindikation bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion [Absenkung der Grenze für die Kreatinin-Clearance, ab welcher Metformin kontraindiziert ist, von vormals  $< 60$  ml/min (bzw. eGFR  $< 60$  ml/min / $1,73$  m<sup>2</sup>) auf jetzt  $< 45$  ml/min (bzw. eGFR  $< 45$  ml/min / $1,73$  m<sup>2</sup>)] keinen Einfluss auf die Bestimmung der Patientenzahlen hat (24).

MSD bezieht sich daher für die Angabe der Anzahl der GKV-Patienten in den Zielpopulationen ebenfalls auf die für Antidiabetika der Wirkstoffklasse der DPP-4 Inhibitoren (Gliptine) getroffenen Beschlüsse nach § 35a SGB V (30-32).

Monotherapie bei erwachsenen 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 in der GKV.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

Zur Berechnung der zukünftigen Prävalenz des Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) wurde ebenfalls auf die Daten des Diabetes Atlas der IDF (26) sowie der interaktiven Karte „Across the globe“ (27) der 7. Ausgabe des Diabetes Atlas der IDF (<http://www.idf.org/diabetesatlas>) zurückgegriffen.

Die IDF berichtet, dass im Jahr 2015 von den 61,7 Mio. in Deutschland wohnenden Menschen im Alter zwischen 20 bis 79 Jahren insgesamt 6,5 Mio. (5,9 bis 7,5 Mio.) an einem Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) erkrankt sind. Dies entspricht einer Prävalenz von 10,6 %. Die Schätzungen beinhalten eine Dunkelziffer von etwa 38 %.

Gemäß den Prognosen der IDF werden im Jahr 2040 in Deutschland 6,9 Mio. (6,3 bis 7,8 Mio.) Menschen im Alter zwischen 20 bis 79 Jahren an Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) erkrankt sein. Bei einer geschätzten Einwohnerzahl im Jahr 2040 in dieser Altersklasse in Deutschland von 55,7 Mio. Menschen entspricht dies einer Prävalenz von 12,4 % (11,2 bis 14,1 %).

Unter der Annahme einer linearen Entwicklung entspricht dies einer jährlichen Zunahme der Anzahl von Menschen im Alter zwischen 20 bis 79 Jahren, die an Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) erkrankt sind von 0,22 % bzw. einer jährlichen Abnahme der in Deutschland

wohnenden Menschen im Alter zwischen 20 bis 79 Jahren von 0,40 % [eigene Berechnungen mit der Formel:  $(\text{Endwert}/\text{Startwert})^{(1/[\text{Anzahl Jahre}])} - 1$ ].

Ca. 95 % der an einem Diabetes mellitus Erkrankten leiden dabei an einem Typ 2 (3).

Detaillierte Angaben zur erwarteten Entwicklung in Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre sind in Tabelle 3-4 enthalten.

Tabelle 3-4: Berechnung der zukünftigen Entwicklung der Diabetikerzahl und Diabetesprävalenz in Deutschland

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Anzahl der Einwohner in Tausend (20 bis 79 Jahre)	61.699,0	61.452,2	61.206,4	60.961,6	60.717,7	60.474,9
Steigerungsrate der Einwohner (20 bis 79 Jahre)		-0,40 %	-0,40 %	-0,40 %	-0,40 %	-0,40 %
Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus in Tausend (20 bis 79 Jahre)	6.537,2	6.551,6	6.566,0	6.580,4	6.594,9	6.609,4
Steigerungsrate der Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus (20 bis 79 Jahre)		0,22 %	0,22 %	0,22 %	0,22 %	0,22 %
Prävalenz von Diabetes mellitus (20 bis 79 Jahre)	10,60 %	10,66 %	10,73 %	10,79 %	10,86 %	10,93 %
Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus*	95 %	95 %	95 %	95 %	95 %	95 %
Anzahl der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus in Tausend (20 bis 79 Jahre)	6.210,3	6.224,0	6.237,7	6.251,4	6.265,2	6.279,0
Prävalenz von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (20 bis 79 Jahre)	10,07%	10,13 %	10,19 %	10,25 %	10,32 %	10,38 %
Quelle: Eigene Berechnung beruhend auf (International Diabetes Federation, 2015)						
*(3)						

Es kann somit davon ausgegangen werden, dass für Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre mit keinen **wesentlichen** Änderungen hinsichtlich der Prävalenz und abgeleitet hiervon, der Inzidenz, zu rechnen ist.

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung

*kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

*Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – ([http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/Kennzahlen\\_und\\_Faustformeln\\_GKV\\_2001-2012\\_120903.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf)). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.*

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Monotherapie Sitagliptin	603.350	522.500

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die Angabe der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation basiert auf den für Antidiabetika der Wirkstoffklasse der DPP-4 Inhibitoren (Gliptine) getroffenen G-BA Beschlüssen nach § 35a SGB V (30-32). Die Angaben des G-BA erfolgten ohne Angabe der Unsicherheit.

Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für das Jahr 2014 mit 70,3 Mio. Versicherten angegeben (33). Entsprechend des Zensus 2011 lag die Bevölkerungszahl im Dezember 2014 bei 81,2 Mio. Einwohnern (34). Hieraus ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von  $70,3 \text{ Mio.} / 81,2 \text{ Mio.} = 86,6 \%$ .

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Monotherapie Sitagliptin	Monotherapie bei erwachsenen Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	beträchtlich	522.500

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Ein medizinischer Zusatznutzen liegt für Sitagliptin im Anwendungsgebiet für die gesamte Patientenpopulation vor. Es wird ein beträchtlicher Zusatznutzen beansprucht. Die begründenden Daten sind im Detail in Modul 4A dargestellt. Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entsprechen daher der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-5).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe*

*Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Grundlage für die im Abschnitt 3.2 erforderlichen Daten und Angaben sind Informationen auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de); Zugriff: 16.02.2016), des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de); Zugriff: 16.02.2016), der IDF (<http://www.idf.org/>; Zugriff: 29.02.2016), der DDG (<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/>; Zugriff: 29.02.2016), der NVL (NVL, <http://www.leitlinien.de/nvl>; Zugriff: 29.02.2016), der FDA (Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>; Zugriff: 29.02.2016), sowie der WHO (<http://www.who.int/diabetes/en/>; Zugriff: 29.02.2016). Außerdem wurden fachspezifische Lehrbücher sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften der Diabetologie und dem Deutschen Ärzteblatt als Grundlage hinzugezogen.

