

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

Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 B

*Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit
Metformin*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	11
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	22
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	24
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	25
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	28
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	28
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	33
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	36
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	38
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	43
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	46
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	47
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	48
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	50
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	50
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	59
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	60
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	62
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	64
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	64
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	65

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien	16
Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	23
Tabelle 3-3: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	24
Tabelle 3-4: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	29
Tabelle 3-5: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-6: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	34
Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	42
Tabelle 3-10: 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)	42
Tabelle 3-11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	44
Tabelle 3-12: Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung .	62

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Risiko für das Auftreten von Hypoglykämie (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤ 70 mg/dl) – in Abhängigkeit vom zuletzt gemessenen HbA1c-Wert, Behandlung bzw. Alter – in der Zulassungsstudie P024 (Reproduziert aus (10) 15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AUC	Area under the curve
C _{max}	Maximale oder Spitzen Serum Konzentration
CGM	Continuous glucose monitoring
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP)
CrCl	Kreatinin-Clearance
DDD	Defined Daily Dose
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
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	End-stage renal disease
EU	Europäische Union
EURD-Liste	Summary of Product Characteristics (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase = Alanin-Aminotransferase, ALT
HbA1c	Hämoglobin A1c

IDF	International Diabetes Federation
IMS	IMS Health, Marktforschungsinstitut
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
NNH	number-needed to-harm
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
OAT	Organischer Anionentransporter
OCT	Organischer Kationentransporter
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSU	Periodic Safety Update
PSUR	Periodic Safety Update Reports
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TrG	Tragende Gründe
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WIDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
γ -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 orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

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

In den Tragenden Gründen (TrG) 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) + Metformin ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Anwendung von Sitagliptin als Kombinationstherapie mit Metformin.
2. Vergleichende Studien mit Glipizid + Metformin 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 Kombinationstherapie Sitagliptin + Metformin wurde vom G-BA Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin 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 .

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.

Eine zusammenfassende Beschreibung des Typ-2-Diabetes mellitus mit Erläuterung der unterschiedlichen Krankheitsstadien, den daraus resultierenden therapeutischen Notwendigkeiten, sowie eine allgemeine Charakterisierung der Zielpopulation ist in Modul 3A, Abschnitt 3.2.1, dargestellt.

Charakterisierung der Zielpopulation von Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

Aufgrund der in der Fachinformation für Sitagliptin wiedergegebenen Anwendungsgebiete sind alle erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken, für eine Behandlung mit Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin 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.

Eine ausführliche Beschreibung des therapeutischen Bedarfs ist in Modul 3A, Abschnitt 3.2.2, dargestellt.

Therapieziele:

In der aktuellen Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) werden die Zielkorridore, die zwischen Arzt und Patient vereinbart werden, aufgeführt und erklärt. Diese „Zielwerte“ bzw. „Zielkorridore“ informieren den Arzt, die diabetologisch geschulte Fachkraft und den Patienten über einen im Regelfall medizinisch sinnvoll anzustrebenden Wert bzw. Wertkorridor. Sie werden nicht nur durch den Diabetes definiert, sondern hängen auch von Alter, Begleiterkrankungen, Komplikationen einer Behandlung sowie begleitenden Risikofaktoren ab (1).

Allgemeine Therapieziele

Die allgemeinen Therapieziele bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus wurden in Modul 3A, Abschnitt 3.2.2, aufgeführt. Sie umfassen Lebensstilveränderungen, Blutdruck Behandlung, dem Einstellen des Glukosestoffwechsel, die Optimierung des Lipidstatus und ein gesundes Körpergewicht (2).

Oft können diese Ziele mit Lebensstiländerungen alleine nicht erreicht werden. Meist müssen medikamentöse Therapien zur Unterstützung herangezogen werden. Metformin wird aufgrund seiner belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, makrovaskulärer Risikoreduktion sowie weiterer günstiger Eigenschaften, insbesondere des geringen Einflusses auf Gewicht und der geringen Hypoglykämierate als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. Bei nicht ausreichender Senkung der Plasmaglukose sollte die Medikation mit Metformin fortgesetzt und mit Insulin kombiniert werden (Algorithmus von AkdÄ und DEGAM) oder es kann mit anderen oralen Antidiabetika kombiniert werden (Algorithmus von DDG und DGIM) (1).

