

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

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

MSD SHARP & DOHME GMBH

**Modul 3 E**

*Zusätzlich zu Insulin  
mit oder ohne Metformin*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
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.....	10
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.....	13
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	14
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	15
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	16
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	18
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	18
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	23
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	28
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	30
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	39
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	42
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	43
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	44
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	47
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	47
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	56
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	57
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	59
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	61
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	61
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	62

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	14
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	15
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	19
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	22
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	24
Tabelle 3-6: Insulinsparender Effekt von Sitagliptin gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	27
Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	31
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	35
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).....	37
Tabelle 3-11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	40
Tabelle 3-12: Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung .	59

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemisch
AUC	Area under the curve
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
C <sub>max</sub>	Maximale oder Spitzen Serum Konzentration
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP)
CrCl	Kreatinin-Clearance
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (end-stage kidney disease)
EU	Europäische Union
EURD-Liste	EU reference dates Liste
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
HbA <sub>1c</sub>	Hämoglobin A <sub>1c</sub>
IDF	International Diabetes Federation
IMS	IMS Health, Marktforschungsinstitut
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
OAT	Organischer Anionentransporter

OCT	Organischer Kationentransporter
PPAR- $\gamma$	Peroxisomal Proliferator-activated Receptor gamma
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSU	Periodic Safety Update
PSUR	Periodic Safety Update Reports
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TrG	Tragende Gründe
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 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 in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Kombinationstherapie Sitagliptin + Insulin (mit oder ohne Metformin) wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) bestimmt.

In den Tragenden Gründen (TrG) zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Dulaglutid konstatiert der G-BA, dass aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinaloga nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann, jedoch für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinaloga auf Humaninsulin angenommen werden kann. Solche Studien wurden daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA:

1. Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Anwendung von Sitagliptin als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin).
2. Zur Bewertung von anderen als mikro- und makrovaskulären Endpunkten sind vergleichende Studien mit Insulinaloga bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden von MSD entsprechend dargestellt.

Das Anwendungsgebiet umfasst Patienten, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken. Bei diesen Patienten ist eine Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie erforderlich. Als zweckmäßige Vergleichstherapie werden daher Therapien berücksichtigt, bei denen eine Intensivierung der Insulintherapie erfolgte.

### 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 + Insulin (mit oder ohne Metformin) wurde vom G-BA Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) 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 Dulaglutid vom 16. Juli 2015 (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 - Dulaglutid. 2015. Zugriff am: 19.11.2015.  
URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Dulaglutid\\_2015-02-01-D-154\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf).

### **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 freie Kombinationstherapie mit Humaninsulin, mit oder ohne Metformin**

Aufgrund der in der Fachinformation für Sitagliptin wiedergegebenen Anwendungsgebiete sind alle erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken, für eine Behandlung mit Sitagliptin als freie Kombinationstherapie mit Humaninsulin, mit oder ohne Metformin, geeignet (Zielpopulation) (1, 2).

#### **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.

### **Bedeutung einer freie Kombinationstherapie Humaninsulin, mit oder ohne Metformin, + Sitagliptin für die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus**

Die Zielpopulation in Modul 3E ist charakterisiert durch Patienten mit einem fortgeschrittenen Typ-2-Diabetes mellitus, die mit einer stabilen Insulindosis nicht ausreichend behandelt werden können (1, 2).

Insulin ist das älteste und effektivste Medikament zur Glukosesenkung. Heute werden fast nur noch Humaninsuline und daraus entwickelte Insulinanaloga angewandt. Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden. Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern. Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bevor die Entscheidung zur Insulintherapie fällt, sollte geklärt sein, ob die Ursache der unzureichenden Stoffwechseleinstellung aufgrund einer der folgenden Faktoren zustande kommt (3):

- ein verkannter Autoimmundiabetes besteht, der die bei Typ-1-Diabetes indizierte Insulintherapie erfordert
- eine vorübergehende Ursache des Versagens einer Therapie mit oralen Antidiabetika (Infekte, mangelnde Therapieadhärenz, Operationen, andere Begleiterkrankungen) vorliegt oder
- ein echtes Versagen einer Therapie mit oralen Antidiabetika vorliegt.

Von den oben beschriebenen Ursachen hängt ab, ob eine passagere oder dauernde Insulintherapie angewendet werden soll. Trifft Letzteres zu, ist zu entscheiden, ob die Insulintherapie als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika durchgeführt werden soll. Die Kombination einer Insulintherapie mit oralen Antidiabetika kann gegenüber der Monotherapie Vorteile bieten: Die Anwendung des Insulins kann einfacher sein, da das Stoffwechselziel häufig mit einer abendlichen Basalinsulindosis unter Beibehaltung der oralen Antidiabetika erreicht wird. Außerdem ist das Hypoglykämierisiko eher niedrig, Insulin kann eingespart werden. Die Gewichtszunahme kann vermindert werden (3).

Gemäß Fachinformation ist Sitagliptin indiziert, wenn die Notwendigkeit einer Intensivierung besteht, da eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt. Die Möglichkeit einer Intensivierung der Therapie ergibt sich entweder durch eine Steigerung der Insulindosis oder durch einen Regimewechsel (1, 2).