Zusätzlich wurde eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zum Diabetes mellitus liefern, in Leitliniendatenbanken und auf den Internetseiten von Leitlinienanbietern durchgeführt (Zugriff: 29.02.2016). Die relevanten Informationen stammen aus den deutschen Leitlinien der DDG, der AkdÄ sowie der NVL.

Die Angaben zur Prävalenz sowie zur Entwicklung der Prävalenz von Diabetes mellitus sind der 6. und 7. Ausgabe des Diabetes Atlas der IDF (25, 26) sowie der interaktiven Karte „Across the globe“ (27) der 7. Ausgabe des Diabetes Atlas der IDF (<http://www.idf.org/diabetesatlas>; Zugriff: 16.02.2016) entnommen.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Bundesärztekammer (BÄK). Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Kurzfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Zugriff am: 15.02.2016. URL: [www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de). DOI: 10.6101/AZQ/000215. 2014.
2. Koishore P. Diabetes Mellitus (DM). Endocrine and Metabolic Disorders - Diabetes Mellitus and Disorders of Carbohydrate Metabolism. Stand: Juni 2014. Zugriff am: 15.02.2016. URL: [http://www.merckmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/diabetes-mellitus-and-disorders-of-carbohydrate-metabolism/diabetes-mellitus-\(dm\)](http://www.merckmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/diabetes-mellitus-and-disorders-of-carbohydrate-metabolism/diabetes-mellitus-(dm)).
3. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2016. Die Bestandsaufnahme. Zugriff am: 20.11.2015. URL: [http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs\\_und\\_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht\\_2016.pdf](http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2016.pdf).

4. Breuer H-WM, Ptak P. Hypoglykämie – Häufigkeit, Ursachen, induzierte Kosten. *Dtsch Med Wochenschr.* 2012;137:988-92.
5. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes care.* 2002;25(11):2109-10.
6. Lundershausen R. Orale Antidiabetika zur Behandlung des Typ-2-Diabetes. *CME medipoint.* 2013.
7. BERLIN-CHEMIE AG. Fachinformation Xelevia® (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 25.05.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
8. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Januvia® (Sitagliptin). Zugriff am: 25.05.2016. Stand: Februar 2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
9. Landgraf R, Kellerer M, Fach E, Gallwitz B, Hamann A, Joost HG, et al. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft. Aktualisierte Version 2015. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2015;Supplement 2:97-132.
10. Kahles F, Marx N. Aktuelle kardiovaskuläre Outcome-Studien bei Diabetes. *Diabetologe.* 2016;12:88-95.
11. U.S: Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Stand: Dezember 2008. Zugriff am: 22.10.2012. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>.
12. Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR, et al. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *American heart journal.* 2013;166(6):983-9 e7.
13. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine.* 2013;369(14):1317-26.
14. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine.* 2013;369(14):1327-35.
15. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine.* 2015;373(3):232-42.
16. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes.* 1970;19:Suppl:789-830.
17. SANOFI-AVENTIS. PRESCRIBING INFORMATION Amaryl® (Glimepirid). Stand: Oktober 2013. Zugriff am: 18.05.2016. URL: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/020496s027lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/020496s027lbl.pdf)
18. Shaefer C, Hinnen D, Sadler C. Hypoglycemia and diabetes: increased need for awareness. *Current medical research and opinion.* 2016:1-8.
19. Simon D, de Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Gonder-Frederick L, Duprat Lomon I, Vandenberghe H, et al. Hypoglycaemic episodes in patients with type 2 diabetes--risk factors and associations with patient-reported outcomes: The PANORAMA Study. *Diabetes & metabolism.* 2015;41(6):470-9.
20. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review. *Cardiovascular diabetology.* 2013;12:135.

21. Hsu PF, Sung SH, Cheng HM, Yeh JS, Liu WL, Chan WL, et al. Association of clinical symptomatic hypoglycemia with cardiovascular events and total mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based study. *Diabetes care*. 2013;36(4):894-900.
22. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009;52(1):42-5.
23. Holstein A, Duning T, Kleophas W, Chneider CA, Rübmann H-J. Hypoglykämie - Wie kann dieser Notfall verhindert werden? *MMW-Fortschr Med*. 2012;8:62-9.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 - Dulaglutid. 2015. Zugriff am: 19.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Dulaglutid\\_2015-02-01-D-154\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf).
25. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. Sixth edition. 2013.
26. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. Seventh edition. 2015.
27. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas Across the Globe. Zugriff am: 17.12.2015. URL: <http://www.diabetesatlas.org/across-the-globe.html>.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 – Dulaglutid. 2015. Zugriff am: 20.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Dulaglutid\\_2015-02-01-D-154\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf).
29. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Metformin: Aktualisierung der Fach- und Gebrauchsinformation hinsichtlich der Kontraindikation bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Zugriff am: 22.10.2015. URL: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2015/RI-metformin.html>.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Linagliptin. 2012. Zugriff am: 20.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1472/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Linagliptin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1472/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf).
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2013. Zugriff am: 20.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf).
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Vildagliptin. 2013. Zugriff am: 20.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Vildagliptin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_BAnz.pdf).
33. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2014. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13. Stand: 19.03.2015. Zugriff am: 20.11.2015. URL:

[http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2014.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2014.pdf).

34. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Zugriff am: 20.11.2015. URL: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=25A34060B97A47BAFCE9CE6A56CB0248.cae1](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=25A34060B97A47BAFCE9CE6A56CB0248.cae1).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-14 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-5 bis 3-14 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>b</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) <sup>b</sup>
Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Die Dosis von Januvia <sup>®</sup> beträgt 100 mg einmal täglich <sup>c</sup> . <b>Sitagliptin: 1 x täglich; 100 mg</b>	Kontinuierlich	365
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Die Anfangsdosis beträgt 1mg pro Tag. Steigerung der Dosis schrittweise, in Intervallen von etwa 1- 2 Wochen, auf ca. 2, 3 oder 4 mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag. <b>Glimepirid: 1 x täglich; 1 – 6 mg</b>	Kontinuierlich	365
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg pro Tag. Bei unzureichender Stoffwechsellage soll die Dosis schrittweise – im Abstand von einigen Tagen bis etwa 1 Woche – auf die therapeutisch erforderliche tägliche Dosis erhöht werden bis maximal 10,5 mg Glibenclamid täglich.	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>b</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) <sup>b</sup>
		Glibenclamid: 1 – 3 x täglich; 1,75 – 10,5 mg		
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
<sup>a</sup> Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1). <sup>b</sup> Fachinformation Januvia <sup>®</sup> , Xelevia <sup>®</sup> (2, 3), Glimepirid (4), Glibenclamid(5). Abschnitt 4.2, Dosierung. <sup>c</sup> G-BA Beschluss und TrG Sitagliptin (6, 7).				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Das Anwendungsgebiet, auf das sich die Darstellung der Kosten für die GKV bezieht, ist Sitagliptin als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.