Eine Zweifachkombination von oralen Antidiabetika ist von daher für viele Patienten aus metabolischen Gründen erforderlich und im Hinblick auf Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen günstiger, da in der Kombination häufig niedriger dosiert werden kann. Für die Auswahl der Kombinationen gibt es wenig eindeutige Evidenz. Dabei spielen Patientenpräferenzen, individuelle Therapieziele, Einfachheit der Behandlung, eventuelle Kontraindikationen eine wichtige Rolle. Falls aufgrund der Komplexität der Therapie der vaskulären Risikofaktoren oder von Komorbiditäten (u. a. COPD, Depression, chronische Schmerzzustände etc.) die Zahl oraler Antidiabetika zu komplex wird, können Kombinationspräparate oder parenterale blutglukosesenkende Prinzipien sinnvoll und für den Patienten hilfreich sein. Je höher der HbA1c-Wert, umso wahrscheinlicher ist ein früher Einsatz von Insulin notwendig (2).

Als orale Kombinationspartner kommen Sulfonylharnstoffe und DPP-4 Inhibitoren in Frage. Die Sulfonylharnstoffe haben eine dosisabhängige Senkung der Plasmaglukose und des HbA1c nachgewiesen. Die Wirksamkeit einer Sulfonylharnstofftherapie hinsichtlich der Reduktion des mikrovaskulären Risikos konnte für bestimmte Sulfonylharnstoffe

(Glibenclamid und Gliclazid) beobachtet werden. Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt in der Regel im Behandlungsverlauf nach. Sie sind deshalb als Langzeitmonotherapie des Typ-2-Diabetes mellitus nur bedingt geeignet. Als häufige unerwünschte Nebenwirkungen sind Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen, gelegentlich kommt es zu gastrointestinalen Beschwerden und allergischen Hautreaktionen (1).

DPP-4 Inhibitoren besitzen im Gegensatz zu den Sulfonylharnstoffen aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko (1).

Laut der NVL ist das Ziel einer effektiven Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen.

Patientenrelevanz von Hypoglykämien

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien

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 (1).

Hypoglykämien bringen eine Vielzahl von Gefährdungen mit sich (3). So können Hypoglykämien die Lebensqualität des betroffenen Patienten stark einschränken (4). Darüber hinaus bringen sie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko mit sich (5) und erhöhen das Mortalitätsrisiko (6).

Schwere Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien haben die gefährlichsten Verläufe (7):

- 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 (7).
- Die renale Exkretion von Glibenclamid und Glimepirid sowie ihrer hypoglykämisch aktiven Metaboliten ist bei Niereninsuffizienz unvorhersehbar prolongiert.
- Es existieren unvorhersehbare Interaktionen mit Medikamenten (ACE-Hemmer, Aspirin, Fibrate, NSAR, Sedativa, Gyrase-Hemmer, Sulfonamide).
- Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien können insbesondere bei älteren Diabetikern über Stunden und Tage wiederkehren und erfordern deshalb eine längere Nachbeobachtung.

- Todesfälle durch Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien sind belegt; von einer erheblichen Dunkelziffer ist auszugehen.

Konsequenzen von Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien (7):

- Das Hypoglykämierisiko korreliert besonders eng mit dem HbA1c-Wert und damit mit der Blutzuckerkontrolle: Niedrige HbA1c-Werte sind ein sensitiver Prädiktor für rekurrente, häufig vom Patienten, von Angehörigen oder Pflegepersonal nicht bemerkte Unterzuckerungen.
- Hypoglykämien bei älteren Patienten sind eine besondere Herausforderung. 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 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.
- Dass Hypoglykämien Herzrhythmusstörungen induzieren, wird durch Einzelfallbeobachtungen und prospektive Untersuchungen gestützt. In einer aktuellen Untersuchung wurden simultan Blutglukose und EKG über 24 Stunden bei 24 Patienten mit Typ-1-Diabetes analysiert (8). In dieser Studie konnte ein simultanes Auftreten von Herzrhythmusstörungen während 62 % der hypoglykämischen Phasen dokumentiert werden. Stahn et al haben Patienten mit Typ-2-Diabetes mittels CGM und 24-Stunden-EKG untersucht. Sie legen aufgrund der Studienergebnisse einen Zusammenhang zwischen einem gesteigerten Risiko für Arrhythmien durch Episoden schwerer Hypoglykämien nahe (9).
- Bei anhaltender Hypoglykämie kommt es zu einer irreversiblen Schädigung und Zellnekrose mit dauerhaften klinischen Defiziten. Der Mechanismus der Schädigung ist dem der zerebralen Ischämie verwandt.
- 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.
- Auch stören Hypoglykämien nachhaltig die körpereigenen Gegenregulationsmechanismen und vor allem auch die Wahrnehmung früher Hypoglykämiesymptome, so dass das individuelle Risiko einer Hypoglykämie zunimmt.

