

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

Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 B

*Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit
Metformin*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	14
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	41
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	76
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	84
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	85
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	88
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	89
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	89

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-1: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien durch Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff + Metformin in der GKV.....	17
Tabelle 3-2: Spezifische Therapieziele HbA1c (modifiziert nach [1]).....	20
Tabelle 3-3: Gastrointestinale Nebenwirkungen unter Sitagliptin vs. Liraglutid [16, 17, 32].....	26
Tabelle 3-4: Prävalenz des T2DM in der GKV auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten [39].....	31
Tabelle 3-5: Anzahl gesetzlich krankenversicherter Patienten mit T2DM (2009 bis 2022)....	32
Tabelle 3-6: Bundesweite Inzidenzen (in %) des T2DM für die Jahre 2012 bis 2014, getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen (in Jahren).....	33
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	34
Tabelle 3-8: Definition der Zielpopulation B.....	38
Tabelle 3-9: GKV-Patienten mit Indikation T2DM.....	39
Tabelle 3-10: GKV-Zielpopulation B - orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin.....	39
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	48
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	51
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	54
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	61
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	64
Tabelle 3-18: 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).....	66
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	69
Tabelle 3-20: Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung .	86

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Selbst im Alter oder bei niedrigen, individuell vereinbarten HbA1c-Therapiezielen ist das Risiko für symptomatische Hypoglykämien (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤ 70 mg/dl) unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin verschwindend gering (Studie P024, reproduziert aus [8]).	16
Abbildung 3-2: Anzahl der Patienten in der GKV, nach Alter, kardiovaskulärer Vorerkrankung und Nierenfunktion.[16, 17].	19
Abbildung 3-3: Therapieepisoden eines Beispiel-Patienten	37

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AP	alkalische Phosphatase
API	Allgemeinmediziner/Praktiker/Hausärztlich tätige Internisten
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
C _{max}	Maximum (or Peak) Serum Concentration
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
CKD	Chronic Kidney Disease
CrCl	Creatinine Clearance
CVD	Cardiovascular Disease
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DKA	diabetische Ketoazidose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DPP	Dipeptidyl-Peptidase
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EMPA-REG Outcome	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End-Stage Renal Disease (terminale Niereninsuffizienz)
EU	Europäische Union
EURD-Liste	List of European Reference Dates (Liste der in der Union festgelegten Stichtage)
FB	Festbetrag
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-Like Peptide 1
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase = Alanin-Aminotransferase, ALT
HbA1c	Hämoglobin A1c
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in the Adult (verzögert auftretender, autoimmun bedingter Diabetes beim Erwachsenen)
LAR	Long Acting Release
LEADER	Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
MACE	Major Adverse Cardiac Event
MAH	Marketing Authorization Holder (Zulassungsinhaber)
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NNH	Number Needed to Harm
NVL	Nationale Versorgungsleitlinie
OAD	Orale Antidiabetika
OAT	organischer Anionentransporter
OR	Odds Ratio
PKV	Private Krankenversicherung
PPAR γ	Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR	Periodic Safety Update Report (regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht)
RCT	Randomized Clinical Trial (randomisierte klinische Prüfung)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
RR	Relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
s. c.	subkutan
SGB V	Sozialgesetzbuch V
SGLT-2	Sodium-Glucose Cotransporter-2
SmPC	Summary of Product Characteristics
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TECOS	Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin
TIA	transiente ischämische Attacke
TrG	Tragende Gründe
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
UGDP	University Group Diabetes Program
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organization
WIDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Anwendung von Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für eine Kombinationstherapie Sitagliptin + Metformin wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) oder Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid bestimmt [1].

Im Änderungsschreiben zur zVT vom 24.11.2017 wurde mitgeteilt (Unterstreichung durch den pU) [2]:

- *„Empagliflozin wurde nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zVT benannt“.*
- *„Liraglutid wurde nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zVT benannt“.*

In der Mitschrift zum Beratungsgespräch vom 29.01.2018 wurde mitgeteilt (Unterstreichung durch den pU) [1]:

- *„Dem Beschluss zu Empagliflozin liegen positive Studienergebnisse in der Zweifachkombination mit Metformin sowie Daten der Studie EMPA-REG-Outcome zugrunde. Für die Zweifachkombination Empagliflozin mit Metformin ergab sich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (Glimepirid) für alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Darüber hinaus ergab sich auf Basis der Studie EMPA-REG-Outcome ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren für die Kombination mit einem oder mehreren blutzuckersenkenden Arzneimitteln. Empagliflozin wurde daher nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannt“.*
- *„Für Liraglutid liegt dem G-BA der Rapid Report des IQWiG zur kardiovaskulären Langzeitstudie LEADER vor. Auf Basis dieser Ergebnisse kam der G-BA zum Schluss, dass Liraglutid zusätzlich zu mind. einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung und weiterer Medikation zur Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren als zweckmäßig anzusehen ist“.*

- Ferner wurde bestätigt, Glipizid gemäß bisheriger Beschlüsse im Bereich T2DM als Komparator zu akzeptieren.

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 zVT fand am 11.01.2018 statt (2017-B-277) [1]:

Der pU führt die Nutzenbewertung gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin durch. Denn nur Sulfonylharnstoff + Metformin wurde vom G-BA für die gesamte Patientengruppe B als zVT benannt und nur Sulfonylharnstoff + Metformin kann auch bei allen Patienten im Teilanwendungsgebiet B gegeben werden.

Im Unterschied dazu wurden Empagliflozin und Liraglutid vom G-BA nur für Teile des Teilanwendungsgebietes B als zVT benannt.

- „Empagliflozin wurde nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zVT benannt“.
- „Liraglutid wurde nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung als Teil der zVT benannt“.

Im zu bewertenden Teilanwendungsgebiet B bestehen für Empagliflozin ferner Anwendungsbeschränkungen nach Alter und Nierenfunktion [3]:

- Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, kann ein höheres Risiko für einen Volumenmangel bestehen. Die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, sind begrenzt. Der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen. Im Jahre 2018 sind in der GKV geschätzt 45 % aller Patienten mit T2DM mindestens 75 Jahre alt. Diese Daten beruhen auf Daten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Verbindung mit Daten des Statistischen Bundesamtes (Abschnitt 3.2.3). Sitagliptin hingegen kann bei allen erwachsenen Patienten mit T2DM eingesetzt werden.
- Eine Therapie mit Empagliflozin sollte nicht bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ begonnen werden. Eine Therapie mit Sitagliptin hingegen kann unabhängig von der Nierenfunktion initiiert werden.

Zusammengefasst führt der pU die Nutzenbewertung gegenüber Sulfonylharnstoff + Metformin durch. Denn nur Sulfonylharnstoff + Metformin wurde vom G-BA für die gesamte Patientengruppe B als zVT benannt und nur Sulfonylharnstoff + Metformin kann auch bei allen Patienten im Teilanwendungsgebiet B gegeben werden.

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 das Änderungsschreiben zur zVT vom 24.11.2017, die Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 11.01.2018 sowie die Fachinformationen zu Sitagliptin und Empagliflozin [1-4].

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 (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2017-B-277. 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Beratungsanforderung 2012-B-028) Dossier 2016-07-01-D-245. Sitagliptin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2. 2017.

3. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jardiance® Filmtabletten. Stand Mai 2018.
4. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Januvia®. Stand August 2018.

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.

Beschreibung der Erkrankung

Eine allgemeingültige Definition des T2DM findet sich in der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) Therapie des Typ-2-Diabetes: „Als Diabetes mellitus bezeichnet man eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die alle durch Hyperglykämie in Folge von Störungen der Insulinsekretion und/oder der Insulinwirkung gekennzeichnet sind. Die chronische Hyperglykämie bei Diabetes ist assoziiert mit Langzeitschäden, Funktionsstörungen und Funktionseinschränkungen verschiedener Organe – insbesondere der Augen, Nieren, Nerven und des Herz-Kreislauf-Systems. Als Typ-2-Diabetes mellitus wird die Form des Diabetes bezeichnet, die durch Insulinresistenz in Verbindung mit eher relativem als absolutem Insulinmangel gekennzeichnet ist“ [1].

Ein wesentlicher Faktor für die Entstehung einer Insulinresistenz ist die Zirkulation von vermehrt vorhandenen Fettsäuren, wie dies bei übergewichtigen Menschen der Fall ist. Diese freien Fettsäuren reduzieren die Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur, indem sie die Insulin-vermittelte Glukoseaufnahme in die Zellen hemmen [2]. Bei erhaltener, jedoch gestörter (d. h. inadäquater) Insulinsekretion der Betazellen des Pankreas ist der Glukosespiegel erhöht. Im Zuge einer gesteigerten hepatischen Glukoseproduktion und bei bestehender Insulinresistenz der Gewebe ist die Betazelle, aufgrund der genannten inadäquaten Insulinsekretion, nicht in der Lage die Blutglukose zu normalisieren. Insulinsekretion und -konzentration können dabei subnormal oder hoch sein, wobei insbesondere in fortgeschrittenen Stadien des T2DM die Insulinproduktion nachlässt, was die Hyperglykämie verstärkt [3]. Ein absoluter Insulinmangel liegt jedoch nicht vor, weshalb eine Insulintherapie in frühen Phasen der Erkrankung meist nicht erforderlich ist [4]. Eine chronische Hyperglykämie führt im Laufe von Jahren zu mikro- und makrovaskulären Schäden, die zu den wichtigsten langfristigen Komplikationen des T2DM zählen. Dabei spielen verschiedene pathophysiologische Mechanismen eine Rolle, zu denen unter anderem die Ablagerung glykosylierter Proteine in den Gefäßen, endotheliale Dysfunktion, arterielle Mikrothrombosen, vaskuläre Entzündungsvorgänge und Störungen der vaskulären Autoregulation zählen.

Im frühen Stadium der Erkrankung verläuft der T2DM zumeist unspezifisch, weshalb die Erkrankung oftmals über einen längeren Zeitraum unentdeckt bleibt. Klinisch äußert sich die diabetesspezifische Mikroangiopathie insbesondere in Form der diabetischen Retinopathie, der diabetischen Nephropathie und der diabetischen Neuropathie. Zu den klinischen Manifestationen der diabetesassoziierten Makroangiopathie zählen Angina pectoris und Myokardinfarkt, transiente ischämische Attacken (TIA) und Schlaganfall sowie periphere arterielle Durchblutungsstörungen, die gegebenenfalls zum (teilweisen) Verlust von Gliedmaßen führen können [3].

Charakterisierung der Zielpopulation

In Verbindung mit Diät und Bewegung empfehlen sowohl die NVL Therapie des Typ-2-Diabetes als auch die Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) zeitnah Metformin als erste medikamentöse Therapie des T2DM, um eine normoglykämische Einstellung des Blutzuckers zu erreichen [1, 5]. Reichen diese Maßnahmen nicht aus (Zielpopulation), ist eine Behandlung mit Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin indiziert.

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.

In Deutschland besteht seit über elf Jahren klinische Erfahrung mit Sitagliptin. In 131 Ländern erhalten Millionen von Patienten Sitagliptin in Kombination mit Metformin. Insofern besteht ein hoher Bedarf an einer einfachen und sicheren Therapie wie Sitagliptin zur Behandlung des T2DM. Im Folgenden wird zusammenfassend beschrieben, welcher therapeutische Bedarf in Bezug auf die gewählte zVT Metformin plus Sulfonylharnstoff bzw. in Bezug auf Metformin plus Empagliflozin bzw. Metformin plus Liraglutid besteht.

Therapeutischer Bedarf in Bezug auf die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff

Sulfonylharnstoffe führen zu Gewichtszunahme und Hypoglykämien und sind wahrscheinlich kardiovaskulär schädlich. Bei jedem dieser Punkte sind Patienten unter Sitagliptin im Vorteil.

Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoffen

Hypoglykämien sind potenziell gefährlich für Patient und Umfeld, z. B. beim Autofahren, Bedienen von Maschinen, etc.:

- Selbst kleinste Dosen von Glimepirid (0,5 mg) bzw. Glibenclamid (0,875 mg) können zu schwersten Hypoglykämien führen [6].
- Die renale Exkretion von Glibenclamid und Glimepirid sowie ihrer hypoglykämisch aktiven Metaboliten ist bei Niereninsuffizienz unvorhersehbar prolongiert [6].
- Todesfälle durch Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien sind belegt; von einer erheblichen Dunkelziffer ist auszugehen.
- Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien können insbesondere bei älteren Diabetikern über Stunden und Tage wiederkehren. Diese Patienten sind besonders gefährdet, weil sie die Symptome einer Hypoglykämie häufig falsch deuten, sich hilflos fühlen, stürzen (Gefahr von Frakturen) bzw. einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden können. Typische Warnzeichen der Unterzuckerung wie Zittern oder Schwindel werden oft nicht mit dem Diabetes in Verbindung gebracht, sondern auf das Alter oder andere Erkrankungen zurückgeführt.
- Es genügt daher nicht, nur den Patienten zu schulen. Geschult werden müssen auch Familienmitglieder oder das Personal von Alten- und Pflegeheimen [6].
- Ein Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und Herzrhythmusstörungen ist belegt [7].

Sitagliptin deckt diesen Bedarf in Kombination mit Metformin, indem selbst bei älteren Patienten und selbst bei niedrigen, individuell vereinbarten HbA1c-Therapiezielen das Risiko für symptomatische Hypoglykämien verschwindend gering ist (Abbildung 3-1).

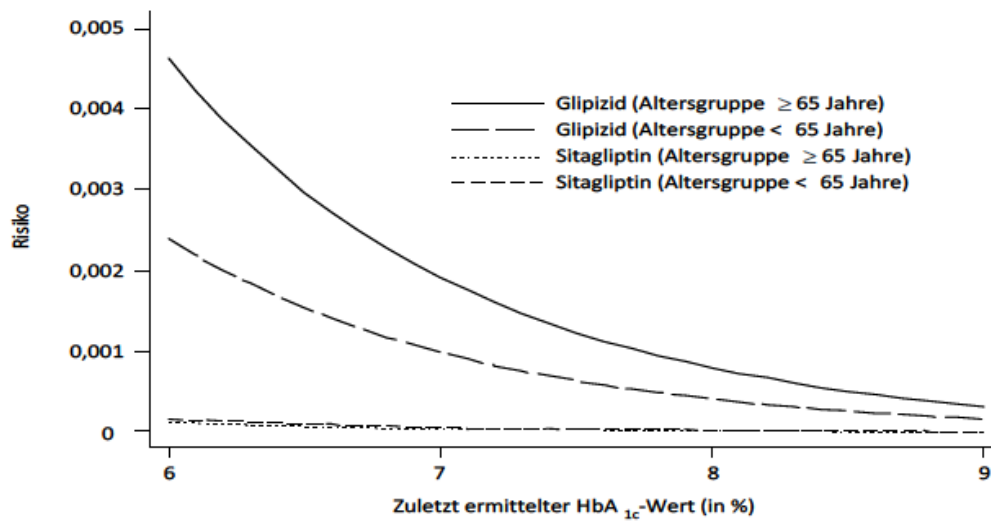


Abbildung 3-1: Selbst im Alter oder bei niedrigen, individuell vereinbarten HbA_{1c}-Therapiezielen ist das Risiko für symptomatische Hypoglykämien (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤ 70 mg/dl) unter Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin verschwindend gering (Studie P024, reproduziert aus [8]).

In Anbetracht des Versorgungsanteils innerhalb der GKV-Zielpopulation ist die therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien durch Sitagliptin in freier oder fester Kombination mit Metformin im Vergleich zur gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin beträchtlich.

Würden alle mit Sitagliptin in freier oder fester Kombination mit Metformin behandelten Patienten alternativ die gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin erhalten, wären in der GKV pro Monat zu erwarten:

Insgesamt 45.528 symptomatische Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l), 831 Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien mit medizinischen Maßnahmen, 94 Krankenhauseinweisungen wegen einer Sulfonylharnstoff-Hypoglykämie, sowie ein (1) Todesfall aufgrund einer Sulfonylharnstoff-Hypoglykämie.

Tabelle 3-1 zeigt dies für ein bzw. fünf Jahre.