Die in Modul 3A zu bewertende Therapie ist eine Sitagliptin Monotherapie, die definierte zweckmäßige Vergleichstherapie eine Sulfonylharnstoff Monotherapie (Glimepirid oder Glibenclamid). Obwohl vergleichende Studien mit Glipizid bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen sind, werden keine Kosten dargestellt, da der Wirkstoff in Deutschland nicht verfügbar ist. Daraus resultieren insgesamt drei Einzelwirkstoffe (Sitagliptin, Glimepirid und Glibenclamid) die in Modul 3A zu betrachten sind und die in Tabelle 3-7 hinsichtlich der geeigneten Patientengruppe, der Dosierung und möglichen Einschränkungen und Gegenanzeigen charakterisiert sind.

Der Festlegung der zVT durch den G-BA folgend, wurden Glimepirid und Glibenclamid unabhängig vom Nierenfunktionsstatus der Patienten berücksichtigt (1). Dem G-BA Beschluss zu Sitagliptin folgend wurden die Therapiekosten für die Wirkstärke 100 mg dargestellt (6, 7). Gemäß Fachinformation ist für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine niedrigere Dosis vorgesehen (2, 3).

Für alle betrachteten Wirkstoffe gilt einheitlich und in Übereinstimmung mit der jeweiligen Fachinformation, dass die antihyperglykämische Therapie täglich und somit kontinuierlich, an 365 Tagen im Jahr verabreicht werden sollte.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-7). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Die Dosis von Januvia <sup>®</sup> beträgt 100 mg einmal täglich <sup>c</sup> . <b>Sitagliptin: 1 x täglich; 100 mg</b>	365
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Die Anfangsdosis beträgt 1 mg pro Tag. Steigerung der Dosis schrittweise, in Intervallen von etwa 1-2 Wochen, auf ca. 2, 3 oder 4 mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag. <b>Glimepirid: 1 x täglich; 1 – 6 mg</b>	365
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg pro Tag. Bei unzureichender Stoffwechsellage soll die Dosis schrittweise – im Abstand von einigen Tagen bis etwa 1 Woche – auf die therapeutisch erforderliche tägliche Dosis erhöht werden bis maximal 10,5 mg Glibenclamid täglich. <b>Glibenclamid: 1 – 3 x täglich; 1,75 – 10,5 mg</b>	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

<sup>a</sup> Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1).

<sup>b</sup> Fachinformation Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup> (2, 3), Glimepirid (4), Glibenclamid (5). Abschnitt 4.2, Dosierung.

<sup>c</sup> G-BA Beschluss und TrG Sitagliptin (6, 7).

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) <sup>b</sup>
Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	365	1 DDD	365 DDD (0,1 g)
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin	365	0,5-3 DDD	365 DDD (2 mg)

	aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.			
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	365	0,175-1,05 DDD	365 DDD (10 mg)
<p><sup>a</sup> Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem GBA vom 20. August 2012 (1).  <sup>b</sup> Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC Index mit DDD Angaben. WIDO GKV Arzneimittelindex (8)  DDD: daily defined dose. g: Gramm. mg: Milligramm</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die in Tabelle 3-9 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten für Sitagliptin und die entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien Glimepirid und Glibenclamid. Die Angaben zu den Tagesdosen (DDD) wurden der amtlichen deutschen Fassung der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation entnommen (8). Diese betragen für Sitagliptin (ATC-Code: A10BH01) 100 mg, für Glimepirid (ATC-Code: A10BB12) 2 mg sowie für Glibenclamid (ATC-Code: A10BB01) 10 mg. Der Verbrauch pro Gabe in DDDs errechnet sich nach der in der Fachinformation vorgesehenen Dosierung bzw. Dosierungsintervall.

Aus den Angaben in den Fachinformationen zu Glimepirid und Glibenclamid ergeben sich unterschiedliche Dosisempfehlungen, bei unzureichender Stoffwechsellage soll die Dosis bis zur täglichen Maximaldosis gesteigert werden (4, 5). Für die weitere Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für die Sulfonylharnstoffe wurden daher die Dosisempfehlungen in den Fachinformationen berücksichtigt (Tabelle 3-8) und nicht die in Tabelle 3-9 aufgeführten DDDs. Weiterhin wurde bei der Berechnung der Therapiekosten eine Spanne angegeben, falls die Fachinformation die Möglichkeit einer Aufdosierung erlaubt. Die Berechnungen der

Therapiekosten erfolgen somit analog zur Vorgehensweise des G-BA Beschlusses zu Sitagliptin (6).

### 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-10 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) <sup>a</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Sitagliptin	<u>Sitagliptin 100 mg<sup>b</sup></u> 28 Tabletten: Taxe-VK= 51,69 €	49,92 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
	98 Tabletten: Taxe-VK= 153,47 €	151,70 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
Glimepirid	<u>Glimepirid 1 mg</u> 30 Tabletten: FB = 11,65 €	9,88 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
	120 Tabletten: FB = 14,51 €	12,74 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
	180 Tabletten: FB = 16,87 €	15,10 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
Glimepirid	<u>Glimepirid 6 mg</u> 30 Tabletten: FB = 19,04 €	17,27 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
	120 Tabletten: FB = 54,93 €	53,16 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
	180 Tabletten: FB = 82,53 €	80,76 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
Glibenclamid	<u>Glibenclamid 3,5 mg</u> 30 Tabletten: FB = 11,98 €	10,21 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
	120 Tabletten: FB = 13,86 €	12,09 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
	180 Tabletten: FB = 14,93 €	13,16 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )

<sup>a</sup> Lauer-Taxe (Stand 01.04.2016)

<sup>b</sup> G-BA Beschluss und Tragende Gründe Sitagliptin (6, 7).

<sup>1</sup> Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte.

<sup>2</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung. Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis. FB: Festbetrag. mg: Milligramm

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Dem G-BA Beschluss zu Sitagliptin folgend wurden die Therapiekosten für die Wirkstärke 100 mg dargestellt (6, 7). Der Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK) war für Januvia<sup>®</sup> und Xelevia<sup>®</sup> zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung identisch (Lauer Taxe, Stand 01.04.2016).