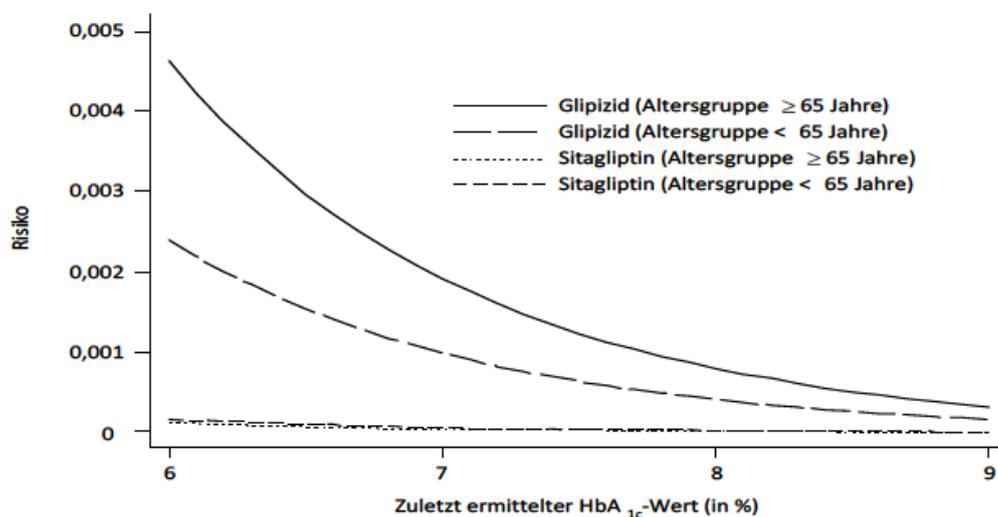
Vermeidung von Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien (in Kombination mit Metformin)

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

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

Genau dieses findet sich nach Abbildung 3-1: Unter Metformin + Sulfonylharnstoff eine höhere Inzidenz an bestätigten Hypoglykämien bei älteren (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten. Im Gegensatz dazu unter Metformin plus Sitagliptin selbst am HbA_{1c}-Zielwert in beiden Altersgruppen ein verschwindend geringes Hypoglykämierisiko.

Abbildung 3-1: Risiko für das Auftreten von Hypoglykämie (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤ 70 mg/dl) – in Abhängigkeit vom zuletzt gemessenen HbA_{1c}-Wert, Behandlung bzw. Alter – in der Zulassungsstudie P024 (Reproduziert aus (10))



Aus der Sicht des einzelnen Patienten bzw. Arztes mögen stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien selten erscheinen; aus der Sicht der GKV-Versichertengemeinschaft (Zielpopulation) im Zeitraum 2011 - 2015 allerdings gewiss nicht (Tabelle 3-1, gelb).

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

- 105 Todesfällen aufgrund einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie
- 6.872 Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie
- 67.121 schwerwiegenden Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien sowie
- 3.479.126 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 plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	Sitagliptin/Metformin-Patienten in freier oder fixer Kombination (n=524.000)		Gesamte Zielpopulation (n=634.000)	
		2015	2016-2020	2015	2016-2020
Symptomatische Hypoglykämien mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (≤3,9 mmol/l)					
Sulfonylharnstoff ^a	1098	575.098	2.875.492	695.825	3.479.126
Sitagliptin ^a	131	68.408	342.038	82.768	413.839
Verhinderte Ereignisse		506.691	2.533.455	613.057	3.065.287
Hypoglykämien mit medizinischen Maßnahmen oder Neuroglykopenie					
Sulfonylharnstoff ^a	21	11.095	55.476	13.424	67.121
Sitagliptin ^a	4	1.849	9.244	2.237	11.185
Verhinderte Ereignisse		9.246	46.231	11.187	55.937
Krankenhauseinweisungen wegen Hypoglykämie					
Sulfonylharnstoff ^b	2,168	1.136	5.680	1.374	6.872
Sitagliptin ^d	0,238	125	625	151	756
Verhinderte Ereignisse		1.011	5.055	1.223	6.116
Tod durch Hypoglykämie					
Sulfonylharnstoff ^c	0,033	17	87	21	105
Sitagliptin ^d	0,004	2	10	2	12
Verhinderte Ereignisse		16	78	19	94
a: Studie P803 mit Glimepirid.					
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) (Glæske et al., 2004, Grimmsmann et al., 2010).					
c: 10 tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien in 300.645 Personenjahren (Campbell, 1984).					
d: Reduktion schwerer Hypoglykämien (P024/P803, HR=0,11, 95% KI 0,03; 0,37, p≤0,001; Nutzendossier Sitagliptin vom 26. 03. 2013, Modul 1, S. 29).					

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

- 78 Todesfälle aufgrund einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie

- 5.055 Krankenhauseinweisungen aufgrund einer Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämie
- 46.231 schwerwiegende Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien sowie
- 2.533.455 bestätigte symptomatische Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien.