Tabelle 3-1: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien durch Sitagliptin + Metformin im Vergleich zur gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff + Metformin in der GKV.

	Ereignisse pro 1000 Personenjahre (inklusive rekurrenter Ereignisse)	Patienten mit einer freien oder fixen Kombination aus Sitagliptin und Metformin (n=565.000)	
		2017	2017-2021
Studie P803: Symptomatische Hypoglykämien mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l)			
Glimepirid + Metformin	1098	620.097	3.100.483
Sitagliptin + Metformin	131	73.760	368.800
Verhinderte Ereignisse		546.337	2.731.683
Studie P803: Hypoglykämien mit medizinischen Maßnahmen			
Glimepirid + Metformin	21	11.963	59.816
Sitagliptin + Metformin	4	1.994	9.968
Verhinderte Ereignisse		9.970	49.849
Krankenhauseinweisungen wegen Hypoglykämie			
Sulfonylharnstoff ^a	2,168	1.225	6.124
Sitagliptin ^b	0,173	98	490
Verhinderte Ereignisse		1.127	5.634
Tod durch Hypoglykämie			
Sulfonylharnstoff ^c	0,033	19	94
Sitagliptin ^b	0,003	2	8
Verhinderte Ereignisse		17	86
a: 10 Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien (ICD10 E110, E130, E160-E162) in 4.613 Personenjahren (Glimepirid: Drei Fälle in 1307 Personenjahren (977.835 DDDs; 2,05 DDDs pro Tag); Glibenclamid: Sieben Fälle in 3306 Personenjahren (1.170.428 DDDs; 0,97 DDDs pro Tag) (Glaeske et al., 2004, Grimmsmann et al., 2010). b: Hazard Ratio=0,08 (Krobot et al, 2012) c: 10 tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien in 300.645 Personenjahren (Campbell, 1984).			

Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität unter Sulfonylharnstoffen

Sulfonylharnstoffe sind möglicherweise kardiovaskulär schädlich, während für Sitagliptin die kardiovaskuläre Sicherheit in Form der TECOS-Studie - auch in Bezug auf die Herzinsuffizienz - belegt ist (Test auf Nicht-Unterlegenheit im primären Endpunkt: $p < 0,001$). Hinweise auf die kardiovaskuläre Schädlichkeit eines Sulfonylharnstoffes in der UGDP-Studie wurden nie widerlegt. Nur 409 Patienten reichten aus, um eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo nachzuweisen (10 vs. 0 Ereignisse, Peto-OR= 7,8; 95 %-KI 2,2 bis 27,2, $p = 0,001$, number-needed-to-harm (NNH) = 21 über 5 bis 8 Jahre) [9]. Daher trägt jede Sulfonylharnstoff-Fachinformation in der

Vereinigten Staaten einen kardiovaskulären Warnhinweis der Food and Drug Administration (FDA) [10].

Auch Hinweise auf die kardiovaskuläre Schädlichkeit der Kombination Sulfonylharnstoff + Metformin in der UKPDS 34-Studie wurden nie widerlegt. Nur 517 Patienten reichten in dieser Studie aus, um für die Kombination Glibenclamid + Metformin im Vergleich zu Glibenclamid + Placebo einen Anstieg der Gesamtsterblichkeit (17,5 % vs. 11,5 %, RR = 1,60, p (log-rank) = 0,041, NNH = 17 über 6 bis 7 Jahre) bzw. einen Anstieg der diabetesbezogenen Sterblichkeit (9,7 % vs. 5,2 %, RR = 1,96, p (log rank) = 0,039, NNH = 23 über 6 bis 7 Jahre) nachzuweisen [11]. Für Glimepirid + Metformin und alle anderen Sulfonylharnstoffe + Metformin fehlen entsprechende kardiovaskuläre Langzeitstudien seit nunmehr nahezu 60 Jahren.

Relativ zu dieser unsicheren kardiovaskulären Datenlage für Sulfonylharnstoffe ist der Beleg der kardiovaskulären Sicherheit von Sitagliptin in der TECOS-Studie ($p < 0.001$) ein erheblicher patientenrelevanter Vorteil.

In der Praxisleitlinie der DDG wird dies wie folgt zusammengefasst: *„Viele retrospektive Studien, Metaanalysen und Cochrane Reviews zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin in den letzten Jahren zeigten keinen eindeutigen Benefit dieser Substanzen als Mono- wie als Kombinationstherapie im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte. Günstige Effekte auf mikrovaskuläre Endpunkte zeigten sich in der UKPDS erst nach mehr als sechs Jahren Therapie“* [5].

Therapeutischer Bedarf in Bezug auf Metformin plus Empagliflozin

Kardiovaskuläre Sicherheit

Die kardiovaskuläre Sicherheit von Sitagliptin bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung wurde in der TECOS-Studie belegt [12]. In der EMPA-REG-Outcome-Studie wurde ein Vorteil der Behandlung mit Empagliflozin hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse und Mortalität versus Placebo gezeigt. Eingeschlossen waren ausschließlich T2DM-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung [13]. Allerdings entspricht die überwiegende Mehrheit der T2DM-Gesamtpopulation nicht der in der EMPA-REG-Outcome-Studie untersuchten Population [14, 15].

Die Anwendungsbeschränkungen nach Alter und Nierenfunktion schränken diese Patientengruppe weiter ein. So zeigt sich, dass nur ein Teil der diagnostizierten Patienten mit T2DM in der GKV nach Daten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Verbindung mit Daten des Statistischen Bundesamtes jünger als 75 Jahre ist und davon hat nach einer US-amerikanischen Untersuchung nur ein Teil eine manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung in Verbindung mit einer $GFR > 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Die US-amerikanische Untersuchung wurde herangezogen, da sie Ko-Prävalenzen (Alter, eGFR, kardiovaskuläre Erkrankung) berichtet [15-17]}.

Unter Berücksichtigung der Voraussetzung einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung und der Anwendungsvoraussetzungen von Empagliflozin bezüglich Nierenfunktion und Alter kommen in der GKV für eine uneingeschränkte Anwendung von Empagliflozin demnach nur maximal 6,6 % der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Frage (Abbildung 3-2).

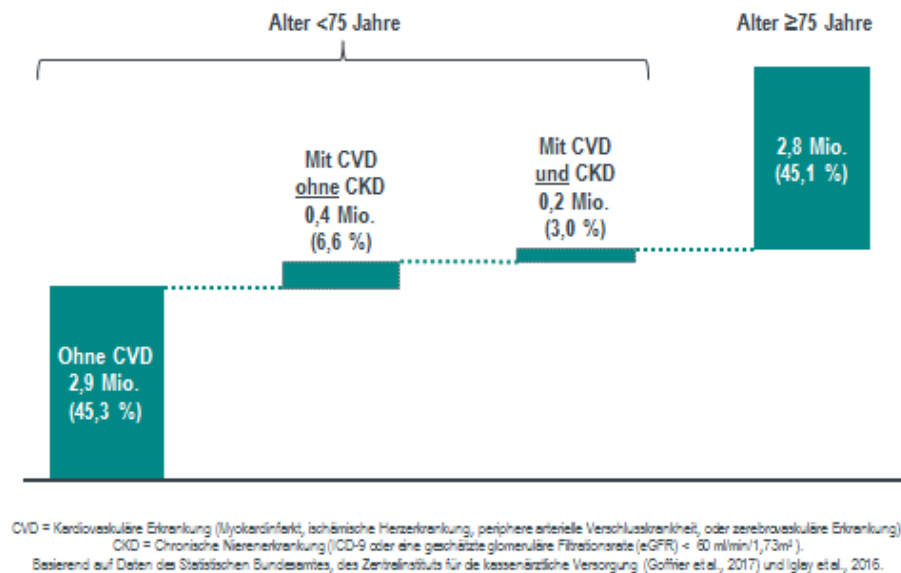


Abbildung 3-2: Anzahl der Patienten in der GKV, nach Alter, kardiovaskulärer Vorerkrankung und Nierenfunktion.[16, 17].

Der Anteil von 6,6 % ist aus zwei Gründen immer noch überschätzt: Erstens war „kardiovaskulär vorerkrankt“ in dieser Quelle aus den USA breiter definiert, als in der EMPA-REG-Outcome-Studie. Und zweitens kann sich eine Behandlung mit Empagliflozin aufgrund des renalen Wirkmechanismus auch aus weiteren Gründen als ungeeignet erweisen, z. B.:

- Wenn eine Gewichtsabnahme nicht erwünscht ist, z. B. bei älteren Patienten bzw. bei weiteren Komorbiditäten.
- Wenn eine weitere Blutdrucksenkung nicht erwünscht ist, z. B. bei normotonen oder durch Antihypertensiva bereits gut eingestellten Patienten, um hypotoniebedingte Stürze, Frakturen und Hospitalisierungen zu vermeiden.
- Wenn die Patienten bereits unter einem Volumenmangel leiden.
- Wenn ein erhöhtes Risiko für genitale Infektionen besteht.

- Wenn das Risiko, eine diabetische Ketoazidose (DKA) zu entwickeln, nicht eingeschätzt werden kann.

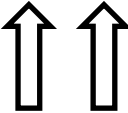
Für die Mehrzahl der T2DM-Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung besteht keine Evidenz für einen kardiovaskulären Vorteil einer Behandlung mit Empagliflozin. Zusätzlich kann sich bei manchen T2DM-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung eine Behandlung mit einem Natrium-Glukose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitor aus klinischen Abwägungen als ungeeignet erweisen. Auch ist bei einigen Patienten mit Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Empagliflozin zu rechnen. Sitagliptin bietet eine kardiovaskulär sichere blutzuckersenkende Therapieoption.

Im Folgenden ist der klinische Stellenwert von Sitagliptin versus Empagliflozin an Hand der jeweiligen Fachinformationen dargestellt.

HbA1c-Senkung

Für den klinischen Stellenwert der HbA1c-Senkung verweisen wir auf die entsprechende Empfehlung der NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ [1] (siehe Tabelle 3-2):

Tabelle 3-2: Spezifische Therapieziele HbA1c (modifiziert nach [1])

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Bei Menschen mit Typ-2-Diabetes soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA1c-Korridor von 6,5 % bis 7,5 % unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele angestrebt werden.	 (starker Konsens)
HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin A1c	

Die HbA1c-senkende Wirkung von Sitagliptin ist auf Grund des Wirkmechanismus unabhängig von der Nierenfunktion. Dies wurde in drei randomisierten Studien (RCT) versus Glipizid mit einer Nachverfolgung von mindestens einem Jahr gezeigt, bei Patienten mit:

- Normaler bis leicht eingeschränkter Nierenfunktion, als Add-on zu einer Metformin-Basistherapie [18]
- Mittlerer bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion [19]
- Terminaler Niereninsuffizienz [19]

Unter Sitagliptin wurde in allen drei Studien und unabhängig von der Nierenfunktion eine HbA1c-Senkung von 0,7 % bis 0,8 % bei einem Ausgangs-HbA1c von 7,5 % bis 7,9 %

nachgewiesen. Hierbei war die HbA1c-Senkung in allen drei Studien mit der von Glipizid vergleichbar.

Im Gegensatz dazu ist die HbA1c-senkende Wirkung von Empagliflozin auf Grund des Wirkungsmechanismus von der Nierenfunktion abhängig. Bei sinkender Filtrationsrate ist mit einer Abnahme der HbA1c-senkenden Wirkung zu rechnen. So ist laut Fachinformation unter Empagliflozin bei einer eGFR > 60 bis < 90 ml/min/1,73 m² und einem HbA1c-Ausgangswert von ca. 8 % eine HbA1c-Senkung von 0,5 % bis 0,6 % nach 24 Wochen zu erwarten, bzw. bei einer niedrigeren Filtrationsrate (eGFR \geq 30 bis < 60 ml/min/1,73 m²) gar 0,4 % [20].

Therapiefortführung bei abnehmender Nierenfunktion

- Die Sicherheit von Sitagliptin bei T2DM-Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde in der TECOS-Studie bestätigt [21, 22]. Bei schlechter werdender Nierenfunktion kann die Therapie mit Sitagliptin 50 mg/Tag bzw. 25 mg/Tag beibehalten werden. Sitagliptin ist auch bei T2DM-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Hämodialyse oder Peritonealdialyse indiziert [23].
- Eine Behandlung mit Empagliflozin darf bei einer eGFR < 60 ml/min nicht mehr initiiert werden und muss bei bereits bestehender Therapie und einer persistierenden eGFR < 45 ml/min abgesetzt werden [20].

Unter Sitagliptin wurde eine klinisch relevante und mit Glipizid vergleichbare HbA1c-Senkung unabhängig von der Nierenfunktion belegt. Eine Therapie mit Sitagliptin kann beginnend bei normaler Nierenfunktion bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz fortgeführt werden (bei gleichzeitiger Dosisanpassung). Eine Therapieumstellung ist bei nachlassender Nierenfunktion nicht notwendig. Dies verringert Risiken für den Patienten, die bei einer Therapieumstellung auftreten könnten und verringert den Therapieaufwand. Eine mögliche Alternative bei zunehmender Niereninsuffizienz wäre der Einsatz von Insulin, der aber mit einem höheren Hypoglykämierisiko, Gewichtszunahme und Schulungsbedarf vergesellschaftet wäre.

Auswirkung auf das Körpergewicht

- Die Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert bei den Patienten unter Sitagliptin entsprach der unter Placebo (24-wöchige Studien mit Sitagliptin als Add-on-Therapie in Kombination mit Metformin) [23, 24].
- Unter Empagliflozin kommt es bei einer Basistherapie mit Metformin nach 24 Wochen zu einer Gewichtsabnahme gegenüber Placebo von 1,63 kg bzw. 2,01 kg und zwar jeweils für 10 mg bzw. 25 mg Empagliflozin [20].

Sitagliptin ist eine wichtige Therapieoption z.B. für ältere Patienten bzw. Patienten mit weiteren Komorbiditäten, bei denen eine Gewichtsabnahme nicht gewünscht ist.

Auswirkung auf den Blutdruck

- Eine blutdrucksenkende Wirkung unter Sitagliptin ist in der Fachinformation nicht genannt.
- In einer präspezifizierten gepoolten Analyse von vier placebokontrollierten Studien führte die Behandlung mit Empagliflozin in Woche 24 zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks (Empagliflozin 10 mg: -3,9 mmHg; Empagliflozin 25 mg: -4,3 mmHg) im Vergleich zu Placebo (-0,5 mmHg) und zu einer Senkung des diastolischen Blutdrucks (Empagliflozin 10 mg: -1,8 mmHg; Empagliflozin 25 mg: -2,0 mmHg) im Vergleich zu Placebo (-0,5 mmHg) [20].

Bei bereits durch Antihypertensiva gut eingestellten T2DM-Patienten bzw. T2DM-Patienten mit Normotonie ist die Therapie mit einem blutdruckneutralen Antidiabetikum wie Sitagliptin von wichtiger klinischer Relevanz, um hypotoniebedingte Stürze, Frakturen und Hospitalisierungen zu vermeiden. Auch droht älteren Menschen mit Verengungen der Herzkranzgefäße oder der gehirnversorgenden Arterien bei stark erniedrigtem Blutdruck eine mangelnde Durchblutung dieser lebenswichtigen Organe.

Risiko einer diabetischen Ketoazidose (DKA)

Unter Sitagliptin wird in der Fachinformation kein erhöhtes Auftreten von DKA genannt, daher gibt es keine zusätzlichen Warnhinweise oder Vorsichtsmaßnahmen.

Eine DKA wurde unter Empagliflozin nur selten beobachtet. Allerdings kann sie tödlich verlaufen. Risikopatienten zu identifizieren, die eine DKA entwickeln könnten, ist von besonderer klinischer Bedeutung, kann allerdings dadurch erschwert sein, dass die Charakteristik solcher Patienten sehr heterogen sein kann. Dies schließt Patienten mit einem erhöhten Insulinbedarf infolge einer akuten Krankheit oder einer Operation ein, solche mit einer geringen Funktionsreserve der Betazellen, mit einem latenten Autoimmundiabetes bei Erwachsenen (LADA) oder mit anamnestisch bekannter Pankreatitis sowie Patienten mit Erkrankungen, die zu eingeschränkter Nahrungsaufnahme oder schwerer Dehydratation führen [20, 25].