Für die Berechnung der Kosten für Glibenclamid und Glimepirid wurde der derzeit gültige Festbetrag angesetzt. In Übereinstimmung mit dem G-BA Beschluss zu Sitagliptin wurden für Glimepirid die Wirkstärken 1 und 6 mg und für Glibenclamid die Wirkstärke 3,5 mg herangezogen (6). Nach § 130 Abs. 1 SGB V findet auf alle verschreibungspflichtigen Arzneimittel ein Abschlag von 1,77 € je Packung Anwendung.

Für die nachfolgende Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für Sitagliptin und die jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde für alle betrachteten Patientengruppen jeweils das kostengünstigste Verabreichungsschema mit den wirtschaftlichsten Packungsgrößen berücksichtigt, das sich aus dem erlaubten Behandlungsmodus und der Dosierempfehlung in der Fachinformation ergibt.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen.*

*Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>b</sup>		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Nicht zutreffend		Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Blutzuckermessung (Die Behandlung mit Glimepirid erfordert eine regelmäßige Kontrolle der Blut- und Harnzuckerwerte.)	Blutzuckerteststreifen	0-50 pro Quartal <sup>c</sup>	0-200 <sup>c</sup>
			Lanzetten	0-50 pro Quartal	0-200
			Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung über 5 Jahre)	0,2
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder	Blutzuckermessung (Insbesondere sind Blut- und Harnzucker regelmäßig zu kontrollieren.)	Blutzuckerteststreifen	0-50 pro Quartal <sup>c</sup>	0-200 <sup>c</sup>
			Lanzetten	0-50 pro Quartal	0-200

	Unverträglichkeit nicht geeignet ist.		Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung über 5 Jahre)	0,2
<p><sup>a</sup> Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem GBA vom 20. August 2012 (1).</p> <p><sup>b</sup> Fachinformation Januvia<sup>®</sup>, Xelvia<sup>®</sup> (2, 3), Glimpirid (4), Glibenclamid (5), Abschnitt 4.2, Dosierung.</p> <p><sup>c</sup> G-BA Beschluss Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2 (9).</p> <p>MSD eigene Recherchen und Berechnungen.</p>					

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Auf der Basis der Fachinformationen für Sitagliptin, Glimepirid und Glibenclamid sind verschiedene zusätzliche Leistungen begleitend zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus durchzuführen (2-5). Während die Fachinformation für Sitagliptin lediglich regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion vorsieht, sind für Glimepirid und Glibenclamid eine Reihe weiterer zusätzlicher Kontrollen erforderlich. Hierzu gehört die Notwendigkeit für begleitende Kontrollen des Blutzuckers, Harnzuckers und des HbA1c. Weiterhin ist für Glimepirid eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds und der Leberfunktion empfohlen, während für Glibenclamid eine Kontrolle der Blutfette empfohlen ist. Die Fachinformationen für Glimepirid und Glibenclamid betonen zudem die Notwendigkeit einer engmaschigen Kontrolle und Überwachung der Patienten in definierten Behandlungssituationen.

Die Fachinformationen zu Sitagliptin, Glimepirid und Glibenclamid enthalten keine präzisen Angaben zu einer erforderlichen oder empfohlenen Anzahl der Kontrollen pro Jahr. Es wird daher angenommen, dass jede der erforderlichen und empfohlenen Kontrollen 1 x pro Quartal erfolgt, mit Ausnahme der Messung des Blutzuckers. Die Notwendigkeit einer regelmäßigen HbA1c Kontrolle für Sitagliptin ergibt sich nicht aus der Fachinformation. Jedoch erscheint die Annahme plausibel, dass diese Untersuchung im Rahmen einer kontinuierlichen Überwachung der Diabetes-Erkrankung quartalsweise erfolgt und unabhängig von der gewählten Behandlung ist. Weiterhin wird im Rahmen der Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass in Verbindung mit der Verordnung von Glimepirid und Glibenclamid jedes Quartal eine Laboruntersuchung auf AP, GOT, GPT,  $\gamma$ -GT und Kreatinin erforderlich ist sowie ein vollständiger Blutstatus erhoben wird. Zudem ist eine einheitliche Versandpauschale in Zusammenhang mit jedem Arztbesuch zu berücksichtigen, bei dem eine oder mehrere Laboruntersuchungen durchgeführt wurden.

*In den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zu Sitagliptin wird ausgeführt, dass „...für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt wurden, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt...“ (7). Dieser Argumentation wird gefolgt.*

*Darüber hinaus wird in den Tragenden Gründen festgestellt, dass „...die Kosten für Blutzuckerteststreifen und Lanzetten nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt werden. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine*

*Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, diese nicht berücksichtigt wurden...“.*

Dieser Auffassung kann nicht gefolgt werden, da der Einsatz von Blutzuckerteststreifen bei der Behandlung mit oralen Antidiabetika ein elementarer Bestandteil bei der Kostenbetrachtung in der Nutzenbewertung ist. Dies wurde im Rahmen der ersten Nutzenbewertung und anhand eines Rechtsgutachtens ausführlich erläutert, im Folgenden wird abermals auf die maßgeblichen Gründe dafür eingegangen (10, 11).

Der G-BA hat in einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vom 17. März 2011 Verordnungseinschränkungen für Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die nicht mit Insulin behandelt werden, beschlossen (9). Für Patienten mit instabiler Stoffwechsellage, die eine orale antihyperglykämische Behandlung erhalten, bleibt die Verordnungsfähigkeit von Harn- und Blutzuckerteststreifen auch weiterhin bestehen. Die AM-RL führt weiter aus, dass eine instabile Stoffwechsellage gegeben sein kann bei interkurrenten Erkrankungen, Ersteinstellung auf oder Therapieumstellung bei oralen Antidiabetika mit hohem Hypoglykämierisiko (grundsätzlich je Behandlungssituation bis zu 50 Teststreifen). Ein hohes Hypoglykämierisiko haben Sulfonylharnstoffe, aber nicht Sitagliptin.

Zudem bewerten alle KVen im Zusammenhang mit einer oralen antihyperglykämischen Therapie die Verordnung von maximal 50 Blutzuckerteststreifen je Quartal als begründet (11). Daher wurde für eine Behandlung mit Sulfonylharnstoffen eine Spanne von 0 bis 50 Blutzuckerteststreifen pro Quartal veranschlagt (Tabelle 3-11).

Publizierte Angaben zur Verordnung von Blutzuckerteststreifen liefern vergleichbare Zahlen. Nauck et al. empfehlen den Einsatz von 1 bis 2 Blutzuckerteststreifen pro Woche (13 bis 26 je Quartal) bei Patienten mit Hypoglykämierisiko und 1 bis 5 Blutzuckerteststreifen pro Woche (13 bis 65 je Quartal) in besonderen Therapiesituationen (12).