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

Kardiovaskuläre Sicherheit

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 (11). 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 (12).

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 (11). Für weitere Fragestellungen sind diese Studien nicht konzipiert und somit auch nicht auf die Beurteilung des kardiovaskulären Nutzens einer HbA1c-Senkung ausgelegt. Mit dem 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 (13-15).

Als Konsequenz wurden viele große kardiovaskuläre Endpunktstudien an über 150.000 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus initiiert (11). 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 (11):

- 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 seinen 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 %; $p = 0,98$) (16).

Insgesamt wurde mit TECOS die von der FDA geforderte kardiovaskuläre Sicherheitsstudie vorgelegt und das Studienziel der Nichtunterlegenheit zu Placebo + Standardtherapie erreicht (16). Ausführliche Informationen zu der Studie sind in Modul 4B 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 4B findet sich eine Zusammenfassung der systematischen Recherche aus Literaturdatenbanken und Studienregister der randomisierten Studien zur absoluten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität von Sulfonylharnstoff bzw. Metformin + Sulfonylharnstoff.

Es gibt nur eine einzige kardiovaskuläre Endpunktstudie [University Group Diabetes Program (UGDP)] (17):

- 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 (18):

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".

Für die Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff besteht ebenfalls gegenteilige Evidenz:

- Es findet sich eine Studie (UKPDS34) (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998) (19).

- In dieser Studie findet sich ein Schaden für Metformin + Glibenclamid („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Glibenclamid alleine.
- Nur 517 Patienten reichten in der UKPDS34-Studie aus, um für die Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff im Vergleich zu Sulfonylharnstoff alleine einen Anstieg der Gesamtsterblichkeit (17,5 % vs. 11,5 %, RR = 1,60, p (log-rank) = 0,041, number-needed to-harm (NNH) = 17 über 6 bis 7 Jahre) bzw. einen Anstieg der diabetesbezogenen Sterblichkeit (9,7 % vs. 5,2 %, RR = 1,96, p (log rank) = 0,039, number-needed-to-harm (NNH) = 23 über 6 bis 7 Jahre) nachzuweisen.
- Die Schadenssignale aus der UKPS34-Studie für Metformin + Glibenclamid im Vergleich zu Glibenclamid alleine wurden nie konfirmatorisch widerlegt.

Für alle anderen Sulfonylharnstoff-Metformin-Kombinationen einschließlich Metformin-Glimepirid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Metformin alleine bzw. Sulfonylharnstoff alleine; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden der Kombination Metformin + Sulfonylharnstoff.

Insgesamt wird in der Praxisleitlinie der DDG dieser Themenkomplex wie folgt zusammengefasst (2):

„Aufgrund der kritischen Analyse der UKPDS (1) ist die Evidenz bezüglich positiver Effekte auf harte klinische Endpunkte nicht in jedem Fall überzeugend. Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin zeigen im Gegenteil signifikante Steigerungen kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität. Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das für viele Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus inakzeptabel ist: Gewichtszunahme und Gefahr schwerer und prolongierter, teilweise letaler Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit Polypharmazie und Nierenfunktionsstörungen. Vor dem Hintergrund der Ergebnisse der umfangreichen Studien SAVOR (Saxagliptin), EXAMINE (Alogliptin, ist nicht in Deutschland erhältlich), TECOS (Sitagliptin) zum Effekt von DPP-4-Inhibitoren auf kardiovaskuläre Endpunkte, die in ihrem primären Endpunkt jeweils die kardiovaskuläre Sicherheit des untersuchten DPP-4-Inhibitors nachweisen konnten, stehen Alternativen zum Einsatz von Sulfonylharnstoffen zur Verfügung, die nicht mit einem erhöhten Risiko für schwere Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme assoziiert sind.“

Bedeutung einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin + Sitagliptin 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 (2). Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoffen - insbesondere in Kombination mit Metformin - wurden nie ausgeräumt. Im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen verfügt Sitagliptin über ein sehr geringes Risiko für hypoglykämische Ereignisse, wie unsere HbA1c-adjustierten Analysen zeigen (10). Durch das sehr geringe Risiko für hypoglykämische Ereignisse sind bei Verordnung von Sitagliptin keine Messungen des Blut- und Harnzuckers erforderlich. Eine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in prä-adipösen bis adipösen Populationen bleibt aus. Kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle sind in unseren Studien über zwei Jahre im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen seltener.

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin umfänglich den Anforderungen an eine wirksame und sichere Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung 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 modulübergreifende Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland wurde bereits in Modul 3A, Abschnitt 3.2.3 dargestellt. Deshalb wird für grundlegende Angaben zur Epidemiologie des Diabetes mellitus in Deutschland auf diese Darstellung verwiesen.