Kommt es unter Therapie mit Empagliflozin allerdings trotzdem zu einer DKA, sind das sofortige Absetzen der Empagliflozin-Gabe sowie die sofortige Hospitalisierung von lebenswichtiger Bedeutung. Ein oft untypisches Krankheitsbild mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel unter 14 mmol/l (250 mg/dl) und meist unspezifischen Symptomen können jedoch die sofortige Diagnose erschweren [20]. Patienten und Pflegepersonal sind entsprechend ausführlich aufzuklären.

Damit erfordert die zwar seltene, dennoch potentiell lebensbedrohliche Gefahr einer DKA unter Empagliflozin eine besondere Sorgfalt bei der Identifikation geeigneter Patienten, eine komplexe und zeitaufwendige Patientenaufklärung und ggf. eine sofortige, richtig gestellte Diagnose, was auf Grund der möglicherweise unspezifischen Symptomatik schwierig sein kann.

Infektionen des Urogenitalsystems

Patienten mit T2DM leiden häufiger unter Infekten des Urogenitalsystems. Epidemiologische Daten zeigen eine Inzidenz urogenitaler Infektionen von 97,2/1.000 Patientenjahre und damit eine 22 %-ige Risikoerhöhung gegenüber Nicht-Diabetikern [26]. In den meisten Fällen sind Infekte des Urogenitalsystems zwar klinisch gut beherrschbar [4]. Dennoch geht eine eventuell notwendige antibiotische Behandlung mit einem erhöhten therapeutischen Aufwand einher, außerdem stellen mögliche Komplikationen durch aufsteigende Infekte ein erhöhtes Risiko für Patienten dar.

- Die Behandlung mit Sitagliptin geht nicht mit einer erhöhten Ausscheidung von Glukose im Urin einher und führt zu keinen erhöhten Raten urogenitaler Infekte [23].
- Auf Grund des Wirkmechanismus der SGLT-2-Inhibitoren kommt es zu einer erhöhten renalen Glukoseausscheidung. Unter Empagliflozin wurden urogenitale Infektionen von leichter bis mittlerer Intensität häufiger berichtet (Empagliflozin 10 mg: 4,0 %, Empagliflozin 25 mg: 3,9 %) als mit Placebo (1,0 %). Frauen sind häufiger betroffen [20].
- Harnwegsinfektionen wurden als unerwünschte Ereignisse bei mit Empagliflozin 25 mg und mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar häufig angegeben (7,0 % bzw. 7,2 %), unter Empagliflozin 10 mg wurden sie häufiger dokumentiert (8,8 %). Patienten mit chronischen oder rezidivierenden Harnwegsinfektionen in der Anamnese waren eher betroffen. Die Intensität (leicht, mittelgradig, schwer) war zwischen den Gruppen vergleichbar. Bei Frauen waren Harnwegsinfekte häufiger im Vergleich zu Placebo; bei den Männern bestand dagegen kein Unterschied [20].

Sitagliptin stellt für T2DM-Patienten mit erhöhtem Risiko bzw. rezidivierenden urogenitalen Infektionen eine klinisch relevante oral verfügbare Therapie dar. Dies ist auch hinsichtlich des geringeren Aufklärungs- und Therapieaufwandes und der Vermeidung von Komplikationen einschließlich Krankenhausaufnahmen von wesentlicher Relevanz.

Risiko für einen Volumenmangel

- Für Sitagliptin gibt es laut Fachinformation keine Einschränkung für Patienten mit Volumenmangel oder der Gefahr eines Volumenmangels [23].
- Für Empagliflozin finden sich unter Abschnitt 4.4. der Fachinformation folgende besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:
 - *„Risiko für einen Volumenmangel: Aufgrund des Wirkmechanismus von SGLT-2-Inhibitoren kann die osmotische Diurese, die die therapeutische Glucosurie begleitet, zu einer mäßigen Blutdrucksenkung führen (siehe Abschnitt 5.1). Deshalb ist Vorsicht geboten bei Patienten, bei denen eine durch Empagliflozin induzierte Blutdrucksenkung ein Risiko darstellen könnte, wie z. B. Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung, mit*

Antihypertensiva behandelte Patienten und Hypotonie in der Vorgeschichte oder Patienten, die 75 Jahre oder älter sind“.

- *Bei Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können (z. B. gastrointestinale Erkrankungen), wird bei mit Empagliflozin behandelten Patienten eine sorgfältige Überwachung des Volumenstatus (z. B. körperliche Untersuchung, Blutdruckmessung, Labortests einschließlich Hämatokrit) und der Elektrolyte empfohlen. Es sollte erwogen werden, die Behandlung mit Empagliflozin zu unterbrechen, bis der Flüssigkeitsverlust behoben ist.“ [20].*

Sitagliptin stellt für Patienten, die bereits unter einem Volumenmangel leiden eine wichtige oral verfügbare Therapie dar. Eine Blutdrucksenkung mit ggf. hypotoniebedingten Komplikationen, wie Stürzen, Frakturen und Hospitalisierungen ist nicht zu erwarten. Auch ein erhöhter Therapieaufwand im Falle von Erkrankungen, die zu Flüssigkeitsverlust führen können, z. B. gastrointestinale Erkrankungen, entfällt.

Verstärkte Harnausscheidung

- Die Behandlung mit Sitagliptin führt zu keinem häufigeren Auftreten von Pollakisurie, Polyurie und Nykturie [23].
- Unter Empagliflozin wird bedingt durch den Wirkmechanismus eine verstärkte Harnausscheidung, meist von leichter bis mittlerer Intensität, häufiger angegeben (Empagliflozin 10 mg: 3,5 %, Empagliflozin 25 mg: 3,3 %) als unter Placebo (1,4 %). Eine Nykturie wurde unter Placebo und Empagliflozin etwa gleich häufig angegeben (< 1 %) [20].

T2DM-Patienten, die entweder ein erhöhtes Risiko oder eine bereits bestehende Pollakisurie, Polyurie und Nykturie z.B. bei benigner Prostatahyperplasie oder Diuretikabehandlung haben, sollten die Möglichkeit haben ein Medikament zu erhalten, das die Symptomatik nicht weiter verstärkt. Hier stellt Sitagliptin eine klinisch relevante orale Therapie dar.

Ältere Patienten

- Für den Einsatz von Sitagliptin bei älteren Patienten bestehen keine besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen [23]. Die Sicherheit von Sitagliptin bei 2.004 T2DM-Patienten > 75 Jahren und mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung wurde in der TECOS-Studie bestätigt [27]. Auf Basis dieser Daten entfernte die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) einen vorher bestehenden Hinweis hinsichtlich noch nicht ausreichender Sicherheitsdaten bei Patienten > 75 Jahren aus der Fachinformation von Sitagliptin [23].
- Für Empagliflozin finden sich unter Abschnitt 4.4 der Fachinformation folgende besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen: „Die Wirkung von Empagliflozin auf die Glucoseausscheidung im Urin ist mit einer osmotischen Diurese verbunden, die den Hydrierungszustand beeinflussen könnte. Bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, kann ein höheres Risiko für einen Volumenmangel bestehen.“

Bei diesen Patienten traten unter der Behandlung mit Empagliflozin im Vergleich zu Placebo häufiger Nebenwirkungen auf, die mit einem Volumenmangel in Verbindung standen. [...] Deshalb ist bei älteren Patienten bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die zu Volumenmangel führen können (z. B. Diuretika, ACE-Hemmer), besonders auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten. Die therapeutischen Erfahrungen bei Patienten, die 85 Jahre oder älter sind, sind begrenzt. Der Beginn einer Therapie mit Empagliflozin wird bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen“ [20].

Eine Therapie, die nicht mit dem Risiko eines Volumenmangels und der damit bedingten Gefahr von Stürzen, möglichen Frakturen und Hospitalisierungen einhergeht, ist für ältere Patienten von besonderer Bedeutung. Die häufig auch noch zusätzlich abnehmende Nierenfunktion sowie eine Begleittherapie mit Diuretika und ACE-Hemmern stellen weitere klinische Herausforderungen dar. Sitagliptin führt nicht zu Volumenmangel, ist bei allen Stadien der Niereninsuffizienz angezeigt und kann zusammen mit ACE-Hemmern und Diuretika eingesetzt werden. Die neutrale Auswirkung auf den Blutdruck und das geringe Hypoglykämierisiko haben in diesem Patientenkollektiv einen sehr hohen Stellenwert. Auch ist bei diesen Patienten eine Gewichtsabnahme oft nicht erwünscht. Daher stellt Sitagliptin für ältere Patienten eine besonders geeignete und daher klinisch relevante orale Therapie des T2DM dar.

Therapeutischer Bedarf in Bezug auf Metformin plus Liraglutid

Kardiovaskuläre Sicherheit

Für die 7.598 T2DM-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung ergab sich in der LEADER-Studie eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes (Major adverse cardiac events, MACE), HR=0,83 (95 %-KI 0,74-0,93) [28]. Dieser Vorteil bzgl. des primären Endpunktes konnte allerdings für die 1.742 T2DM-Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung nicht gezeigt werden: HR=1,20 (95 %-KI 0,86-1,67; p-Wert für Interaktion: 0,04). Die klassenspezifischen gastrointestinalen Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe) traten im Liraglutid-Arm deutlich häufiger im Vergleich zu dem Placeboarm auf (jeweils $p < 0,001$).

Im Folgenden wird der klinische Stellenwert von Sitagliptin versus Liraglutid anhand der Fachinformationen für T2DM-Patienten dargestellt:

Darreichungsform/ Therapieaufwand

- Eine orale Einnahme (im Vergleich zu einer Injektionstherapie) kommt den meisten Betroffenen entgegen [4]. Der vermehrte Therapieaufwand zur Schulung der Injektionstherapie entfällt unter Sitagliptin.
- Sitagliptin steht zur oralen Gabe als Filmtablette zur Verfügung, wird 1 x täglich verabreicht und kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden [23].

- Liraglutid steht als Injektionslösung zur Verfügung. Zur Verbesserung der gastrointestinalen Verträglichkeit beträgt die tägliche Anfangsdosis 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden [29].

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Die Gesamthäufigkeit der gastrointestinalen Nebenwirkungen, die dem Arzneimittel zugeschrieben wurden, betrug 2,7 % bei Patienten unter Sitagliptin im Vergleich zu 12,6 % bei Patienten unter Metformin [23].

In der Kombination von Sitagliptin mit Metformin kam es in einer RCT zu signifikant weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen wie abdominelle Schmerzen und Diarrhoe als unter Metformin allein. Dies war sowohl nach 18 Wochen (Zeitpunkt für den primären Endpunkt) als auch nach 44 Wochen der Fall [30, 31].

In einer RCT, die Liraglutid (1,2 mg/Tag s. c. bzw. 1,8 mg/Tag s. c.) mit Sitagliptin 100 mg/Tag bei T2DM-Patienten unter einer Metformin-Basistherapie verglich, wurden die gastrointestinalen Nebenwirkungen nach 52 Wochen (Zeitpunkt für den primären Endpunkt) wie folgt berichtet [32] (siehe Tabelle 3-3):

Tabelle 3-3: Gastrointestinale Nebenwirkungen unter Sitagliptin vs. Liraglutid [16, 17, 32]

	Sitagliptin + Metformin		Liraglutid* + Metformin		Sitagliptin + Metformin vs. Liraglutid* + Metformin Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert (CSZ, Barnard)
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	
Unerwünschte Ereignisse insgesamt	219	139 (63,5)	439	325 (74,0)	0,86 [0,76; 0,96] p=0,005
Gastrointestinale Störungen	219	52 (23,7)	439	174 (39,6)	0,60 [0,46; 0,78] p<0,001
Übelkeit/Brechreiz	219	12 (5,5)	439	108 (24,6)	0,22 [0,13; 0,40] p<0,001
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	219	13 (5,9)	439	63 (14,4)	0,41 [0,23; 0,73] p<0,001
Verminderter Appetit	219	3 (1,4)	439	20 (4,6)	0,30 [0,09; 1,00] p=0,038

*1,2 mg/d s.c bzw. 1,8 mg/d s.c.

Unter Abschnitt 4.8. Nebenwirkungen findet sich in der Fachinformation von Liraglutid zu gastrointestinalen Nebenwirkungen: „Wurde Liraglutid mit Metformin kombiniert, berichteten 20,7 % der Patienten von einem mindestens einmaligen Auftreten von Übelkeit und 12,6 % der Patienten von einem mindestens einmaligen Auftreten von Durchfall. Bei Kombination von Liraglutid mit einem Sulfonylharnstoff berichteten 9,1 % der Patienten von einem mindestens einmaligen Auftreten von Übelkeit und 7,9 % der Patienten von mindestens einer Durchfall-Episode. Das Auftreten von Übelkeit und Durchfall war meist leicht bis mittelschwer sowie dosisabhängig. Unter fortgesetzter Behandlung nahmen Häufigkeit und Schweregrad bei den meisten Patienten, bei denen zunächst Übelkeit auftrat, ab. Bei Patienten > 70 Jahre können unter der Behandlung mit Liraglutid häufiger gastrointestinale

Beschwerden auftreten. Patienten mit leichter und mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance (CrCl) 60-90 ml/min bzw. 30-59 ml/min) können unter der Behandlung mit Liraglutid häufiger gastrointestinale Beschwerden haben.“ [29].

Die eingeschränkte Verträglichkeit und die täglichen Injektionen belasten die Therapieadhärenz: Von 3.152 Patienten mit T2DM blieben in der in Frankreich durchgeführte EVIDENCE-Studie nach zwei Jahren nur noch 29,5 % der Patienten einer Therapie mit Liraglutid treu, d. h. 71,5 % der Patienten mussten bereits innerhalb von zwei Jahren auf andere Therapien umgestellt werden. Insofern sind die Ergebnisse der LEADER-Studie möglicherweise für viele Patienten nicht erfahrbar [33].

Neben der Beeinträchtigung der Therapieadhärenz kann ein potenzielles Dehydrierungs-Risiko im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen insbesondere für bestimmte Patientengruppen, wie zum Beispiel ältere, gebrechliche Patienten, klinisch relevant sein. So wurde unter Liraglutid über Anzeichen und Symptome von Dehydrierung einschließlich Beeinträchtigung der Nierenfunktion und akutem Nierenversagen berichtet. Patienten, die mit Liraglutid behandelt werden, müssen darauf hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverluste treffen [29].

Die deutlich geringere Rate gastrointestinaler Nebenwirkungen unter Sitagliptin kann für die Therapieadhärenz und die damit verbundene HbA1c-Senkung von wesentlicher klinischer Bedeutung sein. Noch dazu bestehen Hinweise, dass unter Sitagliptin die Metformin-induzierten gastrointestinalen Nebenwirkungen verringert werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die klinisch relevanten Vorteile von Sitagliptin hinsichtlich Niereninsuffizienz wurden bereits weiter oben ausgeführt. Sitagliptin kann (unter Dosisreduktion) in allen Stadien der Nierenfunktion eingesetzt werden, einschließlich bei terminaler Niereninsuffizienz inklusive Hämo- und Peritonealdialyse. Für Liraglutid liegen „*bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz keine therapeutischen Erfahrungen vor und daher kann Victoza® zur Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen werden* (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).“ [29].

Auswirkung auf das Körpergewicht

Weder Sitagliptin noch Liraglutid 0,6 mg/1,2 mg sind zur Gewichtsabnahme zugelassen. Die Veränderung des Körpergewichts im Vergleich zum Ausgangswert bei den Patienten unter Sitagliptin entsprach der unter Placebo (24-wöchige Studien mit Sitagliptin als Add-on-Therapie in Kombination mit Metformin) [23, 24].

Die Gewichtsabnahme unter Liraglutid bei Patienten mit einer Metformin-Basistherapie betrug 2,58 kg (Liraglutid 1,2 mg) und 2,79 kg (Liraglutid 1,8 mg) versus Placebo [29].

