

Sitagliptin

Beschluss vom: 15. Dezember 2016 / 22. März 2019 / 4. Juli 2019
In Kraft getreten am: 15. Dezember 2016 / 22. März 2019 / 4. Juli 2019
BAnz AT 16.01.2017 B4 / BAnz AT 29.04.2019 B5 / BAnz AT 23.07.2019 B5

gültig bis: unbefristet

Zugelassenes Anwendungsgebiet¹:

Bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist Januvia[®]/Xelevia[®] indiziert zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

Als Monotherapie:

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

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit:

- Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Metformin-Monotherapie den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist.
- einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma (PPAR γ)-Agonisten (d.h. einem Thiazolidindion), wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus Monotherapie mit einem PPAR γ -Agonisten den Blutzucker nicht ausreichend senken.²

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit:

- einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.
- einem PPAR γ -Agonisten und Metformin, wenn die Anwendung eines PPAR γ -Agonisten angebracht ist und Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken.²

Januvia[®]/Xelevia[®] ist auch zusätzlich zu Insulin indiziert (mit oder ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken.

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

² Aufgrund des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 (AM-Richtlinie, Anlage III) entfällt diese Wirkstoffkombination für die Nutzenbewertung von Sitagliptin nach § 35a SGB V.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) *oder*
- Metformin + Empagliflozin *oder*
- Metformin + Liraglutid³

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, hier Metformin und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

- c) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/ Unverträglichkeit nicht geeignet ist:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

(Hinweis: ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- d) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Metformin

³Liraglutid nur für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, die weitere Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und/oder Lipidsenker erhalten (zur Operationalisierung siehe Studienprotokolle: Zinman et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28. DOI 10.1056/NEJMoa1504720 bzw. Marso et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes, N Engl J Med 2016; 375:311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827).

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- e) In Kombination mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Humaninsulin + Metformin

(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist.)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Humaninsulin und Metformin:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten zu Langzeitergebnissen (TECOS)⁴ für die Patientengruppen b) – e)

	Intervention Sitagliptin		Kontrolle Placebo		Intervention vs. Kontrolle HR [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
Mortalität					
Gesamtmortalität	7332	547 (7,5)	7339	537 (7,3)	1,01 [0,90; 1,14] 0,875
Kardiovaskulärer Tod ^b	7332	380 (5,2)	7339	366 (5,0)	1,03 [0,89; 1,19] 0,711
Morbidität					
MACE	7332	745 (10,2)	7339	746 (10,2)	0,99 [0,89; 1,10]; 0,844
Myokardinfarkt (tödlich und nicht- tödlich)	7332	300 (4,1)	7339	316 (4,3)	0,95 [0,81; 1,11] 0,487
Schlaganfall (tödlich und nicht- tödlich)	7332	178 (2,4)	7339	183 (2,5)	0,97 [0,79; 1,19] 0,760
TIA	Keine verwertbaren Daten				

	Intervention Sitagliptin		Kontrolle Placebo		Intervention vs. Kontrolle
Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz	7332	228 (3,1)	7339	229 (3,1)	1,00 [0,83; 1,20] 0,983
Amputation ^c	7313	60 (0,8)	7319	66 (0,9)	0,91 ^d [0,64; 1,29] 0,682 ^e
Gangrän ^c	7314	45 (0,6)	7319	52 (0,7)	0,87 ^d [0,58; 1,29] 0,528 ^e
Retinopathie ^c	7314	205 (2,8)	7319	158 (2,2)	1,30 ^f [1,06; 1,59] 0,012 ^e AD 0,6 %
Diabetesbedingte Erblindung ^c	7314	24 (0,3)	7319	25 (0,3)	0,96 ^d [0,55; 1,68] 0,933 ^e
Nierenversagen ^c	7312	100 (1,4)	7318	111 (1,5)	0,90 ^f [0,69; 1,18] 0,528 ^e
Hospitalisierung aufgrund von Hyperglykämien ^c	7314	74 (1,0)	7319	100 (1,4)	0,74 ^f [0,55; 1,00] 0,049 ^e AD 0,4 %
Diabetische Neuropathie ^c	7314	303 (4,1)	7318	281 (3,8)	1,08 ^f [0,92; 1,26] 0,526 ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.				
Nebenwirkungen					
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)	Keine verwertbaren Daten ^g				
Schwere Hypoglykämien	Keine verwertbaren Daten ^g				
Hypoglykämien, die Fremdhilfe bedürfen ^c	7332	160 (2,2)	7339	143 (1,9)	
Gesamtrate UE	Keine verwertbaren Daten				