### 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 (4, 5).

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 (6-9).

In Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), bei erwachsenen Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken: **ca. 450.000 - 650.000 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 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

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

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Sitagliptin + Humaninsulin +/- Metformin	519.600 – 750.600	450.000 - 650.000

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 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 (6-9).

Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für das Jahr 2014 mit 70,3 Mio. Versicherten angegeben (10). Entsprechend des Zensus 2011 lag die Bevölkerungszahl im Dezember 2014 bei 81,2 Mio. Einwohnern (11). 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 3-2 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 3-2: 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 + Humaninsulin +/- Metformin	Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), bei erwachsenen Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.	beträchtlich	450.000 - 650.000

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein medizinischer Zusatznutzen liegt für Sitagliptin im Anwendungsgebiet für die gesamte Patientenpopulation vor. Es wird ein beträchtlicher Zusatznutzen beansprucht. Die begründenden Daten sind im Detail in Modul 4E 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 3-1).

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und



*Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

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

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

Grundlage für die im Abschnitt 3.2 erforderlichen Daten und Angaben sind Informationen auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de); Zugriff: 16.02.2016), des IQWiG ([www.iqwig.de](http://www.iqwig.de); Zugriff: 16.02.2016), der IDF (<http://www.idf.org/>; Zugriff: 29.02.2016), der DDG (<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/>; Zugriff: 29.02.2016), der NVL (NVL, <http://www.leitlinien.de/nvl>; Zugriff: 29.02.2016), der, <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. BERLIN-CHEMIE AG. Fachinformation Xeluvia<sup>®</sup> (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 25.05.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
2. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Januvia<sup>®</sup> (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 25.05.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

3. Bundesärztekammer (BÄK). Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Kurzfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Zugriff am: 15.02.2016. URL: [www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de](http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de). DOI: 10.6101/AZQ/000215. 2014.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dulaglutid. 2015. Zugriff am: 20.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Dulaglutid\\_2015-02-01-D-154\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2290/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_BAnz.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid. 2015. Zugriff am: 19.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Dulaglutid\\_2015-02-01-D-154\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Linagliptin. 2012. Zugriff am: 20.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1472/2012-03-29\\_AM-RL-XII\\_Linagliptin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1472/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_BAnz.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. 2013. Zugriff am: 20.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf).
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 - Vildagliptin. 2013. Zugriff am: 20.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Vildagliptin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_BAnz.pdf).
9. 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](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf).
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2014. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13. Stand: 19.03.2015. Zugriff am: 20.11.2015. URL: [http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2014.pdf](http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2014.pdf).
11. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Zugriff am: 20.11.2015. URL: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=25A34060B97A47BAFCE9CE6A56CB0248.cae1](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=25A34060B97A47BAFCE9CE6A56CB0248.cae1).

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-11 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 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 3-3 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 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>b</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) <sup>b</sup>
Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<p>Die Dosis von Januvia beträgt 100 mg einmal täglich.</p> <p>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.</p> <p>Die insulinsparende Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) als Zugabe zu Insulin Glargin mit oder ohne Metformin (mindestens 1.500 mg) während einer Intensivierung der Insulinbehandlung wurde in einer 24-wöchigen randomisierten Studie mit 660 Patienten untersucht (PN260).</p> <p>Im Laufe der 24 Wochen wurde die tägliche Insulindosis bei Patienten unter Sitagliptin um 19 I.E./Tag und bei Patienten unter Placebo um 24 I.E./Tag erhöht.</p> <p><b>Sitagliptin: 1 x täglich; 100 mg</b></p>	Kontinuierlich	365
Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht	<p>Die Dosierung sollte einschleichend begonnen werden. Im allgemeinen gesteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg bzw. 850 mg Metforminhydrochlorid 1- oder 2-mal täglich.</p> <p>Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid</p>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>b</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) <sup>b</sup>
	ausreichend senken.	täglich. <b>Metformin 1- 3 x täglich; 1.000 - 3.000 mg</b>		
Humaninsulin (basal)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I.E. pro kg/KG pro Tag. <b>Insulin (basal) 1 2 x täglich; 0,5 1,0 I.E kg/KG</b>	Kontinuierlich	365
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; Kombinationsinsulin (basal/rapid))	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg/KG pro Tag. <b>Insulin (Kombinationsinsulin): 1 2 x täglich; 0,5 1,0 I.E kg/KG</b>	Kontinuierlich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
<sup>a</sup> Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1). <sup>b</sup> Fachinformation Januvia <sup>®</sup> , Xelvia <sup>®</sup> (2, 3), Metformin (4), Insuman Basal (5) und Insuman Rapid (6). Abschnitt 4.2, Dosierung sowie 5.1., pharmakodynamische Eigenschaften. g.: Gramm. I.E.: Internationale Einheit. kg: Kilogramm. KG: Körpergewicht. mg: Milligramm				