Sitagliptin ist eine wichtige klinische Alternative für Patienten, bei denen eine Gewichtsabnahme nicht gewünscht ist, zum Beispiel im fortgeschrittenen Alter oder bei anderen Komorbiditäten oder Komedikationen.

Auswirkung auf den Blutdruck

Weder Sitagliptin noch Liraglutid sind zur Blutdrucksenkung zugelassen. Eine blutdrucksenkende Wirkung unter Sitagliptin ist in der Fachinformation nicht erwähnt.

Über die Dauer der Phase-3a-Studien verringerte Liraglutid den systolischen Blutdruck im Durchschnitt um 2,3 bis 6,7 mmHg gegenüber dem Ausgangswert und im Vergleich zum aktiven Vergleichspräparat betrug die Abnahme 1,9 bis 4,5 mmHg [29].

Bei bereits durch Antihypertensiva gut eingestellten T2DM-Patienten bzw. T2DM-Patienten mit Normotonie ist die Therapie mit einem blutdruckneutralen Antidiabetikum wie Sitagliptin von wichtiger klinischer Relevanz, um hypotoniebedingte Stürze, Frakturen und Hospitalisierungen zu vermeiden. Auch droht älteren Menschen mit Verengungen der Herzkranzgefäße oder der gehirnversorgenden Arterien, bei stark erniedrigtem Blutdruck eine mangelnde Durchblutung dieser lebenswichtigen Organe.

Hypoglykämien

In einer RCT mit einer Nachverfolgung bis zu einem Jahr bestand kein Unterschied zwischen Sitagliptin und Liraglutid im Endpunkt Hypoglykämien [34].

Zusammenfassung des Stellenwertes von Sitagliptin

Derzeit gibt es keine allgemein, d. h. für alle Patienten mit T2DM, gültige Vor- bzw. Nachrangigkeit von Medikamenten zur Senkung des Blutglukosespiegels. Alle Medikamente besitzen Vor- und Nachteile. Die Therapieentscheidung sollte daher individuell, aufgrund der Patientencharakteristika - allem voran der Multimorbidität - und der Patientenpräferenzen gefällt werden. In diesem Zusammenhang hat Sitagliptin einen bedeutenden Stellenwert im Versorgungsumfeld. Laut den Praxisempfehlungen der DDG zeigen Gliptine ein günstiges Sicherheitsprofil, einen weitgehend gewichtsneutralen Effekt, niedrige Hypoglykämieraten und eine klinisch relevante Verbesserung der HbA1c-Werte [5].

Pathophysiologisch ist Sitagliptin zudem ein sinnvoller Kombinationspartner zu Metformin, da in der Kombination sowohl Insulinsekretionsstörung als auch Insulinresistenz adressiert werden [23]. Sitagliptin wurde in den USA bereits 2006 zugelassen. In Deutschland besteht seit über elf Jahren (seit der Zulassung im Jahr 2007) klinische Erfahrung mit Sitagliptin. Derzeit erhalten weltweit in 131 Ländern Millionen von Patienten Sitagliptin in Kombination mit Metformin. Außerdem können einige dieser Patienten im Falle einer notwendigen Therapieintensivierung im weiteren Verlauf der Erkrankung von einer Dreifachkombination durch die zusätzliche Gabe eines SGLT-2-Inhibitors profitieren. Eine solche Kombination von oralen Antidiabetika (OAD) ohne ein intrinsisches Hypoglykämierisiko, die mit unterschiedlichen Wirkmechanismen verschiedene pathophysiologische Angriffspunkte adressieren, wird von der DDG als „eine sichere und effektive Therapie“ erachtet [5].

Im klinischen Alltag ist der **sehr geringe Therapieaufwand**, der mit einer Therapie mit Sitagliptin einhergeht, wichtig. Anders als bei Sulfonylharnstoffen bedarf es nicht des engeren

Monitoring bei Situationen, die ein hohes Risiko für das Auftreten einer Unterzuckerung darstellen, wie zum Beispiel längere Nahrungskarenz, unzureichende Kohlenhydratzufuhr, ungewohnte physische Belastung, Diarrhö oder Erbrechen. Im Vergleich zu SGLT-2-Inhibitoren fallen z. B. zeitaufwendige Aufklärungen und Therapieentscheidungen hinsichtlich möglicher Komplikationen, wie z. B. DKA oder Infektionen des Urogenitalsystems weg. Im Vergleich zu Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) Rezeptoragonisten entfällt z. B. der Schulungsbedarf für die Handhabung des Pens, das Erlernen der Injektionstechnik sowie eine eventuelle Therapieumstellung aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen. Ein Absetzen der Medikation bei Patienten, die wegen eines größeren chirurgischen Eingriffs oder einer akuten schweren Krankheit hospitalisiert werden, ist nicht erforderlich.

Patientenpräferenzen spielen in der Therapie des T2DM eine sehr wichtige Rolle, weshalb Therapien und Therapieziele mit dem Patienten individuell zu besprechen und zu entscheiden sind [5]. Im Alltag ist für viele Patienten neben der Angst vor Hypoglykämien und dem Wunsch, eine Gewichtszunahme möglichst zu vermeiden auch die **Darreichungsform** der antidiabetischen Therapie entscheidend. Häufig fühlen sich Patienten mit einer injizierbaren Therapie überfordert, haben Angst vor den Injektionen, den Schmerzen beim Spritzen und fühlen sich dadurch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt [35, 36].

Besonders hervorzuheben ist die gute Datenlage bei **Patienten über 75 Jahren** sowie bei solchen mit einer eingeschränkten Nierenfunktion. Die Pharmakotherapie älterer Patienten stellt im Alltag eine besondere Herausforderung dar. Eine verringerte Organfunktion sowie pharmakokinetische und pharmakodynamische Besonderheiten gehen mit verstärkten oder abgeschwächten Effekten des Arzneimittels einher. Eine Positiv-Negativ-Bewertung von Arzneimitteln zur Behandlung älterer Patienten, wie die an der Universitätsmedizin Mannheim entwickelte FORTA (Fit for the Aged) Liste kann zu deutlich weniger Arzneimittelnebenwirkungen und zu einem erheblich besseren klinischen Gesamtzustand führen [37]. Hier werden Dipeptidyl-Peptidase 4 (DPP-4)-Inhibitoren als einzige Antidiabetika in Stufe A eingeordnet (Arzneimittel wurde an älteren Patienten in größeren Studien geprüft, Nutzenbewertung für diese Patientengruppe eindeutig positiv) [38].

Die mit Sitagliptin erzielte Blutzuckerkontrolle zeigte sich in der TECOS-Studie bei jüngeren und älteren Patienten. Hinsichtlich des primären und sekundären kombinierten kardiovaskulären Endpunktes ergaben sich keine Unterschiede, bei den älteren Patienten konnten keine vermehrten Hypoglykämien, Stürze oder Knochenbrüche verzeichnet werden [27]. Sitagliptin ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sicher und kann (unter Dosisanpassung) bis zum Stadium einer terminalen Niereninsuffizienz eingesetzt werden. Darüber hinaus kann Sitagliptin bei zahlreichen Komorbiditäten eingesetzt werden, nennenswerte Interaktionen mit anderen Pharmaka sind nicht zu befürchten [23].

Zusammenfassend ergibt sich für Sitagliptin + Metformin das Bild einer gegenüber der gewählten zVT Sulfonylharnstoff + Metformin eindeutig überlegenen bzw. einer vielfach alternativ zu Metformin + Empagliflozin bzw. Metformin + Liraglutid indizierten Therapie, welche einfach anzuwenden ist, unabhängig von Nierenfunktion, Alter, oder Komorbidität

eingesetzt werden kann, kardiovaskulär sicher ist und kein Risiko für Hypoglykämien in sich birgt.

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 des T2DM in Deutschland

Es wurde für Männer und Frauen in 5-Jahres-Altersgruppen ein T2DM-Prävalenzmodell für die Jahre 2009 bis 2022 aufgebaut, mit folgenden Zielsetzungen:

- Prävalenz des T2DM nach Alter und Geschlecht
- Zunahme der Fälle von T2DM seit dem Jahr 2009 (für Abschnitt 3.2.4)
- Prävalenz des T2DM für die Altersbereiche $<$ bzw. \geq 75 Jahre (für Abschnitt 3.2.2)
- Prognose für die nächsten fünf Jahre.

Methoden

Herangezogen wurden Auswertungen des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung [39], da ihnen gesamtdeutsche vertragsärztliche Abrechnungsdaten zugrunde liegen, zweitens eine 2-Punkt-Beobachtung (Jahr 2009 vs. Jahr 2015) durchgeführt wurde, die erlaubt, Veränderungen über die Zeit abzuschätzen, und drittens alle Daten in 5-Jahres-Altersgruppen für Männer und Frauen zur Verfügung stehen.

Für die Jahre 2009 bis 2015 wurden die in Goffrier et al. publizierten alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzen (Tabelle 3-4) linear interpoliert. Für die Jahre 2016 bis 2022 wurden sie linear extrapoliert. Dabei wurde angenommen, dass sich in den Jahren 2016 bis 2022 die Anzahl der GKV-Versicherten in den jeweiligen Alters- und Geschlechts-Strata so entwickelt, wie nach Daten des Statistischen Bundesamtes für die Gesamtbevölkerung in Deutschland im selben Alters- und Geschlechtsstratum vorhergesagt [40].

Tabelle 3-4: Prävalenz des T2DM in der GKV auf Basis bundesweiter vertragsärztlicher Abrechnungsdaten [39]

Alter	Prävalenz Männer (%)		Prävalenz Frauen (%)	
	2009	2015	2009	2015
< 15	0,04	0,04	0,04	0,00
15-20	0,12	0,15	0,15	0,04
20-25	0,19	0,22	0,23	0,2
25-30	0,32	0,36	0,38	0,3
30-35	0,64	0,73	0,64	0,5
35-40	1,45	1,64	1,09	0,85
40-45	2,75	3,41	1,69	1,45
45-50	5,14	5,82	2,9	2,36
50-55	9,12	9,51	5,21	3,44
55-60	14,48	14,79	9,21	5,49
60-65	20,13	21,32	13,45	9,21
65-70	23,27	27,76	16,67	14,43
70-75	26,95	30,38	22,11	19,85
75-80	29,09	32,92	26,24	23,13
80-85	27,51	34,42	26,83	27,98
85-90	25,41	31,32	26,67	31,55
> 90	20,6	25,23	23,01	29,91

Alle Excel-Kalkulationsschritte können Reiter 3.2.3 der beigefügten Excel Tabelle entnommen werden [16, 17].

Ergebnisse

Wie Tabelle 3-5 zeigt, stieg die Anzahl der Fälle von T2DM in der GKV in den letzten zehn Jahren auf 6,3 Millionen Patienten, eine Zunahme um etwa 0,5 Millionen Patienten. Die Anzahl der ≥ 75 -Jährigen stieg im gleichen Zeitraum auf 2,8 Millionen Patienten (45 %), eine Zunahme um etwa 0,9 Millionen Patienten. Gleichzeitig ging die Anzahl der < 75 -Jährigen in den letzten zehn Jahren um etwa 0,4 Millionen Patienten zurück. Die Gesamtzahl für Deutschland inklusive der Patienten in der privaten Krankenversicherung (PKV) dürfte etwa 10 % höher liegen.

Tabelle 3-5: Anzahl gesetzlich krankenversicherter Patienten mit T2DM (2009 bis 2022)

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Gesamt	5.828.703	5.867.475	5.906.073	5.944.496	5.982.744	6.020.819	6.058.718
Zunahme seit 2009	0	38.772	77.369	115.792	154.041	192.115	230.015
Alter < 75 Jahre	3.852.713	3.796.599	3.738.420	3.678.174	3.615.863	3.551.486	3.485.043
Alter ≥ 75 Jahre	1.975.990	2.070.876	2.167.653	2.266.322	2.366.882	2.469.333	2.573.676
Anteil Patienten ≥ 75 Jahre (%)	33,9	35,3	36,7	38,1	39,6	41,0	42,5

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Gesamt	6.143.044	6.222.384	6.305.079	6.398.220	6.487.867	6.578.701	6.662.934
Zunahme seit 2009	314.340	393.681	476.376	569.517	659.164	749.997	834.231
Alter < 75 Jahre	3.451.728	3.458.255	3.462.623	3.476.051	3.533.069	3.575.372	3.600.613
Alter ≥ 75 Jahre	2.691.316	2.764.130	2.842.456	2.922.169	2.954.798	3.003.329	3.062.321
Anteil Patienten ≥ 75 Jahre (%)	43,8	44,4	45,1	45,7	45,5	45,7	46,0

Unsicherheit der Schätzung

Die Annahme, dass sich in den Jahren 2016 bis 2022 die Anzahl der GKV-Versicherten in den jeweiligen Alters- und Geschlechts-Strata so entwickelt, wie nach Daten des Statistischen Bundesamtes für die Gesamtbevölkerung in Deutschland im selben Alters- und Geschlechtsstratum vorhergesagt, ist zumindest insoweit naheliegend, als der weitaus größte Teil der deutschen Bevölkerung gesetzlich krankenversichert ist. Die Annahme, dass sich Veränderungen der Prävalenz von T2DM zwischen 2009 und 2015 im jeweiligen Alters- und Geschlechtsstratum für den Zeitraum von 2016 bis 2022 linear fortschreiben lassen, wäre eine Überschätzung, falls im jeweiligen Alters- und Geschlechtsstratum z. B. durch Schulung und Präventionsprogramme eine Abflachung eintritt. Umgekehrt läge eine Unterschätzung vor, falls z. B. im jeweiligen Alters- und Geschlechtsstratum ein T2DM in Zukunft früher erkannt würde. Es wurde linear und nicht exponentiell inter- bzw. extrapoliert, da Veränderungen in der Anzahl der Fälle von T2DM sich nicht auf die Anzahl bereits Erkrankter beziehen.

Inzidenz des T2DM in Deutschland

Aufgrund der hohen Validität werden für die Bestimmung der inzidenten T2DM-Fälle ebenfalls die Ergebnisse der Studie von Goffrier et al. herangezogen. Die Inzidenz des T2DM wurde ermittelt als die Anzahl der neuen Fälle in der GKV bezogen auf alle GKV-Patienten ohne T2DM in den vorausgehenden drei Kalenderjahren. Auch die Inzidenzen sind bei beiden Geschlechtern im Altersbereich < 80 Jahre stark altersabhängig. (Tabelle 3-6) [39].

Tabelle 3-6: Bundesweite Inzidenzen (in %) des T2DM für die Jahre 2012 bis 2014, getrennt nach Geschlecht und Altersgruppen (in Jahren)

	Frauen			Männer		
	2012	2013	2014	2012	2013	2014
0 bis < 20 Jahre	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	0,02
20 bis < 40 Jahre	0,21	0,22	0,23	0,18	0,19	0,19
40 bis < 60 Jahre	0,8	0,81	0,76	1,26	1,25	1,21
60 bis < 80 Jahre	2,01	1,97	1,78	2,52	2,47	2,26
> 80 Jahre	2,02	1,98	1,8	2,2	2,14	1,95

Quelle: modifiziert nach [39].

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.

In den kommenden fünf Jahren wird ein Anstieg der Anzahl der Patienten mit der Diagnose eines T2DM von derzeit 6,3 auf 6,7 Millionen Patienten erwartet (Tabelle 3-5). Dieser

Anstieg geht vor allem auf T2DM-Patienten > 75 Jahre zurück: Liegt ihr Anteil im Jahr 2018 noch bei 2,8 Millionen Patienten, wird ihr Anteil fünf Jahre später bereits auf 3,1 Millionen Patienten geschätzt. Die Gesamtzahl für Deutschland inklusive PKV dürfte etwa 10 % höher liegen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

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

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Sitagliptin + Metformin	860.600 (844.300 – 876.900)	781.600 (766.800 – 796.400)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 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.

Hintergrund:

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (n = 634.000) aller bisherigen Beschlüsse geht auf Daten zwischen November 2009 und Oktober 2010 zurück [41]. Diese Daten werden zum Zeitpunkt der erneuten Beschlussfassung zu Sitagliptin (2019) zehn Jahre alt sein. MSD bestimmt daher die Zielpopulationsgröße neu.