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. Dies entspricht etwa 6,5 Mio. (5,9 bis 7,5 Mio.) Menschen.

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 (20, 21).

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 (22-25).

Orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, bei erwachsenen Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken: ca. 634.600 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.

Die modulübergreifende Veränderung der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren wurde bereits in Modul 3A, Abschnitt 3.2.3 dargestellt. Deshalb wird für grundlegende Aussagen zur Entwicklung der Patientenzahl in den kommenden Jahren auf diese Darstellung verwiesen.

Für die nächsten 5 Jahre wurde ein erwarteter jährlicher Anstieg der Patientenzahl von ca. 14.000 ermittelt. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass für Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre mit keinen **wesentlichen** Änderungen zu rechnen ist.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 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). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Sitagliptin + Metformin	732.800	634.600

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 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 (22-25). 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 (26). Entsprechend des Zensus 2011 lag die Bevölkerungszahl im Dezember 2014 bei 81,2 Mio. Einwohnern (27). 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 3-3 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 3-3: 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
Sitagliptin + Metformin	Orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, bei erwachsenen Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	erheblich	634.600

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 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 erheblicher Zusatznutzen beansprucht. Die begründenden Daten sind im Detail in Modul 4B 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 3-2).

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; Zugriff: 16.02.2016), des IQWiG (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.

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. DOI: 10.6101/AZQ/000215. 2014.
2. 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.
3. Shaefer C, Hinnen D, Sadler C. Hypoglycemia and diabetes: increased need for awareness. Current medical research and opinion. 2016;1-8.
4. 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.
5. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review. Cardiovascular diabetology. 2013;12:135.
6. 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.
7. 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.

8. 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.
9. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S, et al. Relationship Between Hypoglycemic Episodes and Ventricular Arrhythmias in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Diseases: Silent Hypoglycemias and Silent Arrhythmias. *Diabetes care*. 2014;37:16–520.
10. Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams-Herman D, et al. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. *Current medical research and opinion*. 2012;28(8):1281-7.
11. Kahles F, Marx N. Aktuelle kardiovaskuläre Outcome-Studien bei Diabetes. *Diabetologie*. 2016;12:88-95.
12. 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>.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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
19. UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854-65.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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 - Saxagliptin. 2013. Zugriff am: 20.11.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf.
26. 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.
27. 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.

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 3-11 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-2 bis 3-11 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ^b
Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Dosis von Januvia [®] beträgt 100 mg einmal täglich. Sitagliptin: 1 x täglich; 100 mg	Kontinuierlich	365
Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Dosierung sollte einschleichend begonnen werden. Im allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg bzw. 850 mg Metforminhydrochlorid 2- oder 3-mal täglich. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid täglich. Metformin 1 – 3 x täglich; 1.000 – 3.000 mg	Kontinuierlich	365
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	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. Glimepirid: 1 x täglich; 1 – 6 mg	Kontinuierlich	365
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei	Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ^b
	denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 10,5 mg Glibenclamid pro Tag. 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>				
^a Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1). ^b Fachinformation Januvia [®] , Xelevia [®] (2, 3), Metformin (4), Glimepirid (5), Glibenclamid (6). Abschnitt 4.2, Dosierung.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das Anwendungsgebiet auf das sich die Darstellung der Kosten für die GKV bezieht, ist Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Die in Modul 3B zu bewertende Therapie ist eine orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin plus Metformin. Die definierte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin. Von den zu berücksichtigenden Sulfonylharnstoffen Glimepirid und Glibenclamid sind beide für eine Kombinationstherapie mit Metformin zugelassen. Obwohl vergleichende Studien mit Glipizid + Metformin bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen sind, werden keine Kosten für Glipizid dargestellt, da der Wirkstoff in Deutschland nicht verfügbar ist. Daraus resultieren insgesamt vier Einzelwirkstoffe (Sitagliptin, Metformin, Glimepirid und Glibenclamid) die in Modul 3B zu betrachten sind und die in Tabelle 3-4 hinsichtlich der geeigneten Patientengruppe, der Dosierung und möglichen Einschränkungen und Gegenanzeigen charakterisiert sind. Für alle hier betrachteten Wirkstoffe und daraus resultierenden Wirkstoffkombinationen gilt einheitlich und in Übereinstimmung mit der jeweiligen Fachinformation, dass die antihyperglykämische Therapie täglich an 365 Tagen im Jahr verabreicht werden sollte.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-4). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Dosis von Januvia [®] beträgt 100 mg einmal täglich. Sitagliptin: 1 x täglich; 100 mg	365
Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Dosierung sollte einschleichend begonnen werden. Im allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg bzw. 850 mg Metforminhydrochlorid 2- oder 3-mal täglich. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid täglich. Metformin 1 – 3 x täglich; 1.000-3.000 mg	365
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	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. Glimepirid: 1 x täglich; 1 – 6 mg	365
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
		10,5 mg Glibenclamid pro Tag. 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>			
^a Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1). ^b Fachinformation Januvia [®] , Xelevia [®] (2, 3), Metformin (4), Glimepirid (5), Glibenclamid (6). Abschnitt 4.2, Dosierung.			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)^b	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)^b	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)^c
Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	1 DDD	365 DDD (0,1 g)
Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	0,5-1,5 DDD	365 DDD (2 g)
Glimepirid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	0,5-3 DDD	365 DDD (2 mg)
Glibenclamid	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei	365	0,175 - 1,05 DDD	365 DDD (10 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^b	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^c
	denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.			
^a Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1). ^b Fachinformation Januvia [®] , Xelevia [®] (2, 3), Metformin (4), Glimepirid (5), Glibenclamid (6). Abschnitt 4.2, Dosierung. ^c 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 (7). DDD: daily defined dose. g: Gramm. mg: Milligramm				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 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 3-6 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten in einheitlicher Weise für die vier zu berücksichtigenden Wirkstoffe Sitagliptin, Metformin, Glimepirid und Glibenclamid und somit auch für die beiden in Modul 3B zu diskutierenden Kombinationstherapien aus Sitagliptin + Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin. Die Angaben zu den Tagesdosen (DDD) für Sitagliptin, Metformin, Glimepirid und Glibenclamid wurden der amtlichen deutschen Fassung der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation entnommen (7). Diese betragen für Sitagliptin (ATC-Code: A10BH01) 100 mg, für Metformin (ATC-Code: A10BA12) 2 g, für Glimepirid (ATC-Code: A10BB12) 2 mg und 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, Glibenclamid und Metformin ergeben sich unterschiedliche Dosisempfehlungen, bei unzureichender Stoffwechsellage soll die Dosis bis zur täglichen Maximaldosis gesteigert werden (4-6). Für die weitere Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für die Sulfonylharnstoffe und Metformin wurden daher