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

Das Anwendungsgebiet, auf das sich die Darstellung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung bezieht, ist Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Die in Modul 3E zu bewertende Therapie ist eine Kombination aus Sitagliptin mit Insulin (mit und ohne Metformin). Die definierte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) ist Humaninsulin + Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin). In den TrG zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin stellt der G-BA fest, dass im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin oder einer Metformin-Unverträglichkeit Humaninsulin die alleinige zVT sei (7). In diesem Fall werden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen zu Grunde gelegt, so dass insgesamt vier Wirkstoffe (Sitagliptin, Metformin, Humaninsulin basal sowie eine konventionelle Insulintherapie mit Mischinsulin) in Modul 3E zu betrachten sind und in Tabelle 3-3 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. In dem hier vorgelegten Modul 3E wird ausschließlich die zu bewertende Kombinationstherapie als freie Kombination mit den Wirkstoffen Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup>, Xeluvia<sup>®</sup>) plus Insulin mit und ohne Metformin dargestellt. Ergänzend dazu wird die ebenfalls mögliche Kombinationstherapie mit der festen Zweifach-Kombination mit Sitagliptin + Metformin (Janumet<sup>®</sup>, Velmetia<sup>®</sup>) plus Insulin in einem separaten Modul dargestellt. Beide Module beziehen sich auf die gleiche Zielpopulation, unterscheiden sich aber hinsichtlich der zu berücksichtigenden Kosten und Versorgungsanteile.

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

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr(ggf. Spanne) <sup>b</sup>
Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<p>Die Dosis von Januvia beträgt 100 mg einmal täglich.</p> <p>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.</p> <p>Die insulinsparende Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) als Zugabe zu Insulin Glargin mit oder ohne Metformin (mindestens 1.500 mg) während einer Intensivierung der Insulinbehandlung wurde in einer 24-wöchigen randomisierten Studie mit 660 Patienten untersucht (PN260). Im Laufe der 24 Wochen wurde die tägliche Insulindosis bei Patienten unter Sitagliptin um 19 I.E./ Tag und bei Patienten unter Placebo um 24 I.E./Tag erhöht.</p> <p><b>Sitagliptin: 1 x täglich; 100 mg</b></p>	365
Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<p>Die Dosierung sollte einschleichend begonnen werden. Im Allgemeinen gesteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg bzw. 850 mg Metorminhydrochlorid 1- oder 2-mal täglich.</p> <p>Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid täglich.</p> <p><b>Metformin 1 - 3 x täglich; 1.000 - 3.000 mg</b></p>	365
Humaninsulin (basal)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus,	Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungsmodus <sup>b</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr(ggf. Spanne) <sup>b</sup>
	bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I.E. pro kg/KG pro Tag. <b>Insulin (basal) 1 – 2 x täglich; 0,5 – 1,0 I.E kg/KG</b>	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; Kombinationsinsulin (basal/rapid))	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg/KG pro Tag. <b>Insulin (Kombinationsinsulin): 1 - 2 x täglich; 0,5 – 1,0 I.E kg/KG</b>	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
<sup>a</sup> Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1) <sup>b</sup> Fachinformation Januvia <sup>®</sup> , Xelevia <sup>®</sup> (2, 3), Metformin (4), Insuman Basal (5) und Insuman Rapid (6) Abschnitt 4.2, Dosierung sowie 5.1., pharmakodynamische Eigenschaften. g: Gramm. I.E.: Internationale Einheit; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht. mg: Milligramm			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe<sup>a</sup></b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)<sup>b</sup></b>	<b>Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)<sup>b</sup></b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)<sup>c</sup></b>
Sitagliptin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	1 DDD	365 DDD (100 mg)
Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	0,5 – 1,5 DDD	365 DDD (2 g)
Humaninsulin (basal)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	0,95-1,9 DDD <sup>d</sup>	365 DDD (40 E.P.)
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; Kom-	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes	365	0,95-1,9 DDD <sup>d</sup>	365 DDD (40 E.P.)

binationinsulin (basal/rapid))	mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.			
<p><sup>a</sup> Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem GBA vom 20. August 2012 (1).  <sup>b</sup> Fachinformation Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup> (2, 3), Metformin (4), Insuman Basal (5) und Insuman Rapid (6). Abschnitt 4.2, Dosierung .  <sup>c</sup> Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC Index mit DDD Angaben. WIDO GKV Arzneimittelindex (8).  <sup>d</sup> Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 KG (9)  DDD: daily defined dose. E.P: Einheiten, parenteral. g: Gramm. I.E.: Internationale Einheit. kg: Kilogramm. KG: Körpergewicht. mg: Milligramm</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 3-5 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten in einheitlicher Weise für alle zu berücksichtigenden Wirkstoffe (Sitagliptin, Metformin, Humaninsulin basal sowie eine konventionelle Insulintherapie mit Mischinsulin) und somit auch für die beiden, in Modul 3E zu diskutierenden Kombinationstherapien aus Sitagliptin mit Insulin mit und ohne Metformin sowie Humaninsulin in Kombination mit Metformin (ggf. nur Therapie mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht in Frage kommt). Die Angaben zu den Tagesdosen (DDD) für Sitagliptin, Metformin, Humaninsulin basal und für eine konventionelle Insulintherapie wurden dem WIDO GKV Arzneimittelindex, der amtlichen deutschen Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation entnommen (8). Diese betragen für Sitagliptin (ATC-Code: A10BH01) 100 mg, für Metformin (ATC-Code: A10BA02) 2 g, für Humaninsulin (ATC-Code: A10AE01) und eine konventionelle Insulintherapie (ATC-Code: A10AE30) jeweils 40 parenterale Einheiten. Der Verbrauch pro Gabe in DDDs errechnet sich nach der in der Fachinformation vorgesehenen Dosierung bzw. Dosierungsintervall, das gewichtete Körpergewicht wurde dem Mikrozensus 2013 entnommen (9).