Methoden

IQVIA Disease Analyzer Patientendatenbank

Der IQVIA Disease Analyzer greift auf Daten aus dem Praxisalltag zurück. Die Datenbank beinhaltet anonymisierte Informationen aus einem repräsentativen Panel mit insgesamt mehr als 2.600 niedergelassenen Praxen (Allgemeinmediziner/ Praktiker/ Hausärztlich tätige Internisten [API], Schwerpunkt Diabetologie und verschiedene Facharztgruppen). Das Panel von 450 Praxen niedergelassener APIs, einschließlich Diabetologen, bildet die Ausgangsbasis der Analysen. Eingeschlossen wurden Praxen mit kontinuierlicher (monatlicher) Datenlieferung im Zeitraum Juli 2016 bis Dezember 2017. Dieses Kriterium wurde von 449 Praxen mit 557 Ärzten erfüllt. In Relation zur Grundgesamtheit niedergelassener Ärzte im Jahr 2016 mit 53.254 APIs einschließlich Diabetologen entsprechen 557 ausgewertete Ärzte einer Abdeckung der Grundgesamtheit von 1,0 %.

Die Zielpopulation basiert auf GKV-Patienten mit der Indikation T2DM. Selektiert wurden GKV-Patienten mit einer Konsultation im Zeitraum Januar bis Dezember 2017. Patienten mit T2DM wurden über die gesicherte Diagnose "E11 Diabetes mellitus Typ 2" und/oder einer Verordnung eines OAD/ GLP-1-Rezeptoragonisten im Zeitraum Januar bis Dezember 2017 definiert.

Zur Quantifizierung der Zielpopulation wurden alle Verordnungen von Antidiabetika (definiert über OAD, GLP-1 und Insuline) der GKV-Patienten mit T2DM im Zeitraum Juli 2016 bis Dezember 2017 ausgewertet. Der Vorzeitraum von Juli bis Dezember 2016 wurde zur Berechnung der Therapieepisoden eingeschlossen, da die Verschreibungsdauern in den Auswertungszeitraum von Januar bis Dezember 2017 hineinreichen können (erhält ein Patient beispielsweise eine Verordnung von Sitagliptin N3 am 30.11.2016, bei einer Dosierung von einer Tablette täglich, verbleibt der Patient bis einschließlich 08.03.2017 in Therapie).

Die Hochrechnung basiert auf der genannten Grundgesamtheit von 53.254 Ärzten (niedergelassene APIs einschließlich Diabetologen in 2016) im Verhältnis zur Anzahl der Ärzte des analysierten Panels und wird für Patienten mit Konsultationen mehrerer API-Praxen innerhalb von zwölf Monaten korrigiert. Die Panel-Patientenzahlen wurden mit dem Faktor 77,8 für den Zeitraum Januar bis Dezember 2017 hochgerechnet.

Berechnung der Verschreibungsdauern

Zur Berechnung von Therapieepisoden ist für jede Antidiabetika-Verordnung eine Verschreibungsdauer erforderlich. Die Berechnung der Verschreibungsdauern erfolgte differenziert nach Therapieregimen.

Für Verordnungen von OADs mit dokumentierter Dosierungsinformation wurde die Verschreibungsdauer über die verordneten Menge (Packungsgröße in Tabletten x Anzahl Packungen) dividiert durch die Tagesdosis in Tabletten berechnet. Erhält ein Patient

beispielsweise eine Verordnung einer Packung mit 120 Tabletten mit einer dokumentierten Tagesdosis von einer Tablette täglich, errechnet sich eine Verschreibungsdauer von 120 Tagen. Die berechneten Verschreibungsdauern bilden die Ausgangsbasis zum Auffüllen von Verschreibungsdauern für OAD-Verordnungen ohne Dosierungsinformation. Basierend auf den dokumentierten Dosierungsinformationen und den daraus berechneten Verschreibungsdauern wird der Modus auf Produkt-Form-Ebene berechnet. Für Verordnungen ohne Dosierungsinformation wird die Verschreibungsdauer über den Modus auf Produkt-Form-Ebene aufgefüllt.

Für DPP-4-Inhibitoren/ GLP-1-Rezeptoragonisten/ Insuline (unterteilt in Basal Insulin/ Premix Insulin und Bolus Insulin) wird der Abstand zur nächsten Folgeverordnung für jeden Patienten individuell berechnet. Erhält ein Patient beispielsweise am 01.08.2017 eine Verordnung eines Basal Insulins und die Folge-Verordnung am 01.09.2017, beträgt für die Verordnung am 01.08.2017 die Verschreibungsdauer 31 Tage. Die Verschreibungsdauer der aktuellsten Verordnung eines Patienten wird über die maximale patientenindividuelle Verschreibungsdauer des Therapieregimes ergänzt. Erhält ein Patient eine Verordnung eines Basal Insulins am 01.08.2017 für 31 Tage und am 01.09.2017 für 60 Tage wird der letzten Verordnung am 30.11.2017 die maximale Verschreibungsdauer für Basal Insulin von 60 Tagen zugeordnet. Für Patienten mit nur einer Verordnung wird über den Median der Verschreibungsdauer (alle Verordnungen patientenübergreifend) auf Produkt-Ebene ersetzt. Zusätzlich werden für GLP-1-Rezeptoragonisten zur Berechnung der Verschreibungsdauern für Liraglutid eine definierte Tagesdosis von 1,2 mg täglich berücksichtigt und für Exenatid LAR und Dulaglutid eine Applikationsfrequenz von einmal wöchentlich.

Sensitivitätsanalyse

Um die Compliance der Patienten zu überprüfen wurde in einer Sensitivitätsanalyse eine alternative Methodik zur Bestimmung der Verschreibungsdauern angewendet, in der die Verschreibungsdauern über den Median des Ordnungsabstands zur Folge-Verordnung (auf Produkt-Form-Ebene) für alle Antidiabetika berechnet wurden. Für jede Verordnung wurde auf Produkt-Form-Ebene der Abstand zur Folge-Verordnung der gleichen Produkt-Form berechnet. In die alternative Berechnung der Zielpopulation B fließen dokumentierte Dosierungsinformationen für OAD nicht ein. Erhält ein Patient beispielsweise eine Verordnung von Dapagliflozin 10 mg 28 Filmtabletten am 01.08.2017 und die Folge-Verordnung am 04.09.2017, errechnet sich ein Ordnungsabstand von 34 Tagen. Der Median der Ordnungsabstände für Dapagliflozin 10 mg 28 Filmtabletten beträgt 32 Tage. Auf Verordnungen von Dapagliflozin 10 mg 28 Filmtabletten wird der Median von 32 Tagen für eine Packung übertragen, erhält ein Patient mehrere Packungen verordnet, wird der Median der Verschreibungsdauer mit der Anzahl der Packungen multipliziert. Die sonstige Methodik zur Berechnung der Therapieepisoden und der Selektion von Zielpopulation B bleibt unverändert.

Berechnung der Therapieepisoden

Basierend auf dem Verordnungstag und der Verschreibungsdauer wurden für jeden Patienten Therapieepisoden im Zeitraum Juli 2016 bis Dezember 2017 berechnet.

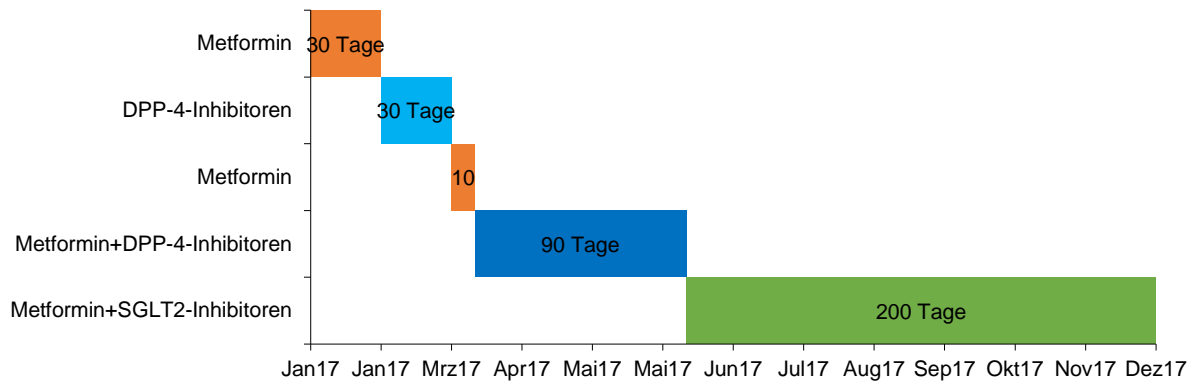


Abbildung 3-3: Therapieepisoden eines Beispiel-Patienten

Abbildung 3-3 stellt schematisch die berechneten Therapieepisoden eines Beispiel-Patienten für den Auswertungszeitraum von Januar bis Dezember 2017 dar. Der Patient erhält folgende Therapien im zeitlichen Ablauf Metformin 30 Tage, DPP-4-Inhibitoren 30 Tage, Metformin 10 Tage, Metformin + DPP-4-Inhibitoren 90 Tage und Metformin + SGLT-2-Inhibitoren 200 Tage.

Für den Auswertungszeitraum von Januar bis Dezember 2017 wird das Therapieprinzip pro Patient mit den meisten Therapietagen berücksichtigt, somit werden die Patienten eindeutig einem Therapieprinzip zugeordnet. Der Beispiel-Patient in Abbildung 3-3 wird dem Therapieprinzip Metformin + SGLT-2-Inhibitoren zugeordnet.

Selektion und Quantifizierung der Zielpopulation B - orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

Die modulübergreifende Zielpopulation für Sitagliptin ist definiert durch die Gesamtzahl der GKV Patienten mit T2DM, die eine medikamentöse Therapie erhalten und unter Berücksichtigung des Anwendungsgebietes in der Fachinformation mit Sitagliptin behandelt werden können. Die Quantifizierung der modulübergreifenden Zielpopulation für Sitagliptin basierte auf der IQVIA Disease Analyzer Datenbank (Stand: März 2018). Die medikamentöse Behandlung mit Antidiabetika wurde definiert über OAD (WHO-ATC: A10BA, A10BB, A10BD, A10BF, A10BG, A10BH, A10BK, A10BX), Insuline (WHO-ATC: A10AB-A10AE) und GLP-1-Rezeptoragonisten (WHO-ATC: A10BJ).

Aus der modulübergreifenden Zielpopulation aller GKV-Patienten mit T2DM und medikamentöser Therapie wurde die zu bewertende Zielpopulation B selektiert. Ausgewertet

wurden Patienten mit definierten freien und festen Kombinationstherapien mit Metformin (Zweifachkombinationen, siehe Tabelle 3-8). Nicht berücksichtigt wurden dabei Zweifachkombinationen mit Insulin, da eine Insulingabe bei Patienten mit T2DM in der Regel erst in späteren Therapiestadien bei fortschreitendem Verlauf angezeigt ist [1]. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem weiteren OAD, GLP-1-Rezeptoragonisten oder Insulinen (ab einer Dreifachkombination).

Tabelle 3-8: Definition der Zielpopulation B

ATC-Code	Zielpopulation
Freie Kombination: Metformin plus	
A10BB Sulfonylharnstoffe	x
A10BF Alpha-Glukosidasehemmer	x
A10BH Dipeptidyl-Peptidase 4-(DPP-4)-Inhibitoren	x
A10BJ Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten	x
A10BK Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren	x
A10BX Andere Antidiabetika, exkl. Insuline	x
Festkombination:	
A10BD02 Metformin und Sulfonylharnstoffe	x
A10BD07 Metformin und Sitagliptin	x
A10BD10 Metformin und Saxagliptin	x
A10BD14 Metformin und Repaglinid	x
A10BD15 Metformin und Dapagliflozin	x
A10BD17 Metformin und Acarbose	x
A10BD31 Metformin und Glibenclamid	x
ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code	

Ergebnisse

Für den Zeitraum Januar bis Dezember 2017 wurde die Anzahl der GKV-Patienten mit gesicherter Indikation T2DM auf 6.354.367 Patienten quantifiziert (Tabelle 3-9). Trotz Heranziehens einer anderen Datenbasis entspricht sie in der Größenordnung der im Abschnitt 3.2.3 bestimmten Prävalenz, so dass beide Ergebnisse robust und plausibel erscheinen [16, 17]. Davon erhielten 5.059.975 Patienten eine medikamentöse Behandlung, dies entspricht 79,6 % der GKV-Patienten mit T2DM.

Tabelle 3-9: GKV-Patienten mit Indikation T2DM

	Patienten	Hochgerechnete Patienten
GKV-Patienten mit T2DM im Zeitraum 01/2012-12/2017	81.649	6.354.367
Medikamentös therapierte Typ-2 Diabetiker	65.017	5.059.975
Nicht-Medikamentös therapierte Typ-2 Diabetiker	16.632	1.294.392
T2DM: Typ-2-Diabetes mellitus.		

Die GKV-Zielpopulation B wurde für den Zeitraum Januar bis Dezember 2017 mit 781.600 (766.800 bis 796.400) Patienten bestimmt. Die Bestimmung der Verschreibungsdauern für OAD über die dokumentierte Dosierungsinformation lieferte eine Patientenzahl von 766.800 Patienten. Die Sensitivitätsanalyse mit Bestimmung der Verschreibungsdauer über den Median des Verordnungsabstands zur Folge-Verordnung für alle Antidiabetika lieferte eine Patientenzahl von 796.400 Patienten.

Die höhere Patientenzahl lässt sich ansatzweise durch eine Incompliance der Patienten bezüglich der OAD Therapie erklären. Erhält ein Patient beispielsweise eine Verordnung einer Packung Metformin mit 120 Tabletten und einer Tagesdosis von 2 Tabletten, errechnet sich eine Verschreibungsdauer von 60 Tagen. Erhält der Patient eine Metformin-Folgeverordnung erst nach 90 Tagen, wird für die Sensitivitätsanalyse eine Verschreibungsdauer von 90 Tagen berücksichtigt. Eine ausführliche Übersicht sämtlicher Berechnungen samt Methodik lässt sich der beigefügten Excel Tabelle entnehmen [16, 17].

Die Verteilung der Patienten innerhalb der Zielpopulation B ist in Tabelle 3-10 enthalten.

Tabelle 3-10: GKV-Zielpopulation B - orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

Zielpopulation B	Hochgerechnete Patienten^a
Freie Kombination: Metformin plus	342.354 - 353.639
A10BB Sulfonylharnstoffe	114.481 - 122.419
A10BF Alpha-Glukosidasehemmer	3.191 - 3.424
A10BH Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren	143.354 - 154.873
A10BJ Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten	25.371 - 27.784
A10BK Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT-2)-Inhibitoren	45.217 - 50.587
A10BX Andere Antidiabetika, exkl. Insuline	2.568 - 2.724

Zielpopulation B	Hochgerechnete Patienten ^a
Festkombination:	424.460 - 442.749
A10BD02 Metformin und Sulfonylharnstoffe	0
A10BD07 Metformin und Sitagliptin	387.882 - 404.770
A10BD10 Metformin und Saxagliptin	36.033 - 37.512
A10BD14 Metformin und Repaglinid	0
A10BD15 Metformin und Dapagliflozin	467 - 545
A10BD17 Metformin und Acarbose	0
A10BD31 Metformin und Glibenclamid	0
Summe^b	766.800 - 796.400
^a Die Spanne resultiert aus der durchgeführten Sensitivitätsanalyse zur Bestimmung der Verschreibungsdauer.	
^b Auf hundert gerundet (siehe [16, 17]).	

Basierend auf einem Anteil von 90,8 % GKV-Versicherten in der Stichprobe beläuft sich die Zielpopulation insgesamt auf 860.600 (844.300 bis 876.900) Patienten.

Die aktuellsten Zahlen des Bundesministeriums für Gesundheit für den Anteil an GVK-Versicherten liegen für das Jahr 2015 vor [42]. Ausgehend von einer Gesamtbevölkerung von 82.176.000 Menschen und 70.728.000 GKV-Versicherten beläuft sich der Anteil an GKV-Versicherten auf 86,1 %. Da die Daten aus der IQVIA Disease Analyzer Patientendatenbank aktueller sind, werden diese zur Hochrechnung der GKV-Patienten auf alle Patienten herangezogen.