Für die Blutzuckermessung müssen auch Hilfsmittel wie ein Blutzuckermessgerät und sterile Lanzetten in die Kostenberechnung einfließen, da diese für eine Blutzuckerselbstmessung zwingend erforderlich sind. Beide Hilfsmittel sind im Hilfsmittelverzeichnis enthalten und gehören zur Leistungspflicht der GKV. Ihr Einsatz ergibt sich zwingend aus den Fach- und Gebrauchsinformationen, da die Blutzuckerselbstmessung ohne diese Hilfsmittel nicht durchführbar wäre. Eine Mehrfachverwendung von Lanzetten ist laut Packungsbeilage nicht empfohlen, da dies mit einem Risiko von Verunreinigungen und Infektionen verbunden ist. Die Berechnung des Verbrauches orientiert sich an der Spanne für die Blutzuckerteststreifen. Für die Blutzuckerselbstmessung wird auch ein entsprechendes Blutzuckermessgerät benötigt, welches von der GKV erstattet wird. Ausgehend von einer durchschnittlichen Lebensdauer dieser Geräte von 5 Jahren wurden die Anschaffungskosten gleichmäßig über einen Zeitraum von 5 Jahren abgeschrieben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Blutzuckerteststreifen	0,24 € <sup>a</sup>
Lanzetten	0,02 € <sup>b</sup>
Blutzuckermessgerät	9,90 € <sup>c</sup>
Lauer Taxe (Stand 01.04.2016), jeweils Darstellung der preisgünstigsten Packung/ des preisgünstigsten Gerätes. <sup>a</sup> Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St. (2 x 25 St.) <sup>b</sup> Anzahl Lanzetten/Packung = 200 Stück <sup>c</sup> Abschreibung über 5 Jahre GKV: gesetzliche Krankenversicherung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-12 listet die Kosten pro Einheit für jede der berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auf. Die Kosten für Blutzuckermessgerät, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten wurden einer Abfrage der Lauer Taxe entnommen; dabei wurde in Anlehnung an die G-BA Beschlüsse zu Antidiabetika jeweils die preisgünstigste Packung bzw. das preisgünstigste Gerät herangezogen.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-12 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung <sup>b</sup>	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Tausend Euro
Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Nicht zutreffend	0 €	0 €
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät)	0 € - 53,78 €	0 € - 28.100,05 €
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät)	0 € - 53,78 €	0 € - 28.100,05 €

<sup>a</sup> Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1).  
<sup>b</sup> Fachinformation Januvia<sup>®</sup>, Xelvia<sup>®</sup> (2, 3), Glimepirid (4), Glibenclamid (5). Abschnitt 4.2, Dosierung.  
 Zielpopulation: 522.500  
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung.  
 MSD eigene Recherchen und Berechnungen.

### **3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten**

*Geben Sie in Tabelle 3-14 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-6, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-7) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.*

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>1</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro <sup>a</sup>	
Sitagliptin 100 mg <sup>2</sup>	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Sitagliptin: 565,01 € Zusatzkosten: 0,00 € <b>Summe: 565,01 €</b>	Sitagliptin: 295.215,17 € Zusatzkosten: 0,00 € <b>Summe: 295.215,17 €</b>		
Glimepirid 1-6 mg	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Glimepirid: 30,62 € - 160,60 € Zusatzkosten: 0 € - 53,78 € <b>Summe: 30,62 € - 214,38 €</b>	Glimepirid: 15.998,66 € - 83.913,50 € Zusatzkosten: 0 € - 28.100,05 € <b>Summe: 15.998,66 € - 112.013,55 €</b>		
Glibenclamid 1,75-10,5 mg	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.	Glibenclamid: 13,34 € - 80,06 € Zusatzkosten: 0 € - 53,78 € <b>Summe: 13,34 € - 133,84 €</b>	Glibenclamid: 6.971,60 € - 41.829,61 € Zusatzkosten: 0 € - 28.100,05 € <b>Summe: 6.971,60 € - 69.929,66 €</b>		
<sup>1</sup> Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1). <sup>2</sup> G-BA Beschluss und TrG Sitagliptin (6, 7). Zielpopulation: 522.500 GKV: gesetzliche Krankenversicherung. MSD eigene Recherchen und Berechnungen.					

<sup>a</sup> Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-5, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-6 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Wir beziehen unsere Versorgungsanteile auf die Zielpopulation, d. h. erwachsene GKV-Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist (n = 522.500).

Von diesen wurden im Jahre 2015 geschätzt 239.000 Patienten (46 %) in der GKV mit einer Sitagliptin-Monotherapie behandelt (Januvia<sup>®</sup> oder Xelevia<sup>®</sup>).

Grundlage dieser Berechnungen waren der IMS Disease Analyzer und das IMS National Prescription Audit (13, 14).

Aus dem IMS Disease Analyzer heraus, einer etwa 1 % Stichprobe der Versorgung in Deutschland, wurde zunächst der Anteil der Patienten mit einer Sitagliptin-Monotherapie (Januvia<sup>®</sup> oder Xelevia<sup>®</sup>) an allen Patienten mit Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup> oder Xelevia<sup>®</sup>) geschätzt.

Aus dem IMS National Prescription Audit heraus, einer Erfassung nahezu aller Verordnungen zu Lasten der GKV, wurde sodann die Summe aller Therapietage mit Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup> oder Xelevia<sup>®</sup>) bestimmt und dividiert durch die mittleren Therapietage pro Patient und Jahr (15).

Die so erhaltene Summe aller Patienten mit Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup> oder Xelevia<sup>®</sup>) aus dem IMS National Prescription Audit heraus, wurde abschließend mit dem Anteil der Patienten mit einer Sitagliptin-Monotherapie (Januvia<sup>®</sup> oder Xelevia<sup>®</sup>) an allen Patienten mit Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup> oder Xelevia<sup>®</sup>) aus dem IMS Disease Analyzer heraus multipliziert.

Belastbare Prognosen für künftige Versorgungsanteile sind aufgrund zahlreicher Markteintritte und -austritte sowie anderer Unwägbarkeiten nicht möglich.

Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus präferieren vor allem eine Körpergewichtssenkung, eine effektive Blutzuckerkontrolle sowie die Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere hypoglykämischer Episoden (16-19).