Aus den Angaben in den Fachinformationen zu Sitagliptin, Metformin und den beiden Insulinen ergeben sich unterschiedliche Dosisempfehlungen, die von den ausgewiesenen DDDs abweichen. Für Metformin soll die Dosis bei unzureichender Stoffwechsellage bis zur täglichen Maximaldosis gesteigert werden, bei den Insulinen liegt der durchschnittliche Insulinbedarf gemäß Fachinformation oft bei 0,5 bis 1,0 I.E. pro kg/KG. Weiterhin wurde bei der Berechnung der Therapiekosten eine Spanne angegeben, falls die Fachinformation die

Möglichkeit einer Aufdosierung erlaubt. Die folgenden Berechnungen der Therapiekosten erfolgen somit analog zur Vorgehensweise des G-BA Beschlusses zu Sitagliptin (10).

Für Sitagliptin ist unter Abschnitt 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften beschrieben, dass die Gabe von Sitagliptin als Zugabe zu Insulin Glargin mit oder ohne Metformin während einer Intensivierung der Insulinbehandlung zu einem insulinsparenden Effekt von 5 I.E./Tag im Vergleich zu einer alleinigen Intensivierung mit Insulin Glargin führt (3). Bezogen auf die erreichte Insulindosis unter alleiniger Intensivierung mit Insulin Glargin (60 I.E./Tag) entspricht dies einem insulinsparenden Effekt in Höhe von 8 %. Dieser ging in unsere Kostendarstellung ein, was in der folgenden Tabelle 3-6 noch einmal veranschaulicht wird.

Adjustiert für HbA1c sind der insulinsparende Effekt und die damit verbundenen Kosteneinsparungen erheblich größer, da das HbA1c mit Sitagliptin im Mittel um 0,4 % stärker abgesenkt wurde als im Vergleichsarm (11). Die Höhe der Insulineinsparung ist von Insulin Glargin auf Humaninsulin übertragbar, da in bisherigen Nutzenbewertungen für über kürzere Behandlungszeiträume darstellbare Endpunkte von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen wurde (12). Ein solcher Endpunkt (Insulinmenge) und Behandlungszeitraum (24 Wochen) liegt hier vor.

Tabelle 3-6: Insulinsparender Effekt von Sitagliptin gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe<sup>a</sup></b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)<sup>b</sup></b>	<b>Dosisempfehlung gemäß Fachinformation<sup>b</sup></b>
<b>Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin)</b>			
Sitagliptin plus Humaninsulin (basal)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	Sitagliptin: 1 x täglich; 100 mg Humaninsulin (basal): 1 - 2 x täglich; 0,46 – 0,92 I.E. kg/KG
Sitagliptin plus Humaninsulin (basal) plus Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	Sitagliptin: 1 x täglich; 100 mg Humaninsulin (basal): 1 - 2 x täglich; 0,46 – 0,92 I.E. kg/KG Metformin: 1-3 x täglich 1000 mg; 1000 – 3000 mg
<b>Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)</b>			
Humaninsulin (basal) + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	Humaninsulin (basal): 1 - 2 x täglich; 0,5 - 1 I.E. kg/KG Metformin: 1-3 x täglich 1000 mg; 1000 – 3000 mg
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; Kombinationsinsulin)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei	365	Insulin (Kombinationsinsulin): 1 - 2 x täglich; 0,5 - 1 I.E. kg/KG

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>b</sup>	Dosisempfehlung gemäß Fachinformation <sup>b</sup>
(basal/rapid)) <sup>c</sup>	denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.		
<sup>a</sup> Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem GBA vom 20. August 2012 (1). <sup>b</sup> Fachinformation Januvia <sup>®</sup> , Xelevia <sup>®</sup> (2, 3), Metformin (4), Insuman Basal (5) und Insuman Rapid (6) Abschnitt 4.2, Dosierung sowie 5.1., pharmakodynamische Eigenschaften. <sup>c</sup> Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin oder einer Metformin-Unverträglichkeit ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen zugrunde gelegt. I.E.: Internationale Einheit. kg: Kilogramm. KG: Körpergewicht. mg: Milligramm			

### 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 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
	98 Tabletten: Taxe-VK= 153,47 €	151,70 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
Metformin	<u>Metformin 1000 mg</u> 30 Tabletten; FB = 11,85 €	10,08 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
	120 Tabletten: FB = 15,71 €	13,94 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
	180 Tablette; FB = 18,78 €	17,01 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
Humaninsulin (basal)	<u>Insulin (basal) 100 I.E./ml</u> 5 x 3ml: FB = 51,50 €	49,73 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
	10 x 3ml: FB = 89,64 €	87,87 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; Kombinationsinsulin (basal/rapid))	<u>Insulin (basal/rapid) 100 I.E./ml</u> 5 x 3ml: FB = 52,11 €	50,34 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
	10 x 3ml: FB = 89,64 €	87,87 € <sup>1</sup> (1,77 € <sup>2</sup> )
Lauer-Taxe (Stand 01.04.2016) <sup>1</sup> Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte. <sup>2</sup> Rabatt nach § 130 SGB V. Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; GKV: gesetzliche Krankenversicherung. I.E.: Internationale Einheit. mg: Milligramm. ml: Milliliter		