Zusammenfassung

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (n = 634.000) aller bisherigen Beschlüsse geht auf Daten zwischen November 2009 und Oktober 2010 zurück (Beschluss 2011-10-01-D-021). Diese Daten werden zum Zeitpunkt der erneuten Beschlussfassung zu Sitagliptin (2019) zehn Jahre alt sein.

Wie unsere Analysen belegen, ist diese Anzahl seitdem um 147.600 Patienten (+23 %) auf 781.600 Patienten (Spanne 766.800 bis 796.400) gewachsen. Dies ist plausibel, da im gleichen Zeitraum die Gesamtzahl der Patienten mit T2DM in der GKV um 393.700 Patienten gewachsen ist (Abschnitt 3.2.3). Wie als Excel-Tabelle mit allen Kalkulationsschritten beigefügt, geht diese Zunahme zurück auf den demographischen Wandel (nach Daten des Statistischen Bundesamtes) in Kombination mit Veränderungen der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz von T2DM in der GKV (nach Daten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung).

Wir bitten, diese Entwicklung zu berücksichtigen und die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von 634.000 auf 781.600 zu aktualisieren.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sitagliptin + Metformin	In der Kombinationstherapie für Patienten, die durch die Behandlung mit einem blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) nicht ausreichend kontrolliert sind ^a .	Beträchtlich	781.600 (766.800 – 796.400)

^a Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 29. Januar 2018 [43].

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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. 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.

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 den Internetseiten des G-BA, der DDG, der NVL, der FDA sowie der WHO. Außerdem wurden fachspezifische Lehrbücher sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften der Diabetologie und dem Deutschen Ärzteblatt als Grundlage hinzugezogen, insbesondere auch um medizinisch fundierte Aussagen zu dem aktuellen Stellenwert von Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin treffen zu können.

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. Die relevanten Informationen stammen aus der deutschen NVL zur Therapie des T2DM und aus den Praxisempfehlungen der DDG [1, 5].

Es wurde eine strukturierte Literaturrecherche zu aktuellen, publizierten Prävalenzzahlen des T2DM in Deutschland durchgeführt. Dabei wurden die relevanten Publikationen der Gesundheit in Deutschland aktuell (GEDA) 2012-Studie des Robert Koch-Instituts (RKI) [44], die Arbeit von Tamayo et al. [45], sowie die Studie von Goffrier et al. [39] identifiziert und letztere zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz herangezogen.

Des Weiteren wurden für die Berechnung der Prävalenzentwicklung über die nächsten fünf Jahre Bevölkerungsprognosen des Statistischen Bundesamtes für Deutschland herangezogen [40].

Aussagen zur Patientenzahl und Prävalenz des T2DM im IQVIA Disease Analyzer berücksichtigten die Diagnose- und Verschreibungsdaten eines repräsentativen Panels von 449 Arztpraxen mit 557 Ärzten und kontinuierlicher Datenlieferung im Analysezeitraum. Im Panel vertretene Arztgruppen waren Allgemeinmediziner, Praktiker, hausärztlich-tätige Internisten sowie Diabetologen. Die Datenerhebung erfolgte für den Zeitraum Januar bis Dezember 2017. T2DM-Patienten wurden über eine gesicherte Diagnose "E11 Diabetes mellitus Typ 2" und/oder eine Verordnung eines OAD/ GLP-1-Rezeptoragonisten identifiziert. Im beobachteten Zeitraum behandelten die Ärzte im betrachteten Panel insgesamt 81.649 Patienten mit T2DM. Um eine Schätzung für ganz Deutschland zu erhalten, wurden die Ergebnisse der Stichprobe hochgerechnet.

Alle Kalkulationsschritte zu den Abschnitten therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung (3.2.2), Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (3.2.3) sowie Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (3.2.4) lassen sich der beigefügten Excel-Tabelle entnehmen [16, 17].

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Verfügbar unter: <http://www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de>. [Zugriff am: 01.07.2018]
2. Aganović I, Dušek T. Pathophysiology of metabolic syndrome. 2007.
3. Milman S, Crandall JP. Mechanisms of vascular complications in prediabetes. *Med Clin North Am.* 2011;95(2):309-25, vii. Epub 2011/02/02.
4. Kellerer M. Orale Triple-Therapie – sinnvolle Strategie oder nur Verzögerungstaktik? *Pro. Der Diabetologe.* 2017(6):412-5.
5. Landgraf R, Kellerer M, Fach E-M, Gallwitz B, Hamann A, Joost H-G, et al. DDG Praxisempfehlung - Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie* 2017(12. Suppl 2):141-56.
6. Holstein A, Duning T, Kleophas W, Schneider A, Russmann HJ. [Hypoglycemia: each patient's individual risk has to be evaluated]. *MMW Fortschr Med.* 2012;154(8):62-6; quiz 7-8. Epub 2012/06/15. Hypoglykämie. Wie kann dieser Notfall verhindert werden?
7. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia.* 2009;52(1):42-5. Epub 2008/10/31.
8. Krobot KJ, Ferrante SA, Davies MJ, Seck T, Meininger GE, Williams-Herman D, et al. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(8):1281-7. Epub 2012/06/16.
9. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes.* 1970;19:Suppl:789-830. Epub 1970/01/01.
10. sanofi-aventis U.S. LLC. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. AMARYL (glimepiride) tablets. 2013.
11. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854-65. Epub 1998/09/22.

12. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(3):232-42. Epub 2015/06/09.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-28. Epub 2015/09/18.
14. Arnold SV, Inzucchi SE, Tang F, McGuire DK, Mehta SN, Maddox TM, et al. Real-world use and modeled impact of glucose-lowering therapies evaluated in recent cardiovascular outcomes trials: An NCDR(R) Research to Practice project. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(15):1637-45. Epub 2017/09/06.
15. Iglay K, Hannachi H, Joseph Howie P, Xu J, Li X, Engel SS, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(7):1243-52. Epub 2016/03/18.
16. MSD SHARP & DOHME GMBH. Berechnungsgrundlage MSD Modul 3 B - PDF. 2018.
17. MSD SHARP & DOHME GMBH. Berechnungsgrundlage MSD Modul 3 B - Excel. 2018.
18. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein PP. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(2):194-205. Epub 2007/02/16.
19. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1067-73. Epub 2012/12/19.
20. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jardiance® Filmtabletten. Stand Mai 2018.
21. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, Alvarsson M, Bax WA, Chuang LM, et al. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. *Diabetes Care.* 2016;39(12):2304-10. Epub 2016/10/16.
22. Engel SS, Suryawanshi S, Stevens SR, Josse RG, Cornel JH, Jakuboniene N, et al. Safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: outcomes from TECOS. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(11):1587-93. Epub 2017/04/23.
23. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Januvia®. Stand August 2018.
24. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care.* 2006;29(12):2638-43. Epub 2006/11/30.
25. Fralick M, Schneeweiss S, Paterno E. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *N Engl J Med.* 2017;376(23):2300-2. Epub 2017/06/08.
26. Nichols GA, Brodovicz KG, Kimes TM, Deruaz-Luyet A, Bartels DB. Prevalence and incidence of urinary tract and genital infections among patients with and without type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017;31(11):1587-91. Epub 2017/09/11.
27. Bethel MA, Engel SS, Green JB, Huang Z, Josse RG, Kaufman KD, et al. Assessing the Safety of Sitagliptin in Older Participants in the Trial Evaluating Cardiovascular

- Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Care*. 2017;40(4):494-501. Epub 2017/01/07.
28. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723-32. Epub 2017/06/13.
 29. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand Juli 2017.
 30. Olansky L, Reasner C, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, et al. A treatment strategy implementing combination therapy with sitagliptin and metformin results in superior glycaemic control versus metformin monotherapy due to a low rate of addition of antihyperglycaemic agents. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(9):841-9. Epub 2011/05/04.
 31. Reasner C, Olansky L, Seck TL, Williams-Herman DE, Chen M, Terranella L, et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(7):644-52. Epub 2011/03/18.
 32. Pratley R, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int J Clin Pract*. 2011;65(4):397-407. Epub 2011/03/02.
 33. Gautier JF, Martinez L, Penfornis A, Eschwege E, Charpentier G, Huret B, et al. Effectiveness and Persistence with Liraglutide Among Patients with Type 2 Diabetes in Routine Clinical Practice--EVIDENCE: A Prospective, 2-Year Follow-Up, Observational, Post-Marketing Study. *Adv Ther*. 2015;32(9):838-53. Epub 2015/10/02.
 34. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet*. 2010;375(9724):1447-56. Epub 2010/04/27.
 35. Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26 Suppl 3:S18-24. Epub 2002/08/14.
 36. Kulzer B. [Depression--an important obstruction to the treatment of diabetes]. *MMW Fortschr Med*. 2005;147(17):37-40. Epub 2005/05/21. Je trauriger der Patient, desto schlechter die Blutzuckereinstellung.
 37. Wehling M, Burkhardt H, Kuhn-Thiel A, Pazan F, Throm C, Weiss C, et al. VALFORTA: a randomised trial to validate the FORTA (Fit fOR The Aged) classification. *Age Ageing*. 2016;45(2):262-7. Epub 2016/01/21.
 38. Pazan F, Weiss C, Wehling M. The FORTA (Fit fOR The Aged) List 2015: Update of a Validated Clinical Tool for Improved Pharmacotherapy in the Elderly. *Drugs Aging*. 2016;33(6):447-9. Epub 2016/05/12.
 39. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. 2017. Verfügbar unter: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/79/VA-79-Bericht_Final_Pr%C3%A4v_Neu.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
 40. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsentwicklung bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Aktualisierte Rechnung auf Basis 2015. 2017.

41. 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.
42. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Daten des Gesundheitswesens. 2017.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2017-B-277. 2018.
44. Robert Koch-Institut (RKI). Diabetes mellitus. Faktenblatt zu GEDA 2012: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2012«. 2014.
45. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß O, Rathmann W. Prävalenz und Inzidenz von Diabetes mellitus in Deutschland. Deutsches Ärzteblatt. 2016(11).

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 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-12 bis Tabelle 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ^b
Sitagliptin	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Dosis von Januvia [®] beträgt 100 mg einmal täglich. Sitagliptin: 1 x täglich; 100 mg	Kontinuierlich	365
Metformin	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Dosierung sollte einschleichend begonnen werden. Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg bzw. 850 mg Metforminhydrochlorid 2- oder 3-mal täglich. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid täglich. Metformin 1-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg	Kontinuierlich	365
Glimepirid	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Anfangsdosis beträgt 1 mg pro Tag. Steigerung der Dosis schrittweise, in Intervallen von etwa 1-2 Wochen, auf ca. 2, 3 oder 4 mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag. Glimepirid: 1 x täglich; 1 mg-6 mg	Kontinuierlich	365

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ^b
Glibenclamid	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 10,5 mg Glibenclamid pro Tag. Glibenclamid: 1-3 x täglich; 1,75 mg-10,5 mg	Kontinuierlich	365
Empagliflozin ^c	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg. Empagliflozin: 1 x täglich 10 mg-25 mg	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ^b
Liraglutid ^c	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die tägliche Anfangsdosis beträgt 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern, kann nach mindestens einer weiteren Woche die Dosis auf 1,8 mg erhöht werden. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg werden nicht empfohlen. Liraglutid: 1 x täglich 1,2 mg-1,8 mg	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>				
<p>a: Grundlage: Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 11.01.2018 [1]</p> <p>b: Fachinformation Januvia, Xelvia [2, 3], Metformin [4], Glimepirid [5], Glibenclamid [6], Jardiance [7], Victoza [8]. Abschnitt 4.2, Dosierung.</p> <p>c: Bedingung für die zVT Metformin + Liraglutid und Metformin + Empagliflozin ist neben der manifesten kardiovaskulären Vorerkrankung die Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated glomerular filtration rate), zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

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

Das Anwendungsgebiet, auf das sich die Darstellung der Kosten für die GKV bezieht, ist Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Die in diesem Modul zu bewertende Therapie ist eine orale Zweifachtherapie mit Sitagliptin + Metformin. Die zVT ist entweder Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin, Metformin + Empagliflozin oder Metformin + Liraglutid.

Bedingung für die zVT Metformin + Liraglutid und Metformin + Empagliflozin ist neben der manifesten kardiovaskulären Vorerkrankung, sofern die Einschlusskriterien der jeweiligen Endpunktstudien zutreffen, die Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker. Von den zu berücksichtigenden Sulfonylharnstoffen Glimepirid und Glibenclamid sind beide für eine Kombinationstherapie mit Metformin zugelassen. Obwohl vergleichende Studien mit Glipizid + Metformin bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen sind, werden keine Kosten für Glipizid dargestellt, da der Wirkstoff in Deutschland nicht verfügbar ist. Daraus resultieren insgesamt sechs Einzelwirkstoffe (Sitagliptin, Metformin, Glimepirid, Glibenclamid, Empagliflozin und Liraglutid), die in diesem Modul zu betrachten sind und die in Tabelle 3-12 hinsichtlich der geeigneten Patientengruppe, der Dosierung und möglichen Einschränkungen und Gegenanzeigen charakterisiert sind. Für alle hier betrachteten Wirkstoffe und daraus resultierenden Wirkstoffkombinationen gilt einheitlich und in Übereinstimmung mit der jeweiligen Fachinformation, dass die antihyperglykämische Therapie täglich an 365 Tagen im Jahr verabreicht werden sollte.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Sitagliptin	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Dosis von Januvia [®] beträgt 100 mg einmal täglich. Sitagliptin: 1 x täglich; 100 mg	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Metformin	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Dosierung sollte einschleichend begonnen werden. Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg bzw. 850 mg Metforminhydrochlorid 2- oder 3-mal täglich. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid täglich. Metformin 1-3 x täglich; 1.000 mg-3.000 mg	365
Glimepirid	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Anfangsdosis beträgt 1 mg pro Tag. Steigerung der Dosis schrittweise, in Intervallen von etwa 1-2 Wochen, auf ca. 2, 3 oder 4 mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 mg Glimepirid pro Tag. Glimepirid: 1 x täglich; 1 mg-6 mg	365
Glibenclamid	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 10,5 mg Glibenclamid pro Tag. Glibenclamid: 1-3 x täglich; 1,75 mg-10,5 mg	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Empagliflozin ^c	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich für die Monotherapie und Add-on-Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln. Bei Patienten, die Empagliflozin 10 mg einmal täglich vertragen, eine eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m ² haben und eine engere Blutzuckerkontrolle benötigen, kann die Dosis auf 25 mg einmal täglich erhöht werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 25 mg. Empagliflozin: 1 x täglich 10 mg-25 mg	365
Liraglutid ^c	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die tägliche Anfangsdosis beträgt 0,6 mg Liraglutid. Nach mindestens einer Woche sollte die Dosis auf 1,2 mg erhöht werden. Einige Patienten können von einer Erhöhung der Dosis von 1,2 mg auf 1,8 mg profitieren. Um die Einstellung des Blutzuckerspiegels zu verbessern, kann nach mindestens einer weiteren Woche die Dosis auf 1,8 mg erhöht werden. Höhere Tagesdosen als 1,8 mg werden nicht empfohlen. Liraglutid: 1 x täglich 1,2 mg-1,8 mg	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>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
<p>a: Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 11.01.2018 [1]</p> <p>b: Fachinformation Januvia, Xelvia [2, 3], Metformin [4], Glimepirid [5], Glibenclamid [6], Jardiance [7], Victoza [8]. Abschnitt 4.2, Dosierung.</p> <p>c: Bedingung für die zVT Metformin + Liraglutid und Metformin + Empagliflozin ist neben der manifesten kardiovaskulären Vorerkrankung die Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.</p> <p>eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated glomerular filtration rate), zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^b	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^c
Sitagliptin	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	1 DDD	365 DDD (100 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^b	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^c
Metformin	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	0,5-1,5 DDD	365 DDD (2 g)
Glimepirid	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	0,5-3 DDD	365 DDD (2 mg)
Glibenclamid	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	0,18-1,05 DDD	365 DDD (10 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^b	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^c
Empagliflozin ^d	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	0,57-1,43 DDD	365 DDD (17,5 mg)
Liraglutid ^d	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	1-1,5 DDD	365 DDD (1,2 mg parenteral)

a: Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 11.01.2018 [1]

b: Fachinformation Januvia, Xelevia [2, 3], Metformin [4], Glimperid [5], Glibenclamid [6], Jardiance [7], Victoza [8]. Abschnitt 4.2, Dosierung.

c: Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC-Index mit DDD Angaben. WIDO GKV Arzneimittelindex [9].

d: Bedingung für die zVT Metformin + Liraglutid und Metformin + Empagliflozin ist neben der manifesten kardiovaskulären Vorerkrankung die Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

ATC: Anatomisch, therapeutisch, chemisch, DDD: Defined Daily Dose, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, WIDO: Wissenschaftliches Institut der AOK, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 3-14 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten in einheitlicher Weise für die sechs zu berücksichtigenden Wirkstoffe Sitagliptin, Metformin, Glimepirid, Glibenclamid, Empagliflozin und Liraglutid und somit auch für die in diesem Modul zu diskutierenden Kombinationstherapien aus Sitagliptin + Metformin, Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) + Metformin, Metformin + Empagliflozin sowie Metformin + Liraglutid. Die Angaben zu den DDD für Sitagliptin, Metformin, Glimepirid, Glibenclamid, Empagliflozin und Liraglutid wurden der amtlichen deutschen Fassung der ATC-Klassifikation entnommen [9]. Diese betragen für Sitagliptin (ATC-Code: A10BH01) 100 mg, für Metformin (ATC-Code: A10BA12) 2 g, für Glimepirid (ATC-Code: A10BB12) 2 mg, für Glibenclamid (ATC-Code: A10BB01) 10 mg, für Empagliflozin (ATC-Code: A10BK03) 17,5 mg und für Liraglutid (ATC-Code: A08AX02) 1,2 mg. Der Verbrauch pro Gabe in DDD errechnet sich nach der in der Fachinformation vorgesehenen Dosierung bzw. dem Dosierungsintervall.