Sitagliptin stellt aufgrund seiner guten Verträglichkeit, der positiven Effekte auf das Körpergewicht, der effektiven Blutzuckerkontrolle sowie des niedrigen Hypoglykämierisikos eine Therapieoption dar, die auf die vorrangigen Bedürfnisse der Patienten ausgerichtet ist.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gegenüber den in Tabelle 3-14 dargestellten Kosten für die Zielpopulation werden wesentlich niedrigere Jahrestherapiekosten für die GKV erwartet, was durch einen geringeren Versorgungsanteil von Sitagliptin begründet ist.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

In den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 wurden die folgenden Quellen berücksichtigt:

Angaben zum Behandlungsmodus (Patientengruppe, Dosierung, Behandlungsdauer und Verordnungseinschränkungen und Gegenanzeigen) für die zu berücksichtigenden Medikamente Sitagliptin, Glimepirid und Glibenclamid wurden den jeweiligen Fachinformationen in ihrer aktuellen Form entnommen. Für die Bestimmung der DDD wurde die amtliche deutsche Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation berücksichtigt. Weiterhin wurden alle zusätzlich notwendigen GKV Leistungen unter Berücksichtigung der jeweils gültigen Fachinformation bestimmt.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Lauer Taxe (Stand 01.04.2016) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Für die Bestimmung der Anzahl der erforderlichen Blutzuckerteststreifen wurde der G-BA Beschluss zu Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Typ-2-Diabetes mellitus herangezogen.

Die Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV Leistungen, für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie, erfolgte durch MSD unter Berücksichtigung der zuvor genannten Quellen.

Schätzungen zum Versorgungsanteil von Sitagliptin als Monotherapie basierten auf IMS Daten des National Prescription Audit<sup>®</sup> und des Disease Analyzers<sup>®</sup>. Alle weiteren Angaben wurden der publizierten Literatur entnommen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-028, 2012-B-029. Datum des Gesprächs: 20.08.2012.
2. BERLIN-CHEMIE AG. Fachinformation Xelvia<sup>®</sup> (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 24.05.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Januvia<sup>®</sup> (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 24.05.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
4. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Glimepirid AbZ Tabletten (Glimepirid). Stand: Juli 2013. Zugriff am: 24.05.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
5. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Glibenclamid AbZ Tabletten (Glibenclamid). Stand: November 2014. Zugriff am: 24.05.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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. 2013. Zugriff am: 20.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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. 2013. Zugriff am: 04.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2520/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin-Metformin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2520/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_TrG.pdf).
  8. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. 2016.
  9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2. 2011. Zugriff am: 25.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1307/2011-03-17\\_AM-RL3\\_Blutzuckerteststreifen\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1307/2011-03-17_AM-RL3_Blutzuckerteststreifen_BAnz.pdf).
  10. Burgardt C, Sträter B, Ambrosius M. Rechtliche Stellungnahme zur Einbeziehung der Blutzuckertestkosten im Rahmen des Bewertungsverfahrens für Sitagliptin. 18.02.2013.
  11. MSD SHARP & DOHME GMBH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup>). Modul 3A. Stand: 30.06.2013. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-277/2013-03-26\\_Modul3A\\_Sitagliptin.pdf2013](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-277/2013-03-26_Modul3A_Sitagliptin.pdf2013).
  12. Nauck MA, El-Ouaghlidi A, Vardarli I. Blutzuckerselbstkontrolle bei Diabetes mellitus. Plädoyer für ein individuelles Selbstkontrollkonzept. Dtsch Arztebl Int. 2009;106(37):587-94.
  13. IMS Health GmbH & Co. OHG. IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer. Therapie der Type-2-Diabetes Patienten. [MSD data on file]. 2015.
  14. IMS Health GmbH & Co. OHG. IMS National Prescription Audit<sup>™</sup>. Versorgungsanteile Typ-2-Diabetes. [MSD data on file]. 2015.
  15. Decision Resources Group (DRG). Disease Landscape & Forecast: Type 2 Diabetes. Analyzing and Forecasting the Commercial Outlook for Drugs on the Market and in Research and Development. 2016.
  16. Bøgelund M, Vilsbøll T, Faber J, Henriksen JE, Prior R, Lammert G, et al. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark – a discrete choice experiment. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2011.625404#.VynrVv5Pr-g>. Current Medical Research and Opinion, 2011;27(11):2175-83.
  17. Gelhorn HL, Stringer SM, Brooks A, Thompson C, Monz BU, Boye KS, et al. Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013.;15:802-9.
  18. Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2007;16(7):1251-65.
  19. Mohamed AF, Zhang J, Johnson FR, Duprat Lomon I, Malvolti E, Townsend R, et al. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: Patient preferences. Diabetes & metabolism. 2013;39:397-403.



### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

#### **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels, die sich aus der Fachinformation ergeben**

Januvia<sup>®</sup> ist bei Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Mono- oder Kombinationstherapie zugelassen. Die Anwendungsgebiete definieren sich dabei gemäß Fachinformation (1) wie folgt:

#### **Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels (Abschnitt 4.1 der Fachinformation)**

„Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia<sup>®</sup> 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 Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
- 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.

*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.

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

Bei einer qualitätsgesicherten Anwendung von Januvia<sup>®</sup> gilt es unter Berücksichtigung der entsprechenden Dosierung der jeweiligen Patientenpopulationen insbesondere die Gegenanzeigen sowie die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, siehe unten (Abschnitte 4.3 sowie 4.4 der Fachinformation).

Januvia<sup>®</sup> sollte während Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden; Daten zur einem Einfluss auf die menschliche Fertilität liegen nicht vor (siehe unten, Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

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

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

Besondere Maßnahmen zum Nebenwirkungsmanagement sind in der Fachinformation nicht vorgegeben, außer zu den im Kapitel „Warnhinweise“ beschriebenen Nebenwirkungen. Ärzte, medizinisches Fachpersonal sowie Patienten sind aufgefordert, den Verdacht auf Nebenwirkungen der nationalen Überwachungsbehörde zu melden. Berichtete Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt.

Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen, supportiven Maßnahmen ergriffen werden (Abschnitt 4.9 der Fachinformation).

### **Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)**

## Dosierung

Die Dosis beträgt 100 mg Sitagliptin einmal täglich. Bei Anwendung in Kombination mit Metformin und/oder einem PPAR $\gamma$ -Agonisten, sollte die Dosis von Metformin und/oder des PPAR $\gamma$ -Agonisten beibehalten und Januvia<sup>®</sup> gleichzeitig gegeben werden.

Wenn Januvia<sup>®</sup> mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kombiniert wird, kann eine niedrigere Dosis des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken.

Wird eine Dosis Januvia<sup>®</sup> vergessen, sollte der Patient die Einnahme nachholen, sobald er sich daran erinnert. Es sollte jedoch keine doppelte Dosis am selben Tag eingenommen werden.