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

Der Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK) war für Januvia<sup>®</sup> und Xelevia<sup>®</sup> zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung identisch (Lauer Taxe, Stand 01.04.2016). Für die Berechnung der Kosten für Metformin und den beiden Insulinen wurde der gültige Festbetrag angesetzt. In Übereinstimmung mit dem G-BA Beschluss zu Sitagliptin wurden für Metformin die Wirkstärke 1.000 mg und für die Insuline ein durchschnittlicher Bedarf von 0,5 bis 1 I.E. kg/KG pro Tag herangezogen (10); das Bezugsgewicht von 76,3 kg entstammt dem

Mikrozensus von 2013 (9). 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 mit Insulin (mit und ohne Metformin) sowie 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 <sup>a</sup>	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>b</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
<b>Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin)</b>					
Sitagliptin plus Humaninsulin (basal)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Entsprechend Ihrer Lebensweise und den Ergebnissen der Blutzuckerbestimmung -en wird Ihr Arzt Ihnen sagen, wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren und ob Sie Urintests durchführen müssen.)	Blutzuckerteststreifen	1-3/ Tag <sup>c</sup>	365-1095 <sup>c</sup>
			Lanzetten	1-3/ Tag <sup>c</sup>	365-1095 <sup>c</sup>
			Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung über 5 Jahre)	0,2
		Insulinapplikation	Insulinpen	1 (Abschreibung über 2 Jahre)	0,5
		Einmalnadeln	1-2/ Tag <sup>c</sup>	365-730 <sup>c</sup>	
Sitagliptin plus Humaninsulin (basal) plus Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Entsprechend Ihrer Lebensweise und den Ergebnissen der Blutzuckerbestimmung -en wird Ihr Arzt Ihnen sagen, wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren und ob	Blutzuckerteststreifen	1-3/ Tag <sup>c</sup>	365-1095 <sup>c</sup>
			Lanzetten	1-3/ Tag <sup>c</sup>	365-1095 <sup>c</sup>
			Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung über 5 Jahre)	0,2



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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>b</sup>		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Sie Urintests durchführen müssen.)			
		Insulinapplikation	Insulinpen	1 (Abschreibung über 2 Jahre)	0,5
			Einmalnadeln	1-2/ Tag <sup>c</sup>	365-730 <sup>c</sup>
<b>Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)</b>					
Humaninsulin (basal) + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Entsprechend Ihrer Lebensweise und den Ergebnissen der Blutzuckerbestimmung -en wird Ihr Arzt Ihnen sagen, wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren und ob Sie Urintests durchführen müssen).	Blutzuckerteststreifen	1-3/ Tag <sup>c</sup>	365-1095 <sup>c</sup>
			Lanzetten	1-3/ Tag <sup>c</sup>	365-1095 <sup>c</sup>
			Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung über 5 Jahre)	0,2
		Insulinapplikation	Insulinpen	1 (Abschreibung über 2 Jahre)	0,5
			Einmalnadeln	1-2/ Tag <sup>c</sup>	365-730 <sup>c</sup>
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin;	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus,	Blutzuckermessung (Entsprechend Ihrer	Blutzuckerteststreifen	13/ Tag <sup>c</sup>	365-1095 <sup>c</sup>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>a</sup>	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>b</sup>		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Kombinationsinsulin (basal/rapid) <sup>d</sup>	bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Lebensweise und den Ergebnissen der Blutzuckerbestimmung -en wird Ihr Arzt Ihnen sagen, wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren und ob Sie Urintests durchführen müssen.)	Lanzetten	1-3/ Tag <sup>c</sup>	365-1095 <sup>c</sup>
			Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung über 5 Jahre)	0,2
		Insulinapplikation	Insulinpen	1 (Abschreibung über 2 Jahre)	0,5
			Einmalnadeln	1-2/ Tag <sup>c</sup>	365-730 <sup>c</sup>

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

<sup>b</sup> Fachinformation Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup> (2, 3), Metformin (4), Insuman Basal (5) und Insuman Rapid (6). Abschnitt 4.2, Dosierung. Gebrauchsinformation Insuman Basal (13) und Insuman Rapid 100 (14).

<sup>c</sup> G-BA Beschluss Sitagliptin Therapiekosten (15).

<sup>d</sup> Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin oder einer Metformin-Unverträglichkeit ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen zugrunde gelegt. MSD eigene Recherchen und Berechnungen.