Aus den jeweiligen Angaben in den Fachinformationen zu Glimepirid, Glibenclamid, Metformin, Empagliflozin und Liraglutid ergeben sich unterschiedliche Dosisempfehlungen; bei unzureichender Stoffwechsellage soll die Dosis bis zur täglichen Maximaldosis gesteigert werden [4-8]. Für die weitere Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für die Sulfonylharnstoffe, Metformin, Empagliflozin und Liraglutid wurden daher die Dosisempfehlungen in den Fachinformationen berücksichtigt (Tabelle 3-13). Weiterhin wurde bei der Berechnung der Therapiekosten eine Spanne angegeben, falls die Fachinformation die Möglichkeit einer Aufdosierung erlaubt. Die Berechnungen der Therapiekosten erfolgen somit analog zur Vorgehensweise des G-BA Beschlusses zu Sitagliptin [10].

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-15: 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= 47,09 €	45,32 € (1,77 €)
	98 Tabletten: Taxe-VK= 137,36 €	135,59 € (1,77 €)
Metformin	<u>Metformin 1000 mg</u> 30 Tabletten; FB = 11,85 €	10,08 € (1,77 €)
	120 Tabletten: FB = 15,71 €	13,94 € (1,77 €)
	180 Tabletten; FB = 18,78 €	17,01 € (1,77 €)
Glimepirid	<u>Glimepirid 1 mg</u> 30 Tabletten: FB = 11,65 €	9,88 € (1,77 €)
	120 Tabletten: FB = 14,51 €	12,74 € (1,77 €)
	180 Tabletten: FB = 16,87 €	15,10 € (1,77 €)
	<u>Glimepirid 6 mg</u> 30 Tabletten: FB = 19,04 €	17,27 € (1,77 €)
	120 Tabletten: FB = 54,93 €	53,16 € (1,77 €)
	180 Tabletten: FB = 82,53 €	80,76 € (1,77 €)
Glibenclamid	<u>Glibenclamid 3,5 mg</u> 30 Tabletten: FB = 11,98 €	10,21 € (1,77 €)
	120 Tabletten: FB = 13,86 €	12,09 € (1,77 €)
	180 Tabletten: FB = 14,93 €	13,16 € (1,77 €)

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
Empagliflozin	<u>Empagliflozin 10 mg/25 mg</u> 100 Tabletten: 192,34 €	180,53€ ¹ (1,77 € ²)
Liraglutid	<u>Liraglutid 6 mg/ml</u> 10x3 ml Lösung: 570,64 €	537,88€ ¹ (1,77 € ²)
Lauer-Taxe (Stand 01.07.2018) [11] ¹ Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte ² Rabatt nach § 130 SGB V FB: Festbetrag, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, SGB: Sozialgesetzbuch, Taxe-VK: Apotheken-verkaufspreis.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK) war für Januvia[®] und Xelevia[®] zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung identisch (Lauer Taxe, Stand 01.07.2018). Für die Berechnung der Kosten für Metformin, Glibenclamid und Glimepirid wurde der gültige Festbetrag (FB) angesetzt. In Übereinstimmung mit dem G-BA Beschluss zu Sitagliptin wurden für Glimepirid die Wirkstärken 1 mg und 6 mg, für Glibenclamid die Wirkstärke 3,5 mg sowie für Metformin die Wirkstärke 1.000 mg herangezogen [10]. Nach § 130 Abs. 1 SGB V findet auf alle verschreibungspflichtigen Arzneimittel ein Abschlag von 1,77 € je Packung Anwendung.

Für die Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für Sitagliptin + Metformin und die jeweiligen zVTs 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 3-16 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^b		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Sitagliptin	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Nicht zutreffend		Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid)	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Glimepirid: die Behandlung mit Glimepirid erfordert eine regelmäßige Kontrolle der Blut- und Harnzuckerwerte; Glibenclamid: insbesondere sind Blut- und Harnzucker regelmäßig zu kontrollieren.)	Blutzuckerteststreifen	1-50 pro Quartal ^c	4-200 ^c
			Lanzetten	1-50 pro Quartal	4-200
			Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung über 4 Jahre)	0,25
Empagliflozin ^d	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Nicht zutreffend		Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^b		Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Liraglutid ^d	Als orale Zweifach-therapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Das Arzneimittel kann mit Nadeln bis zu einer Länge von 8 mm und einem minimalen Außendurchmesser von 32 G injiziert werden. Der Pen wurde für die Verwendung mit NovoFine® oder NovoTwist® Einweg-Nadeln entwickelt. Nadeln sind nicht enthalten. Der Patient ist anzuweisen, die Injektionsnadel nach jeder Injektion entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen und den Pen ohne aufgeschraubte Injektionsnadel zu lagern.	Einwegnadeln	1 Nadel pro Tag	365

a: Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 11.01.2018 [1]

b: Fachinformation Januvia, Xelvia [2, 3], Metformin [4], Glimepirid [5], Glibenclamid [6], Jardiance [7], Victoza [8]. Abschnitt 4.2, Dosierung.

c: G-BA Beschluss Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2 [12]

d: Bedingung für die zVT Metformin + Liraglutid und Metformin + Empagliflozin ist neben der manifesten kardiovaskulären Vorerkrankung die Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.

MSD eigene Recherchen und Berechnungen.

zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Auf der Basis der Fachinformationen für Sitagliptin, Glimepirid, Glibenclamid sowie Metformin, Empagliflozin und Liraglutid sind verschiedene zusätzliche Leistungen begleitend zur Behandlung des T2DM durchzuführen bzw. erforderlich [2-8]. Während die Fachinformationen für Sitagliptin und Empagliflozin lediglich regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion vorsehen, sind für Glimepirid, Glibenclamid sowie Metformin eine Reihe weiterer zusätzlicher Kontrollen erforderlich. Hierzu gehören für Glimepirid und Glibenclamid die Notwendigkeit für begleitende Kontrollen des Blutzuckers und des Harnzuckers. Für Metformin, Glimepirid und Glibenclamid wird eine regelmäßige Untersuchung des HbA1c empfohlen. Weiterhin ist für Glimepirid eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds und der Leberfunktion empfohlen, während für Glibenclamid eine Kontrolle der Blutfette empfohlen ist. Die Fachinformationen für Glimepirid und Glibenclamid betonen zudem die Notwendigkeit einer engmaschigen Kontrolle und Überwachung der Patienten in definierten Behandlungssituationen. Für Liraglutid sind zu Applikation Einmalnadeln notwendig, die nicht der Arzneimittelpackung beigelegt sind.

Die Fachinformationen zu Sitagliptin, Glimepirid, Glibenclamid, Metformin, Empagliflozin und Liraglutid enthalten keine präzisen Angaben zu einer erforderlichen oder empfohlenen Anzahl der Kontrollen pro Jahr. Es wird daher angenommen, dass jede der erforderlichen und empfohlenen Kontrollen 1 x pro Quartal erfolgt, mit Ausnahme der Messung des Blutzuckers. Die Notwendigkeit einer regelmäßigen HbA1c-Kontrolle für Sitagliptin ergibt sich nicht aus der Fachinformation. Jedoch erscheint die Annahme plausibel, dass diese Untersuchung im Rahmen einer kontinuierlichen Überwachung der Diabetes-Erkrankung quartalsweise erfolgt und unabhängig von der gewählten Behandlung ist. Weiterhin wird im Rahmen der Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass in Verbindung mit der Verordnung von Glimepirid, Glibenclamid sowie Metformin jedes Quartal eine Laboruntersuchung auf alkalische Phosphatase (AP), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) und Kreatinin erforderlich ist sowie ein vollständiger Blutstatus erhoben wird.

In den TrG 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...“ [13]. Dieser Argumentation wird weiterhin gefolgt.

Der G-BA hat in einer Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vom 17. März 2011 Verordnungseinschränkungen für Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit T2DM,

die nicht mit Insulin behandelt werden, beschlossen [12]. Für Patienten mit instabiler Stoffwechsellage, die eine orale antihyperglykämische Behandlung erhalten, bleibt die Verordnungsfähigkeit von Harn- und Blutzuckerteststreifen auch weiterhin bestehen. Die AM-RL führt weiter aus, dass eine instabile Stoffwechsellage gegeben sein kann bei interkurrenten Erkrankungen, Ersteinstellung auf oder Therapieumstellung bei OAD mit hohem Hypoglykämierisiko (grundsätzlich je Behandlungssituation bis zu 50 Teststreifen). Ein hohes Hypoglykämierisiko haben Sulfonylharnstoffe, wohingegen dies für Sitagliptin, Empagliflozin und Liraglutid nicht zutreffend ist.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 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 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Blutzuckerteststreifen	0,14 € ^a
Lanzetten	0,02 € ^b
Blutzuckermessgerät	4,99 € ^c
Einmalnadeln	0,29 € ^d
Lauer Taxe (Stand 01.07.2018), jeweils Darstellung der preisgünstigsten Packung/ des preisgünstigsten Gerätes [14]. a: Anzahl Teststreifen/Packung = 50 Stück b: Anzahl Lanzetten/Packung = 200 Stück c: Abschreibung über vier Jahre (Taxe-VK 19,95 €) d: Novofine 100 Stück (Taxe-VK 28,75 €) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-17 listet die Kosten pro Einheit für jede der berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auf. Die Kosten für Blutzuckermessgerät, Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und 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 3-18 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 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (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 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^b	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Tausend Euro
Sitagliptin	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Nicht zutreffend	0,00 €	0,00 €
Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid)	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät)	5,63 €- 36,99 €	4.400,41 €- 28.911,38 €
Empagliflozin	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Nicht zutreffend	0,00 €	- ^d
Liraglutid	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Einmalnadeln zur Applikation	105,85 €	- ^d

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung^b	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Tausend Euro
<p>a: Grundlage: Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 11.01.2018 [1].</p> <p>b: Fachinformation Januvia, Xelevia[2, 3], Metformin [4], Glimpirid [5], Glibenclamid [6], Jardiance [7], Victoza [8]. Abschnitt 4.2, Dosierung.</p> <p>c: Bedingung für die zVT Metformin + Liraglutid und Metformin + Empagliflozin ist neben der manifesten kardiovaskulären Vorerkrankung die Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker.</p> <p>d: Es steht keine valide Datenbasis für eine Abschätzung der Jahrestherapiekosten zur Verfügung.</p> <p>Zielpopulation: 781.600 (766.800 – 796.400)</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>MSD eigene Recherchen und Berechnungen.</p>				

Im Nutzenbewertungsverfahren zu Sitagliptin sieht der G-BA für T2DM-Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung neben einer Therapie mit Sulfonylharnstoff + Metformin (Glibenclamid oder Glimepirid) eine Therapie mit Metformin + Empagliflozin bzw. Metformin + Liraglutid als zweckmäßig an, sofern die Einschlusskriterien der jeweiligen Endpunktstudien zutreffen.

Für die Studie EMPA-REG-Outcome (Empagliflozin) legt der G-BA diese wie folgt fest: Bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung.

Für die Studie LEADER (Liraglutid) wird folgende Festlegung getroffen: Bestätigter Myokardinfarkt, bestätigter Schlaganfall oder transitorische Attacke, klinisch relevante arterielle Verschlusskrankung bzw. Revaskularisation, koronare Herzkrankheit, bestätigte instabile Angina Pectoris, chronische Niereninsuffizienz ($eGFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) oder chronische Herzinsuffizienz (NYHA Klasse II oder III).

Nachdem in Deutschland keine valide Datenbasis zur Verfügung steht, welche die o. g. Endpunktstudien-Einschlusskriterien abbilden könnte, können im vorliegenden Dossier keine validen Hochrechnungen für Patienten durchgeführt werden, die gemäß den Einschlusskriterien dieser Studien für die zVT Metformin + Empagliflozin bzw. Metformin + Liraglutid infrage kommen würden. Daher können auch keine Jahrestherapiekosten für die Gesamtzahl der Patienten errechnet werden, für die Metformin + Empagliflozin bzw. Metformin + Liraglutid in der GKV infrage kommen könnten. Dieser Einschätzung folgte der G-BA bereits in den Beschlüssen zu Empagliflozin (Vorgangsnummer 2016-03-01-D-214) bzw. zu Saxagliptin/Metformin (Vorgangsnummer 2017-08-01-D-306) [15, 16].

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 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, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-11) 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.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro		Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro ^a	
Sitagliptin 100 mg plus Metformin 1.000-3.000 mg	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Sitagliptin:	505,00 €	Sitagliptin:	394.708 €
		Metformin:	34,49 €-103,48 €	Metformin:	26.957,38 €-80.879,97 €
		Zusatzkosten:	0,00 €	Zusatzkosten:	0,00 €
		Summe:	539,49 €-608,48 €	Summe:	421.665,38 €-475.587,97 €
Sulfonylharnstoff (Glimepirid) 1-6 mg plus Metformin 1.000-3.000 mg	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Glimepirid:	30,62 €-163,76 €	Glimepirid:	23.932,59 €-127.994,82 €
		Metformin:	34,49 €-103,48 €	Metformin:	26.957,38 €-80.879,97 €
		Zusatzkosten:	5,63 €-36,99 €	Zusatzkosten:	4.400,41 €-28.911,38 €
		Summe:	70,74 €-304,23 €	Summe:	55.290,38 €-237.786,17 €
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) 1,75-10,5 mg plus Metformin 1.000-3.000 mg	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Glibenclamid:	13,34 €-80,06 €	Glibenclamid:	10.426,54 €-62.574,90 €
		Metformin:	34,49 €-103,48 €	Metformin:	26.957,38 €-80.879,97 €
		Zusatzkosten:	5,63 €-36,99 €	Zusatzkosten:	4.400,41 €-28.911,38 €
		Summe:	53,46 €-220,53 €	Summe:	41.784,34 €-172.366,25 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro ^a
Empagliflozin 10-25 mg plus Metformin 1.000-3.000 mg ²	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Empagliflozin: 658,93 € Metformin: 34,49 €- Zusatzkosten: 103,48 € Zusatzkosten: 0,00 € Summe: 693,42 €- 762,41 €	- ³
Liraglutid 1,2-1,8 mg plus Metformin 1.000-3.000 mg ²	Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Liraglutid: 1.308,84 €- Metformin: 1.963,26 €- Zusatzkosten: 34,49 €- Zusatzkosten: 103,48 € Zusatzkosten: 105,85 € Summe: 1.449,18 €- 2.172,59 €	- ³
¹ Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 11.01.2018 [1]. ² Bedingung für die zVT Metformin + Liraglutid und Metformin + Empagliflozin ist neben der manifesten kardiovaskulären Vorerkrankung die Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker. ³ Es steht keine valide Datenbasis für eine Abschätzung der Jahrestherapiekosten zur Verfügung. Zielpopulation: 781.600 (766.800 – 796.400) GKV: gesetzliche Krankenversicherung, zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie MSD eigene Berechnungen.			
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.5, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten

an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteile

Das vorliegende Modul bezieht sich auf die Anwendung von Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin bei erwachsenen Patienten mit T2DM zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken (Zielpopulation n = 781.600; Spanne 766.800 bis 796.400).