## Spezielle Patientengruppen

### *Nierenfunktionsstörung*

Wenn die Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum in Betracht gezogen wird, sollten die Voraussetzungen für die Einnahme bzw. Anwendung einer solchen Kombination bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen überprüft werden.

Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl]  $\geq$  50 ml/min) benötigen keine Dosisanpassung.

Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl  $\geq$  30 bis  $<$ 50 ml/min) beträgt die Dosis von Januvia<sup>®</sup> 50 mg einmal täglich.

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl  $<$ 30 ml/min) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD), die eine Hämo- oder Peritonealdialyse erfordert, beträgt die Dosis von Januvia<sup>®</sup> 25 mg einmal täglich. Das Arzneimittel kann ohne Berücksichtigung der Dialysezeiten gegeben werden.

Da die Dosierung der jeweiligen Nierenfunktion anzupassen ist, wird empfohlen, diese vor der Einstellung auf Januvia<sup>®</sup> und in regelmäßigen Abständen danach zu untersuchen.

### *Leberfunktionsstörung*

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung benötigen keine Dosisanpassung. Januvia<sup>®</sup> wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht und Vorsicht ist geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Da Sitagliptin jedoch vorwiegend renal eliminiert wird, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Sitagliptin durch eine schwere Leberfunktionsstörung beeinflusst wird.

### *Ältere Patienten*

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sitagliptin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Januvia<sup>®</sup> kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

### **Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

#### Allgemeine Hinweise

Januvia<sup>®</sup> sollte weder bei Typ-1-Diabetikern noch zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

#### Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP-4 Inhibitoren wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten informiert werden, dass anhaltende starke Bauchschmerzen das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis sein können. Nach Absetzen von Sitagliptin wurde ein Abklingen der Pankreatitis beobachtet (mit oder ohne supportive Behandlung), aber es wurde auch über sehr seltene schwerwiegende Fälle nekrotisierender oder hämorrhagischer Pankreatitis und/oder Todesfälle berichtet. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sind Januvia<sup>®</sup> sowie andere potenziell eine Pankreatitis verursachende Arzneimittel abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis, ist die Therapie mit Januvia<sup>®</sup> nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist Vorsicht geboten.

#### Hypoglykämien bei Kombination mit anderen Antidiabetika

In klinischen Studien zu Januvia<sup>®</sup> als Monotherapie und als Teil einer Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, von denen es nicht bekannt ist, dass sie zu Hypoglykämien führen (d.h. Metformin und/oder ein PPAR $\gamma$ -Agonist) war die Häufigkeit der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien ähnlich der unter Plazebo. Hypoglykämien wurden beobachtet, wenn Sitagliptin in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff angewendet wurde.

Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.2).

### Nierenfunktionsstörung

Sitagliptin wird renal eliminiert. Um Plasmakonzentrationen von Sitagliptin zu erreichen, die denjenigen von Patienten mit normaler Nierenfunktion entsprechen, werden für Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung sowie für Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium, die Hämo- oder Peritonealdialyse benötigen, geringere Dosierungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wenn die Einnahme von Sitagliptin in Kombination mit einem anderen Antidiabetikum in Betracht gezogen wird, sollten die Voraussetzungen für die Einnahme bzw. Anwendung einer solchen Kombination bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen überprüft werden.

### Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter Sitagliptin über schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Diese Reaktionen schließen Anaphylaxie, Angioödem und exfoliative Hauterscheinungen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom mit ein. Das Auftreten dieser Reaktionen erfolgte innerhalb der ersten drei Monate nach Beginn der Behandlung, einigen Berichten zufolge nach der ersten Dosis. Falls ein Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion besteht, ist Januvia<sup>®</sup> abzusetzen. Andere mögliche Ursachen für das Ereignis sind abzuklären und eine alternative Diabetesbehandlung ist einzuleiten.

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

### Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten legen nahe, dass die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel gering ist.

*In vitro*-Studien wiesen darauf hin, dass primär das Enzym CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortlich ist. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion spielt die Metabolisierung, einschließlich der über CYP3A4, nur eine geringe Rolle für die Clearance von Sitagliptin. Die Metabolisierung könnte jedoch bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium verändern. Der Einfluss potenter CYP3A4-

Inhibitoren bei Nierenfunktionsstörungen wurde bisher nicht im Rahmen einer klinischen Studie untersucht.

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

*Metformin*: Die gemeinsame Anwendung mehrfacher, zweimal täglicher Dosen von 1.000 mg Metformin mit 50 mg Sitagliptin führte bei Typ-2-Diabetikern nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Sitagliptin.

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

#### Die Wirkung von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

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

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

Sitagliptin könnte *in-vivo* ein schwacher Inhibitor von p-Glykoprotein sein.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)**

#### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Sitagliptin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen gezeigt. Das potenzielle Risiko beim Menschen ist unbekannt. Aufgrund der fehlenden Humandaten sollte Januvia® während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sitagliptin in die menschliche Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Sitagliptin in die Muttermilch übergeht. Daher sollte Januvia® während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

#### Fertilität

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

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

Januvia® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollte man bei Fahrtätigkeit oder beim Bedienen von

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei Einnahme von Januvia® in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin ein Risiko für eine Hypoglykämie besteht.

### **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels, die sich aus der Gebrauchsinformation ergeben**

Es gibt keine – über die in der Fachinformation dargestellten hinausgehenden - Anforderungen in der Gebrauchsinformation für Januvia® (siehe Gebrauchsinformation Januvia, 2016).

#### **Anforderungen an die Diagnostik**

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

Aus der Fachinformation für Sitagliptin (1) ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik.

Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.1 weiter oben (siehe entsprechende Kapitel der Fachinformation).

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

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

Aus der Fachinformation für Sitagliptin (1) ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Fachpersonals.

Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.1 weiter oben (siehe entsprechende Kapitel der Fachinformation).

Das medizinische Fachpersonal wird zur Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung über das nationale Meldesystem aufgefordert, um eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels zu gewährleisten.

### **Anforderungen an die Infrastruktur**

Besondere Anforderungen an die Infrastruktur der behandelnden Ärzte ist der Fachinformation nicht zu entnehmen (1).

### **Anforderungen an die Behandlungsdauer**

Eine generelle Beschränkung der Dauer der Behandlung der Patienten - über die in Abschnitt „Warnhinweise“ hinaus beschriebenen Bedingungen - ist derzeit nicht gegeben (1).

### **Notwendigkeit kurz- oder langfristiger Überwachungsmaßnahmen**

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

Hinsichtlich Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen sollten Patienten über Symptome einer akuten Pankreatitis (anhaltende starke Bauchschmerzen) informiert werden; bei Verdacht auf eine Pankreatitis ist Januvia® abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis, ist die Therapie mit Januvia® nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist generell Vorsicht geboten (1).