*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, Metformin sowie den beiden Insulinen 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 die Insulinpräparate und Metformin eine Reihe weiterer zusätzlicher Kontrollen erforderlich. Hierzu gehören für Mono- und Kombinationstherapien die Humaninsulin enthalten, die Notwendigkeit für begleitende Kontrollen des Blutzuckers und des Harnzuckers. Für Metformin und Humaninsulin ist ebenfalls eine regelmäßige Kontrolle des HbA1c vorgesehen. Die Fachinformation für Insulin betont zudem die Notwendigkeit einer engmaschigen Kontrolle des Patienten in definierten Behandlungssituationen. Für Metformin ist die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen der Nierenfunktion angezeigt.

Die Fachinformationen zu Sitagliptin, Metformin, Glimepirid, Glibenclamid sowie den Insulinen 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. Eine einheitliche Versandpauschale ist zu berücksichtigen in Zusammenhang mit jedem Arztbesuch bei dem eine oder mehrere Laboruntersuchungen durchgeführt wurden.

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

Die Applikationsfrequenz von Insulin sowie der Verbrauch an Blutzuckerteststreifen orientiert sich an dem G-BA Beschluss zu den Therapiekosten von Sitagliptin; dementsprechend wird für eine Insulintherapie eine 1 bis 3 tägliche Blutzuckermessung zu Grunde gelegt und von einer 1 bis 2 x täglichen Insulingabe ausgegangen (15).

Dieser Verbrauch wird für die Kostenbetrachtung von Blutzuckerteststreifen, Lanzetten sowie Einmalnadeln herangezogen.

Darüber hinaus müssen auch Hilfsmittel wie Blutzuckermessgerät und Insulinpen in die Kostenberechnung einfließen, da diese für eine Blutzuckerselbstmessung beziehungsweise Insulinapplikation zwingend erforderlich sind. Beide Hilfsmittel sind im Hilfsmittelverzeichnis enthalten und gehören zur Leistungspflicht der GKV und ihr Einsatz ergibt sich zwingend aus den Fach- und Gebrauchsinformationen. Ausgehend von einer durchschnittlichen Lebensdauer von 5 Jahren für Blutzuckermessgeräte sowie 2 Jahren für Insulinpens wurden die Anschaffungskosten gleichmäßig über den entsprechenden Zeitraum 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 € <sup>a</sup>
Lanzetten	0,02 € <sup>b</sup>
Blutzuckermessgerät	9,90 € <sup>c</sup>
Insulinpen	47,09 € <sup>d</sup>
Einmalnadeln	0,23 € <sup>e</sup>
Lauer Taxe (Stand 01.04.2016), jeweils Darstellung der preisgünstigsten Packung/ des preisgünstigsten Gerätes.	
<sup>a</sup> Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St. (2 x 25 St.)	
<sup>b</sup> Anzahl Lanzetten/Packung = 200 Stück	
<sup>c</sup> Abschreibung über 5 Jahre	
<sup>d</sup> Abschreibung über 2 Jahre	
<sup>e</sup> Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 Stück	
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, Lanzetten, Insulinpens sowie Einmalnadeln 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 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (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.*

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

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 <sup>a</sup>	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung <sup>b</sup>	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Tausend Euro
<b>Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin)</b>				
Sitagliptin plus Humaninsulin (basal)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät), Insulinapplikation (Insulinpens, Einmalnadeln)	203,28 € - 475,57 €	91.476,00 € - 309.120,50 €
Sitagliptin plus Humaninsulin (basal) plus Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät), Insulinapplikation (Insulinpens, Einmalnadeln)	203,28 € - 475,57 €	91.476,00 € - 309.120,50 €
<b>Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)</b>				

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

Humaninsulin (basal) + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät), Insulinapplikation (Insulinpens, Einmalnadeln)	203,28 € - 475,57 €	91.476,00 € - 309.120,50 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin;Kombinationsinsulin (basal/rapid))	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät), Insulinapplikation (Insulinpens, Einmalnadeln)	203,28 € - 475,57 €	91.476,00 € - 309.120,50 €
<p><sup>a</sup> Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1).</p> <p><sup>b</sup> Fachinformation Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup> (2, 3), Metformin (4), Insuman Basal (5) und Insuman Rapid (6). Abschnitt 4.2.  Zielpopulation: 450.000-650.000  GKV: gesetzliche Krankenversicherung.  MSD eigene Recherchen und Berechnungen</p>				