die Dosisempfehlungen in den Fachinformationen berücksichtigt (Tabelle 3-5) und nicht die in Tabelle 3-6 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 (8).

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

Geben Sie in Tabelle 3-7 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 3-7: 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)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Sitagliptin	<u>Sitagliptin 100 mg</u> 28 Tabletten: Taxe-VK= 51,69 €	49,92 € ¹ (1,77 € ²)
	98 Tabletten: Taxe-VK= 153,47 €	151,70 € ¹ (1,77 € ²)
Metformin	<u>Metformin 1000 mg</u> 30 Tabletten; FB = 11,85 €	10,08 € ¹ (1,77 € ²)
	120 Tabletten; FB = 15,71 €	13,94 € ¹ (1,77 € ²)
	180 Tabletten; FB = 18,78 €	17,01 € ¹ (1,77 € ²)
Glimepirid	<u>Glimepirid 1 mg</u> 30 Tabletten: FB = 11,65 €	9,88 € ¹ (1,77 € ²)

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)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
	120 Tabletten: FB = 14,51 € 180 Tabletten: FB = 16,87 €	12,74 € ¹ (1,77 € ²) 15,10 € ¹ (1,77 € ²)
Glimepirid	<u>Glimepirid 6 mg</u> 30 Tabletten: FB = 19,04 € 120 Tabletten: FB = 54,93 € 180 Tabletten: FB = 82,53 €	17,27 € ¹ (1,77 € ²) 53,16 € ¹ (1,77 € ²) 80,76 € ¹ (1,77 € ²)
Glibenclamid	<u>Glibenclamid 3,5 mg</u> 30 Tabletten: FB = 11,98 € 120 Tabletten: FB = 13,86 € 180 Tabletten: FB = 14,93 €	10,21 € ¹ (1,77 € ²) 12,09 € ¹ (1,77 € ²) 13,16 € ¹ (1,77 € ²)
Lauer-Taxe (Stand 01.04.2016) ¹ Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte. ² Rabatt nach § 130 SGB V. GKV: gesetzliche Krankenversicherung. Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis. FB: Festbetrag; mg: Milligramm		

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

Der Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK) war für Januvia[®] und Xelevia[®] zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung identisch (Lauer Taxe, Stand 01.04.2016). Für die Berechnung der Kosten für Metformin, Glibenclamid und Glimepirid wurde der gültige Festbetrag angesetzt. In Übereinstimmung mit dem G-BA Beschluss zu Sitagliptin wurden für Glimepirid die Wirkstärken 1 und 6 mg, für Glibenclamid die Wirkstärke 3,5 mg sowie für Metformin die Wirkstärke 1.000 mg herangezogen (8). 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 plus Metformin 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 3-8 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.