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

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

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

Da primär das Enzym CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortlich ist, könnte die Metabolisierung jedoch bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium verändern (1).

Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen, supportiven Maßnahmen ergriffen werden, z. B. nicht resorbierte Substanz aus dem Gastrointestinaltrakt entfernen, den Patienten klinisch überwachen (einschließlich der Erstellung eines EKGs) und evtl. erforderliche unterstützende Behandlungen einleiten (1).

### **Interaktion mit Arzneimitteln**

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

Da primär das Enzym CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortlich ist, könnte die Metabolisierung jedoch bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium verändern (1).

### **Interaktion mit Lebensmitteln**

Interaktionen mit Lebensmitteln werden in der Fachinformation nicht beschrieben. Da die gleichzeitige Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Januvia<sup>®</sup> hatte, kann Januvia unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden (siehe Abschnitt Dosierung der Fachinformation Januvia<sup>®</sup>, 2016).

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

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

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Die Anforderungen an diesen Abschnitt werden insofern interpretiert, als dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, als auch gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie Anhang IID – Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels zu machen sind.

#### **Anforderungen aus Annex IIB**

##### **Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

##### **Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen**

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

##### **Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

(2)

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

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

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Im Zusammenhang mit dem PSU 032 Verfahren (EMA/H/C/722/PSUSA/2711/201408) wurde 2015 ein Annex IV für Januvia erstellt, mit folgender wissenschaftlicher Schlussfolgerung und Begründung für die Änderungen der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen:

#### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts der PSURs für Sitagliptin zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Die Evidenz bezüglich eines Zusammenhangs zwischen bullösem Pemphigoid und der Anwendung von DPP-4 Inhibitoren, einschließlich Sitagliptin nimmt zu. Die vier in der Literatur berichteten Fälle, von denen einer eine eindeutig positive Dechallenge zeigte, deuten auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Sitagliptin und bullösem Pemphigoid hin. Störfaktoren scheinen das Auftreten dieser Fälle nicht zu erklären. In Anbetracht dieser Literatur-Fälle, des möglichen Mechanismus und weiterer Spontanberichte, war der PRAC

der Auffassung, dass „bullöses Pemphigoid“ als Nebenwirkung in die Produktinformation aufgenommen werden sollte.

Basierend auf der Fachliteratur und den berichteten Fällen von Polyarthritiden und Arthropathie, sollte die Produktinformation darüber hinaus mit der Aufnahme von Arthropathie als Nebenwirkung aktualisiert werden.

Im Hinblick auf die verfügbaren Daten zu Sitagliptin betrachtet der PRAC daher die Änderungen der Produktinformation als begründet.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Sitagliptin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die den Wirkstoff Sitagliptin enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, positiv ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern.“ (Community Register of Medicinal Products for Human Use; Januvia, <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h383.htm>).

Den Empfehlungen des CHMP wurde mit der Aufnahme der o.g. Nebenwirkungen in die Fachtexte nach Abschluss des PSU Verfahrens Folge geleistet, bei der FDC Janumet wurden diese Nebenwirkungen im Worksharing Verfahren WS/0741 mit integriert.

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

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

#### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Zusammenfassungen des EU-Risk-Management-Plan werden erst seit März 2014 für neu zugelassene Arzneimittel im EPAR auf der EMA Homepage veröffentlicht. Unten vorliegende Tabelle 3-15 ist dem Kapitel VI.1 „Elements For Summary Tables in the EPAR“ der RMP Version 6.0 entnommen (3).

#### VI.1.4 Tabellarische Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen

Die wichtigen Sicherheitsbedenken für Sitagliptin werden allein durch Routinemaßnahmen zur Risikominimierung minimiert.

Tabelle 3-15: Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Pankreatitis	SmPC: Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen	Keine
<b>Wichtige potentielle Risiken</b>		
Infektionen: Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und verwandte Bezeichnungen (Bronchitis, akute Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis, und Rhinitis)	SmPC: Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
Neurotoxizität: Tremor, Ataxie und Gleichgewichtsstörungen	Keine	Keine
Suizidale Gedanken, Suizid und Depression	Keine	Keine
Hautreaktionen: Kontaktdermatitis	Keine	Keine
Nierenfunktionsstörung, einschl. akutes Nierenversagen (mit gel. erforderlicher Dialyse)	SmPC: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen; Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen	Keine
Pankreaskarzinom	Keine	Keine
Rhabdomyolyse	Keine	Keine
<b>Fehlende Information</b>		
Patienten unter 18 Jahren	SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung; Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften; Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften	Keine
Exposition während Schwangerschaft und Stillzeit	SmPC: Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und	Keine
Theoretisches kanzerogenes Potential	Keine	Keine

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

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

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Keine weiteren Anforderungen.

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

Keine weiteren Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente.

Die in Abschnitt 3.4.1 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Januvia<sup>®</sup>. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Januvia<sup>®</sup> wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Januvia<sup>®</sup> hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Januvia<sup>®</sup> ist als Referenz diesem Dossier beigelegt.

Merck Sharp & Dohme. Fachinformation Januvia<sup>®</sup>. Verfügbar unter: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de). Zugriff April 2016 (1)

Merck Sharp & Dohme. Gebrauchsinformation Januvia<sup>®</sup> 2015 (4)

Merck Sharp & Dohme. Risk Management Plan (RMP), Version 6.0 für Januvia<sup>®</sup>, dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassungsdokumentation (3)

Community Register of Medicinal Products for Human Use. Januvia. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h383.htm> (5)

EPAR Januvia, 2016 [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) (2)

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Januvia<sup>®</sup> (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 25.05.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
2. MSD SHARP & DOHME GMBH. EPAR - Product Information Januvia<sup>®</sup> (Sitagliptin). Zugriff am: 18.04.2016. URL: [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).
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. RISK MANAGEMENT PLAN (RMP) Januvia. Version 6.0. Stand: 19.10.2015. .
4. MSD SHARP & DOHME GMBH. Gebrauchsinformation: Januvia<sup>®</sup> 100mg Filmtabletten. Sitagliptin. Stand: März 2015. Zugriff am: 24.05.2016. URL: <http://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/j/januvia-100-mg-filmtabletten/>.
5. MSD SHARP & DOHME GMBH. European Commission Community Register - PSUSA Januvia<sup>®</sup> (Sitagliptin). Zugriff am: 18.04.2016. URL: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150528131875/anx\\_131875\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150528131875/anx_131875_de.pdf).