### **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 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) 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 <sup>1</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro <sup>a</sup>
<b>Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin)</b>			
Sitagliptin 100 mg plus Humaninsulin (basal) 0,46 - 0,92 I.E./kg KG <sup>2</sup>	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Sitagliptin: 565,01 €	Sitagliptin: 254.252,30 € - 367.253,32 €
		Insulin: 375,23 € - 750,45 €	Insulin: 168.852,35 € - 487.795,69 €
		Zusatzkosten: 203,28 € - 475,57 €	Zusatzkosten: 91.476,00 € - 309.120,50 €
		<b>Summe: 1.143,51 € - 1.791,03 €</b>	<b>Summe: 514.580,65 € - 1.164.169,51 €</b>
Sitagliptin 100 mg plus Humaninsulin (basal) 0,46 - 0,92 I.E./kg KG <sup>2</sup> plus Metformin 1.000-3.000 mg	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Sitagliptin: 565,01 €	Sitagliptin: 254.252,30 € - 367.253,32 €
		Insulin: 375,23 € - 750,45 €	Insulin: 168.852,35 € - 487.795,69 €
		Metformin: 34,49 € - 103,48 €	Metformin: 15.521,63 € - 67.260,38 €
		Zusatzkosten: 203,28 € - 475,57 €	Zusatzkosten: 91.476,00 € - 309.120,50 €
<b>Summe: 1.178,01 € - 1.894,51 €</b>	<b>Summe: 530.102,27 € - 1.231.429,88 €</b>		
<b>Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)</b>			
Humaninsulin (basal) 0,5 - 1 I.E./kg KG + Metformin 1.000-3.000 mg	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Insulin: 407,86 € - 815,71 €	Insulin: 183.535,17 € - 530.212,71 €
		Metformin: 34,49 € - 103,48 €	Metformin: 15.521,63 € - 67.260,38 €
		Zusatzkosten: 203,28 € - 475,57 €	Zusatzkosten: 91.476,00 € - 309.120,50 €
		<b>Summe: 645,63 € - 1.394,76 €</b>	<b>Summe: 290.532,79 € - 906.593,58 €</b>
Konventionelle Insulintherapie	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus,	Komb.- Insulin: 407,86 € - 815,71 €	Komb.- Insulin: 183.535,17 € - 530.212,71 €

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

0,5 - 1 I.E./kg KG (Mischinsulin; Kombinationsinsulin (basal/rapid))	bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Zusatzkosten: 203,28 € - 475,57 €  <b>Summe: 611,14 € - 1.291,28 €</b>	Zusatzkosten:  <b>Summe:</b>	91.476,00 € - 309.120,50 €  <b>275.011,17 € - 839.333,21 €</b>
<p><sup>1</sup> Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1).  <sup>2</sup> Insulinsparender Effekt gemäß Fachinformation Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup> (2, 3). 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften und Tabelle 3-6.                  Zielpopulation: 450.000-650.000                  GKV: gesetzliche Krankenversicherung. I.E.: Internationale Einheit. kg: Kilogramm. KG: Körpergewicht. mg: Milligramm                  MSD eigene Berechnungen.</p>				
<p><sup>a</sup>: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 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 eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (n = 450.000 bis 650.000).

Von diesen wurden im Jahre 2015 geschätzt 140.000 Patienten (22 bis 31 %) in der GKV mit Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup> oder Xelevia<sup>®</sup>) in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) behandelt.

Grundlage dieser Berechnungen waren der IMS Disease Analyzer und das IMS National Prescription Audit (16, 17).

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

Aus dem IMS National Prescription Audit heraus, einer Erfassung nahezu aller Verordnungen zu Lasten der GKV, wurde sodann die Summe aller Therapietage mit Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup> oder Xelevia<sup>®</sup>) bestimmt und dividiert durch die mittleren Therapietage pro Patient und Jahr (18).

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

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

Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus präferieren vor allem eine Körpergewichtssenkung, eine effektive Blutzuckerkontrolle sowie die Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere hypoglykämischer Episoden (19-22).

Sitagliptin stellt aufgrund seiner guten Verträglichkeit, der neutralen 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, Humaninsulin basal sowie eine konventionelle Insulintherapie mit Mischinsulin wurden den jeweiligen Fachinformationen in ihrer aktuellen Form entnommen. Für die Bestimmung der DDD wurde die amtliche deutsche Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation berücksichtigt. Weiterhin wurden alle zusätzlich notwendigen GKV Leistungen unter Berücksichtigung der jeweils gültigen Fachinformation bestimmt.

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

Für die Bestimmung der Anzahl der erforderlichen Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln für die Blutzuckermessung bzw. Insulinapplikation wurden der G-BA Beschluss zu den Therapiekosten von Sitagliptin 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 in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin) basieren auf IMS Daten des National Prescription Audit<sup>®</sup> und des Disease Analyzers<sup>®</sup>. Alle weiteren Angaben wurden der publizierten Literatur entnommen.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-028, 2012-B-029. Datum des Gesprächs: 20.08.2012.
2. BERLIN-CHEMIE AG. Fachinformation Xelevia<sup>®</sup> (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 25.05.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Januvia<sup>®</sup> (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 25.05.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://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](http://www.fachinfo.de).
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Insuman<sup>®</sup> Basal (Insulin human). Stand: Dezember 2013. Zugriff am: 25.05.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Insuman® Rapid (Insulin human). Stand: Dezember 2013. Zugriff am: 25.05.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin. 2013. Zugriff am: 04.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2520/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin-Metformin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2520/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_TrG.pdf).
8. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. 2016.
9. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Zugriff am: 20.11.2015. URL: [https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus\\_Geschlecht\\_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=25A34060B97A47BAFCE9CE6A56CB0248.cae1](https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=25A34060B97A47BAFCE9CE6A56CB0248.cae1).
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin. 2013. Zugriff am: 20.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1822/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_BAnz.pdf).
11. Mathieu C, Shankar RR, Lorber D, Umpierrez G, Wu F, Xu L, et al. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Intensively Titrated Insulin Glargine. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders*. 2015;6(2):127-42.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dulaglutid. 2015. Zugriff am: 19.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16\\_AM-RL-XII\\_Dulaglutid\\_2015-02-01-D-154\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf).
13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Gebrauchsinformation: Insuman Comb 25 SoloStar 100 I.E./ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. Insulin human. Stand: Juli 2012. Zugriff am: 27.05.2016. URL: <http://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/i/insumanR-comb-25-solostar-100-ieml-injektionssuspension-in-einem-fertigpen/>.
14. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Gebrauchsinformation: Insuman Rapid SoloStar 100 I.E./ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Insulin human. Stand: Juli 2012. Zugriff am: 27.05.2016. URL: <http://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/i/insumanR-rapid-solostar-100-ieml-injektionsloesung-in-einem-fertigpen/>.
15. 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: Änderung Therapiekosten. 2014. Zugriff am: 29.01.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1906/2014-01-23\\_AM-RL-XII\\_Sitagliptin\\_2013-04-01-D-054\\_TK\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1906/2014-01-23_AM-RL-XII_Sitagliptin_2013-04-01-D-054_TK_BAnz.pdf).
16. IMS Health GmbH & Co. OHG. IMS® Disease Analyzer. Therapie der Type-2-Diabetes Patienten. [MSD data on file]. 2015.