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

Tabelle 3-8: 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 ^a	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^b		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Sitagliptin plus Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Nicht zutreffend		Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Glimepirid: die Behandlung mit Glimepirid erfordert eine regelmäßige Kontrolle der Blut- und Harnzuckerwerte; Glibenclamid: insbesondere sind Blut- und Harnzucker regelmäßig zu kontrollieren.)	Blutzuckerteststreifen	0-50 pro Quartal ^c	0-200 ^c
			Lanzetten	0-50 pro Quartal	0-200
			Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung über 5 Jahre)	0,2
<p>^a Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1).</p> <p>^b Fachinformation Januvia[®], Xelvia[®] (2, 3), Metformin (4), Glimepirid (5), Glibenclamid (6). Abschnitt 4.2, Dosierung.</p> <p>^c G-BA Beschluss Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2 (9). MSD eigene Recherchen und Berechnungen.</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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, Glibenclamid sowie Metformin sind verschiedene zusätzliche Leistungen begleitend zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus durchzuführen (2-6). Während die Fachinformation für Sitagliptin lediglich regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion vorsieht, sind für Glimepirid, Glibenclamid sowie Metformin eine Reihe weiterer zusätzlicher Kontrollen erforderlich. Hierzu gehören für Glimepirid und Glibenclamid die Notwendigkeit für begleitende Kontrollen des Blutzuckers und des Harnzuckers. Für Metformin, Glimepirid und Glibenclamid wird eine regelmäßige Untersuchung des HbA1c empfohlen. 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, Glibenclamid sowie Metformin 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, Glibenclamid sowie Metformin jedes Quartal eine Laboruntersuchung auf AP, GOT, GPT, γ -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...“ (10). 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. Für die Behandlung mit Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) plus Metformin wird eine Spanne von 0 bis 50 Blutzuckerteststreifen pro Quartal bei der Berechnung der Kosten zu Grunde gelegt (Tabelle 3-8), zur Erläuterung wird auf das Modul 3A Abschnitt 3.3.4 verwiesen.

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 3-9 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-8 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 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-9 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 3-10 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 3-8 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-9 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-2 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-3 (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 3-10: 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 ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^b	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Tausend Euro
Sitagliptin 100 mg	Erwachsene Patienten	Nicht zutreffend	0,00 €	0,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^b	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Tausend Euro
plus Metformin 1.000-3.000 mg	mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.			
Sulfonylharnstoff (Glimepirid) 1-6 mg plus Metformin 1.000-3.000 mg	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät)	0 € - 53,78 €	0 € - 34.123,41 €
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) 1,75-10,5 mg plus Metformin 1.000-3.000 mg	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät)	0 € - 53,78 €	0 € - 34.123,41 €
^a Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1) ^b Fachinformation Januvia [®] , Xelvia [®] (2, 3), Metformin (4), Glimepirid (5), Glibenclamid (6). Abschnitt 4.2, Dosierung. Zielpopulation: 634.500 GKV: gesetzliche Krankenversicherung. MSD eigene Recherchen und Berechnungen.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-11 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 3-2, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-3) 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 3-11: 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 ¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro ^a
Sitagliptin 100 mg plus Metformin 1.000-3.000 mg	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Sitagliptin: 565,01 € Metformin: 34,49 € - 103,48 € Zusatzkosten: 0,00 € Summe: 599,50 € - 668,48 €	Sitagliptin: 358.495,74 € Metformin: 21.885,49 € - 65.656,47 € Zusatzkosten: 0,00 € Summe: 380.381,23 € - 424.152,21 €
Sulfonylharnstoff (Glimepirid) 1-6 mg plus Metformin 1.000-3.000 mg	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Glimepirid: 30,62 € - 163,76 € Metformin: 34,49 € - 103,48 € Zusatzkosten: 0,00 € - 53,78 € Summe: 65,11 € - 321,02 €	Glimepirid: 19.428,04 € - 103.907,84 € Metformin: 21.885,49 € - 65.656,47 € Zusatzkosten: 000,00 € - 34.123,41 € Summe: 41.313,53 € - 203.687,72 €
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) 1,75-10,5 mg plus Metformin 1.000-3.000 mg	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Glibenclamid: 13,34 € - 80,06 € Metformin: 34,49 € - 103,48 € Zusatzkosten: 0,00 € - 53,78 € Summe: 47,84 € - 237,31 €	Glibenclamid: 8.465,99 € - 50.795,96 € Metformin: 21.885,49 € - 65.656,47 € Zusatzkosten: 000,00 € - 34.123,41 € Summe: 30.351,48 € - 150.575,84 €

¹ Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1).