Von diesen wurden von Januar bis Dezember 2017 geschätzt 171.000 Patienten (22 %) in der GKV mit Sitagliptin in freier Kombination mit Metformin behandelt (Januvia[®] oder Xelevia[®]). Grundlage dieser Berechnungen waren der IQVIA Disease Analyzer und das IQVIA National Prescription Audit [17, 18].

Aus dem IQVIA Disease Analyzer heraus, einer etwa 1 % Stichprobe der Versorgung in Deutschland, wurde zunächst der Anteil der Patienten mit Sitagliptin-Behandlung (Januvia[®] oder Xelevia[®]) in Kombination mit Metformin an allen Patienten mit Sitagliptin-Behandlung (Januvia[®] oder Xelevia[®]) geschätzt.

Aus Daten des IQVIA National Prescription Audit, einer Erfassung nahezu aller Verordnungen zu Lasten der GKV, wurde sodann die Summe aller Therapietage mit Sitagliptin (Januvia[®] oder Xelevia[®]) bestimmt und dividiert durch die mittleren Therapietage pro Patient und Jahr [19].

Die so erhaltene Summe aller Patienten mit Sitagliptin-Behandlung (Januvia[®] oder Xelevia[®]) aus dem IQVIA National Prescription Audit wurde abschließend mit dem Anteil der Patienten mit Sitagliptin-Behandlung in Kombination mit Metformin (Januvia[®] oder Xelevia[®]) an allen Patienten mit Sitagliptin-Behandlung (Januvia[®] oder Xelevia[®]) aus dem IQVIA Disease Analyzer multipliziert.

Kontraindikationen

Sitagliptin wird einmal täglich als Tablette eingenommen. Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Sitagliptin kann bei jeder Nierenfunktion eingenommen werden. Die Dosierung ist der jeweiligen Nierenfunktion anzupassen. Gemäß Fachinformation ist Sitagliptin bei einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert [2, 3]. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Zahl der Patienten abschätzen lässt, auf die diese Einschränkungen zutreffen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nur sehr wenige Patienten aufgrund dieser Einschränkungen keine Therapie erhalten können.

Studienabbruch wegen unerwünschten Ereignissen

Insgesamt brachen im zu bewertenden Anwendungsgebiet nur sehr wenige Patienten in den Sitagliptin-Armen die Studien wegen eines unerwünschten Ereignisses ab: In der 2-Jahres-Studie P024 waren es insgesamt 3,9 % der Patienten, in der 30-Wochen-Studie P803 insgesamt 1,9 % der Patienten, in der 3-Jahres-Studie HARMONY 3 insgesamt 4,3 % der Patienten bzw. in der TECOS-Studie insgesamt 2,4 % der Patienten (siehe Modul 4).

Patientenpräferenzen

Patienten mit T2DM präferieren vor allem eine effektive Blutzuckerkontrolle sowie die Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere hypoglykämischer Episoden und Gewichtszunahme [20-22]. Orale Therapien werden dabei gegenüber Injektionsregimen bevorzugt [20].

Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin stellt aufgrund der guten Blutzuckerkontrolle, der positiven Effekte auf das Körpergewicht 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 3-19 dargestellten Kosten für die Zielpopulation werden wesentlich niedrigere Jahrestherapiekosten für die GKV erwartet, was durch den Versorgungsanteil von Sitagliptin als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin 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.

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

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden der Lauer Taxe (Stand 01.07.2018) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

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

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

Schätzungen zum Versorgungsanteil von Sitagliptin als freie Kombination mit Metformin basierten auf IQVIA Daten des National Prescription Audit und des Disease Analyzers. Alle weiteren Angaben wurden der publizierten Literatur entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2017-B-277. 2018.
2. BERLIN-CHEMIE AG. Fachinformation Xelevia®. Stand Mai 2018.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Januvia®. Stand August 2018.
4. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Metformin AbZ 500 mg/ 850 mg/ 1000 mg Filmtabletten. Stand Januar 2017.
5. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Glimepirid AbZ 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg/ 6 mg Tabletten. Stand Juli 2013.

6. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Glibenclamid AbZ Tabletten. Stand November 2014.
7. Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation Jardiance® Filmtabletten. Stand Mai 2018.
8. Novo Nordisk A/S. Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Stand Juli 2017.
9. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiO), Medizinische Df, Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2017. Verfügbar unter: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/vorgaenger/atc-ddd-amtlich-2017.pdf>. [Zugriff am: 01.07.2018]
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. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2791/2016-12-15_AM-RL-XII_Sitagliptin_D-245_BAnz.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
11. Lauer Taxe. Arzneimittelkosten. Stand: 01.07. 2018.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2. 2011. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1307/2011-03-17_AM-RL3_Blutzuckerteststreifen_BAnz.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
13. 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. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
14. Lauer Taxe. Zusätzliche GKV-Leistungen. Stand: 01.07. 2018.
15. 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) - Empagliflozin. 2016. Verfügbar unter: https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=36bf02854e7dcd6ed5af830600cd9de9&page.navid=detailsearchlisttodetailsearchdetail&fts_search_list.selected=d4e94f39282e0eb4&fts_search_list.destHistoryId=57398. [Zugriff am: 24.08.2018]
16. 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) - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet: in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln [außer Insulin und Sulfonylharnstoff]). 2018. Verfügbar unter: <https://www.bundesanzeiger.de/ebanzwww/wexsservlet?session.sessionid=3c4319388>

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.

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

Januvia[®] sollte während Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden; Daten zu 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, bei denen die Metabolisierung bei der Ausscheidung von Sitagliptin eine wichtigere Rolle spielen könnte, 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, hierbei sind insbesondere Pankreatitis, Hypoglykämien bei Kombination mit anderen Antidiabetika sowie bullöses Pemphigoid zu nennen. Ärzte, medizinisches Fachpersonal sowie Patienten sind aufgefordert, den Verdacht auf Nebenwirkungen der nationalen Überwachungsbehörde zu melden. Berichtete Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt.

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

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

Die Dosis beträgt 100 mg Sitagliptin einmal täglich. Bei Anwendung in Kombination mit Metformin und/oder einem PPAR γ -Agonisten, sollte die Dosis von Metformin und/oder des PPAR γ -Agonisten beibehalten und Januvia[®] gleichzeitig gegeben werden.

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

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

Spezielle Patientengruppen***Nierenfunktionsstörung***

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

Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR \geq 60 bis $<$ 90 ml/min) benötigen keine Dosisanpassung.

Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR \geq 45 bis $<$ 60 ml/min) benötigen keine Dosisanpassung.

Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (eGFR \geq 30 bis $<$ 45 ml/min) beträgt die Dosis von Januvia[®] 50 mg einmal täglich.

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR \geq 15 bis $<$ 30 ml/min) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (end-stage renal disease, ESRD) (GFR $<$ 15 ml/min) einschließlich derer, die eine Hämo- oder Peritonealdialyse benötigen, beträgt die Dosis von Januvia[®] 25 mg einmal täglich. Das Arzneimittel kann ohne Berücksichtigung der Dialysezeiten gegeben werden.

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

Leberfunktionsstörung

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung benötigen keine Dosisanpassung. Januvia[®] wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht und Vorsicht ist geboten.

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

Ältere Patienten

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Januvia[®] kann unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

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

Allgemeine Hinweise

Januvia[®] sollte weder bei Typ-1-Diabetikern noch zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Akute Pankreatitis

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

Hypoglykämien bei Kombination mit anderen Antidiabetika

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

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

Nierenfunktionsstörung

Sitagliptin wird renal eliminiert. Um Plasmakonzentrationen von Sitagliptin zu erreichen, die denjenigen von Patienten mit normaler Nierenfunktion entsprechen, werden für Patienten mit einer eGFR < 45 ml/min sowie für Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium, die Hämo- oder Peritonealdialyse benötigen, geringere Dosierungen empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

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

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Bullöses Pemphigoid

Nach Markteinführung wurde bei Patienten unter DPP-4-Inhibitoren einschließlich Sitagliptin über das Auftreten eines bullösen Pemphigoids berichtet. Falls ein Verdacht auf bullöses Pemphigoid besteht, ist Januvia[®] abzusetzen.

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 Cytochrom P450 (CYP) 3A4, 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 (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 area under the curve (AUC) von Sitagliptin um ca. 29 % und seine maximale oder Spitzen-Serumkonzentration (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 CYP-Isoenzyme weder hemmt noch induziert. Sitagliptin hatte in klinischen Studien keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Simvastatin, Rosiglitazon, Warfarin oder oralen Kontrazeptiva, was *in-vivo* zeigt, dass Sitagliptin eine geringe Neigung zu Wechselwirkungen mit Substraten von CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 und organischen Kationentransportern (organic cationic transporter, OCT) hat.

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

Januvia® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollte man bei Fahrtätigkeit oder beim Bedienen von Maschinen beachten, dass über Schwindel und Schläfrigkeit berichtet wurde.

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® [1].

Anforderungen an die Diagnostik

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

Aus der Fachinformation für Sitagliptin ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik [2].

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 ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Fachpersonals [2].

Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung gemäß Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen, siehe Abschnitt 3.4.1 weiter oben sowie 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 sind der Fachinformation nicht zu entnehmen [2].

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 [2].

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 [2].

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.

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen sowie das Auftreten eines bullösen Pemphigoids wurden nach Markteinführung unter Sitagliptin berichtet, bei Verdacht auf eine Überempfindlichkeitsreaktion oder auf bullöses Pemphigoid ist Januvia® abzusetzen.

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 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 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 [2].

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 Elektrokardiogramms (EKG)) und evtl. erforderliche unterstützende Behandlungen einleiten [2].

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 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 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 [2].

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).

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 zu machen sind.

Anforderungen aus Anhang IIB

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Anforderungen aus Anhang IIC

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 107c 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.

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 von den zuvor beschriebenen.

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.

Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Anhang IID genannt.

- 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) [3].

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-Plans werden erst seit März 2014 für neu zugelassene Arzneimittel im EPAR auf der EMA Homepage veröffentlicht. Unten vorliegende Tabelle ist dem Kapitel VI.1 „Elements For Summary Tables in the EPAR“ der RMP Version 8.1 entnommen [4].

VI.1.4 Tabellarische Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen

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

Tabelle 3-20: Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

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

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risiko-minimierung
Wichtige potentielle Risiken		
Infektionen: Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und verwandte Bezeichnungen (Bronchitis, akute Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis, und	SmPC: Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
Neurotoxizität: Tremor, Ataxie und Gleichgewichtsstörungen	Keine	Keine
Suizidale Gedanken, Suizid und Depression	Keine	Keine
Hautreaktionen: Kontaktdermatitis	Keine	Keine
Nierenfunktionsstörung, einschl. akutes Nierenversagen (mit gel. erforderlicher Dialyse)	SmPC: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen; Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen	Keine
Pankreaskarzinom	Keine	Keine
Rhabdomyolyse	Keine	Keine
Fehlende Information		
Patienten unter 18 Jahren	SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung; Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften; Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften	Keine
Exposition während Schwangerschaft und Stillzeit	SmPC: Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit	Keine
Theoretisches kanzerogenes Potential	Keine	Keine
SmPC: Summary of Product Characteristics Quelle: MSD, RMP Version 8.1 [4]		

Retinopathien werden im RMP lediglich als mikrovaskuläre Komplikation von T2DM bzw. Komorbidität beschrieben. [4]. Im Zusammenhang mit der Anwendung von Sitagliptin werden unter „Sicherheitsbedenken“ Retinopathien weder als „Identifiziertes Risiko“ noch als „Potenzielles Risiko“ noch als „Fehlende Information“ geführt (siehe Tabelle 3-20).

Im RMP werden hinsichtlich der Sicherheitsergebnisse der TECOS-Studie folgende Schlüsse gezogen: „Es zeigte sich kein erwähnenswerter Unterschied zwischen Sitagliptin und Plazebo

hinsichtlich der Inzidenz präspezifizierter Diabetes-Komplikationen basierend auf der geplanten Erfassung aller potenziellen Ereignisse peripherer arterieller Erkrankungen, Amputationen; Gangrän, Hyperglykämien, die Krankenhauseinweisungen erfordern, Hypoglykämien, die Unterstützung erfordern, Erblindung aufgrund Diabetes, diabetischer Neuropathie, Retinopathie, Mikroalbuminurie, Nierenversagen, Infektionen, Diabetes-assoziiertes gastrointestinales Erkrankungen, Pankreatitis sowie Diabetes-assoziiertes Stoffwechselerkrankungen. Es zeigte sich kein offensichtlicher Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der prozentualen Anzahl an Patienten mit 1, 2, oder \geq diabetischen Komplikationen post-baseline.“ [4].

Im Periodic Safety Update Report (PSUR) für Sitagliptin über den letzten Berichtszeitraum (04. August 2014 bis 03. August 2017) wird eine tierexperimentelle bzw. in vitro-Untersuchung des Effekts von Sitagliptin auf endotheliale Permeabilität im Hinblick auf potenzielle Retinopathien vorgestellt [5, 6]; jedoch konnte seitens des MAH (market authorization holder) nach sorgfältiger Auswertung gepoolter klinischer Daten, sowie Literaturrecherchen und Analyse von Daten aus Spontanberichten keine Evidenz einer Progression („aggravation“) von Retinopathien unter Sitagliptin nachgewiesen werden. Zusätzliche Maßnahmen werden daher zurzeit als nicht erforderlich gesehen und die Evaluation des Signals „Retinopathie“ im Berichtszeitraum wird als abgeschlossen („Closed Signal“) beurteilt [6]. Diese Einschätzung wird vom Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) in seinem finalen Assessment Report geteilt [7]. Im gleichen Verfahren wurde „Thrombozytopenie“ als seltene Nebenwirkung in die informativen Texte aufgenommen. Das Bewertungsverfahren des PSUR wurde im März 2018 via CHMP Empfehlung finalisiert und im Mai 2018 via Kommissionsentscheidung abgeschlossen [8].

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) für Januvia®. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Januvia® wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Januvia® hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Januvia® ist als Referenz diesem Dossier beigelegt.

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. Gebrauchsinformation: Information für Patienten - Januvia® 100 mg Filmtabletten. Stand Mai 2018.
2. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Januvia®. Stand August 2018.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. EPAR - Product information Januvia® 25 mg Filmtabletten. 2018. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR-Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf. [Zugriff am: 01.07.2018]
4. MSD SHARP & DOHME GMBH. Risk Management Plan (RMP) Januvia. Version: 8.1. . 2017.
5. Lee CS, Kim YG, Cho HJ, Park J, Jeong H, Lee SE, et al. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Increases Vascular Leakage in Retina through VE-cadherin Phosphorylation. Sci Rep. 2016;6:29393. Epub 2016/07/07.
6. MSD SHARP & DOHME GMBH. Sitagliptin Phosphate. PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR). 2017.
7. European Medicines Agency (EMA). PRAC PSUR assessment report. Procedure no.: EMEA/H/C/PSUSA/00002711/201708. 2018.

8. Community Register of Medicinal Products for Human Use. Januvia. 2018. Verfügbar unter: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h383.htm> [Zugriff am: 01.07.2018]