17. IMS Health GmbH & Co. OHG. IMS National Prescription Audit™. Versorgungsanteile Typ-2-Diabetes. [MSD data on file]. 2015.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Mohamed AF, Zhang J, Johnson FR, Duprat Lomon I, Malvolti E, Townsend R, et al. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: Patient preferences. Diabetes & metabolism. 2013;39:397-403.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

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

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

„Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia<sup>®</sup> indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

##### *Als Monotherapie:*

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

##### *Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:*

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



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

*Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Dosierung

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

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

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

### Spezielle Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

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

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

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

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

#### *Leberfunktionsstörung*

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung benötigen keine Dosisanpassung. Januvia® 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 supportiver 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<sup>®</sup> nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist Vorsicht geboten.

#### Hypoglykämien bei Kombination mit anderen Antidiabetika

In klinischen Studien zu Januvia<sup>®</sup> als Monotherapie und als Teil einer Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, von denen es nicht bekannt ist, dass sie zu Hypoglykämien führen (d. h. Metformin und/oder ein PPAR $\gamma$ -Agonist) war die Häufigkeit der unter Sitagliptin berichteten Hypoglykämien ähnlich der unter Placebo. Hypoglykämien wurden beobachtet, wenn Sitagliptin in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff angewendet wurde. Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.2).

#### Nierenfunktionsstörung

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

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

#### Überempfindlichkeitsreaktionen

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

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

#### Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

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

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

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

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

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

#### Die Wirkung von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

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

*In vitro*-Daten legen nahe, dass Sitagliptin CYP450-Isoenzyme weder hemmt noch induziert. Sitagliptin hatte in klinischen Studien keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Simvastatin, Rosiglitazon, Warfarin oder oralen Kontrazeptiva, was *in-vivo* zeigt, dass Sitagliptin eine geringe Neigung zu Wechselwirkungen mit Substraten

von CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 und organischen Kationentransportern (organic cationic transporter, OCT) hat.

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

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

### Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Sitagliptin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen gezeigt. Das potenzielle Risiko beim Menschen ist unbekannt. Aufgrund der fehlenden Humandaten sollte Januvia<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 2016).

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

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

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

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

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

### **Anforderungen aus Annex IIB**

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

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

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

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

(2)

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

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

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

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

Im Zusammenhang mit dem PSU 032 Verfahren (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 Polyarthritiden und Arthropathien, 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
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>		
Überempfindlichkeitsreaktionen: anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, exfoliative Hauterkrankungen und Stevens-Johnson Syndrom	SmPC: Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen; Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
Hypoglykämien in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	SmPC: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung; Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen; Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen; Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften	Keine
Hypoglykämien in Kombination mit Insulin	SmPC: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung; Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen; Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen; Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften	Keine

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

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

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

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

Keine weiteren Anforderungen.

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

Keine weiteren Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

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

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

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

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

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

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

EPAR Januvia, 2016 [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000722/WC500039054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf) (2)

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Januvia<sup>®</sup> (Sitagliptin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 25.05.2016. URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
2. MSD SHARP & DOHME GMBH. EPAR - Product Information Januvia<sup>®</sup> (Sitagliptin). Zugriff am: 18.04.2016. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000722/WC500039054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf).
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. RISK MANAGEMENT PLAN (RMP) Januvia. Version 6.0. Stand: 19.10.2015. .
4. MSD SHARP & DOHME GMBH. Gebrauchsinformation: Januvia<sup>®</sup> 100mg Filmtabletten. Sitagliptin. Stand: März 2015. Zugriff am: 24.05.2016. URL: <http://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/j/januvia-100-mg-filmtabletten/>.
5. MSD SHARP & DOHME GMBH. European Commission Community Register - PSUSA Januvia<sup>®</sup> (Sitagliptin). Zugriff am: 18.04.2016. URL: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150528131875/anx\\_131875\\_de.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150528131875/anx_131875_de.pdf).