Zielpopulation: 634.500

GKV: gesetzliche Krankenversicherung.

MSD eigene Berechnungen.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro^a
<p>^a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-2, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-3 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p>			

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 plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken (n = 634.500).

Von diesen wurden im Jahre 2015 geschätzt 122.000 Patienten (19 %) in der GKV mit Sitagliptin als oraler Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin behandelt (Januvia[®] oder Xelevia[®]).

Grundlage dieser Berechnungen waren der IMS Disease Analyzer und das IMS National Prescription Audit (11, 12).

Aus dem IMS Disease Analyzer heraus, einer etwa 1 % Stichprobe der Versorgung in Deutschland, wurde zunächst der Anteil der Patienten mit Sitagliptin (Januvia[®] oder Xelevia[®]) als oraler Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin an allen Patienten mit Sitagliptin (Januvia[®] oder Xelevia[®]) 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[®] oder Xelevia[®]) bestimmt und dividiert durch die mittleren Therapietage pro Patient und Jahr (13).

Die so erhaltene Summe aller Patienten mit Sitagliptin (Januvia[®] oder Xelevia[®]) aus dem IMS National Prescription Audit heraus, wurde abschließend mit dem Anteil der Patienten mit Sitagliptin als oraler Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin (Januvia[®] oder Xelevia[®]) an allen Patienten mit Sitagliptin (Januvia[®] oder Xelevia[®]) 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 (14-17).

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 3-11 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, Metformin, Glimperid 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 ATC 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 Diabetes mellitus Typ 2 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 freie Kombination mit Metformin basierten auf IMS Daten des National Prescription Audit[®] und des Disease Analyzers[®]. 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[®] (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 25.05.2016. URL: www.fachinfo.de.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Januvia[®] (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 25.05.2016. URL: www.fachinfo.de.
4. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Metformin AbZ 1000 mg Filmtabletten (Metformin). Stand: Juli 2014. Zugriff am: 25.05.2016. URL: www.fachinfo.de.
5. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Glimperid AbZ Tabletten (Glimperid). Stand: Juli 2013. Zugriff am: 25.05.2016. URL: www.fachinfo.de.
6. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Glibenclamid AbZ Tabletten (Glibenclamid). Stand: November 2014. Zugriff am: 25.05.2016. URL: www.fachinfo.de.

7. 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.
8. 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.
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.
10. 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.
11. IMS Health GmbH & Co. OHG. IMS[®] Disease Analyzer. Therapie der Type-2-Diabetes Patienten. [MSD data on file]. 2015.
12. IMS Health GmbH & Co. OHG. IMS National Prescription Audit[™]. Versorgungsanteile Typ-2-Diabetes. [MSD data on file]. 2015.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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[®] 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[®] 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 γ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist

und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR γ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:

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

Januvia[®] 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[®] 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[®] 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 γ -Agonisten, sollte die Dosis von Metformin und/oder des PPAR γ -Agonisten beibehalten und Januvia[®] gleichzeitig gegeben werden.

Wenn Januvia[®] 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[®] 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[®] 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[®] 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[®] und in regelmäßigen Abständen danach zu untersuchen.

Leberfunktionsstörung

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung benötigen keine Dosisanpassung. Januvia® 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® 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® 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®

sowie andere potenziell eine Pankreatitis verursachende Arzneimittel 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 Vorsicht geboten.

Hypoglykämien bei Kombination mit anderen Antidiabetika

In klinischen Studien zu Januvia[®] als Monotherapie und als Teil einer Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, von denen es nicht bekannt ist, dass sie zu Hypoglykämien führen (d.h. Metformin und/oder ein PPAR γ -Agonist) war die Häufigkeit der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien 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[®] 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[®] hatte, kann Januvia[®] unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden (siehe Abschnitt Dosierung der Fachinformation Januvia[®], 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 (EMEA/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 Polyarthritits 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 3-12 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 3-12: Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
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 Arthralgia, 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
Wichtige potentielle Risiken		
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
Fehlende Information		
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[®]. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Januvia[®] 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[®] hier nicht

übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Januvia[®] ist als Referenz diesem Dossier beigelegt.

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

Merck Sharp & Dohme. Gebrauchsinformation Januvia[®] 2015 (4)

Merck Sharp & Dohme. Risk Management Plan (RMP), Version 6.0 für Januvia[®], 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 (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[®] (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 25.05.2016. URL: www.fachinfo.de.
2. MSD SHARP & DOHME GMBH. EPAR - Product Information Januvia[®] (Sitagliptin). Zugriff am: 18.04.2016. URL: 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[®] 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[®] (Sitagliptin). Zugriff am: 18.04.2016. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150528131875/anx_131875_de.pdf.