	Intervention Sitagliptin		Kontrolle Placebo		Intervention vs. Kontrolle
Gesamtrate SUE	7266	928 (12,8)	7274	909 (12,5)	1,02 ^f [0,94; 1,11] 0,682 ^e
Abbruch wegen UE	7266	176 (2,4)	7274	173 (2,4)	1,02 ^f [0,83; 1,25] 0,913 ^e
Pankreatitis ^c	7332	23 (0,3)	7339	12 (0,2)	1,93 [0,96; 3,88] 0,065
Infektionen ^c	7314	1344 (18,4)	7318	1297 (17,7)	1,04 ^f [0,97; 1,11] 0,309 ^e
Ergänzende Endpunkte					
	N	Änderung Studienende MW (SD)	N	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI] p-Wert
Körpergewicht (kg)	7296	-0,5 (5,6)	7303	-0,5 (5,5)	n.b. ^h
HbA1c (%)	7325	-0,1 (1,0)	7331	0,1 (1,1)	n.b. ^h
<p>a: Sofern nicht anders angegeben. b: Berücksichtigt auch Todesfälle unbekannter Ursache. c: Präspezifizierte Folgekomplikation, über Prüfbogen erhoben. d: Angabe der Peto-OR. e: Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés). f: Angabe RR. g: Schwere Hypoglykämien einzig durch Fremdhilfe definiert und erfasst, keine Blutzuckermessung. h: Unklare Angaben im Dossier (zu Effektschätzern, p-Werten und Verlaufsabhängigkeit).</p> <p>Abkürzungen: EQ-5D (VAS) = European Quality of Life-5 Dimensions (Visuelle Analogskala); TIA = transitorische ischämische Attacke; HbA1c = Glykohämoglobin; MACE = major adverse cardiovascular events; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittelwertdifferenz; MW (SD) = Mittelwert (Standardabweichung); N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechnet; vs. = versus; HR = Hazard Ratio; RR = Relatives Risiko; OR = Odds Ratio; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; AD = Absolute Differenz</p>					

Zu b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

Studienergebnisse nach Endpunkten zum Vergleich des Therapieregimes Sitagliptin plus Metformin vs. Glimepirid plus Metformin (HARMONY 3⁴ und P803⁵) sowie zum Vergleich des Therapieregimes Sitagliptin plus Metformin vs. Glipizid plus Metformin (Studie P024⁶):

Studie	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Studie					
HARMONY 3	302	2 (0,7)	307	6 (2,0)	0,37 [0,09; 1,49] 0,212 ^c
P803	516	0 (0)	518	1 (0,2)	0,14 [0,00; 6,85] > 0,999 ^d
P024	588	1 (0,2)	584	7 (1,2)	0,14 [0,02; 1,15] 0,033 ^c AD 1,0 %
Morbidität					
Kardiale Morbidität ^e					
Studie					
HARMONY 3	302	5 (1,7)	307	5 (1,6)	1,02 [0,30; 3,48]; > 0,999
P803	516	2 (0,4)	518	2 (0,4)	1,00 [0,14; 7,15] > 0,999
P024	588	15 (2,6)	584	11 (1,9)	1,35 [0,63; 2,92] 0,553

⁴ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus Auftrag A16-44 des IQWiG vom 30. September 2016.

⁵ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus Auftrag A13-03 des IQWiG vom 27. Juni 2013.

⁶ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus Auftrag A13-03 und A16-44 des IQWiG (s. o.).

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	RR bzw. Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert
Zerebrale Morbidität ⁹					
Studie					
HARMONY 3	302	1 (0,3)	307	2 (0,7)	0,52 [0,05; 5,03] 0,683
P803	516	1 (0,2)	518	2 (0,4)	0,51 [0,05; 4,96] 0,584

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024)		Intervention vs. Kontrolle		
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	RR bzw. Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert		
P024	588	2 (0,3)	584	8 (1,4)	0,30 [0,09; 1,03] 0,064		
Retinopathie ^m							
Studie							
HARMONY 3 (164 Wochen)	302	7 (2,3)	307	14 (4,6)	0,51 [0,21; 1,24] 0,134 ^c		
Ergänzende Morbiditätsendpunkte							
Verbesserung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben – beste Sehschärfe ⁿ							
Studie							
HARMONY 3 (164 Wochen)	267	25 (9,4)	268	19 (7,1)	1,32 [0,75; 2,34] 0,530 ^c		
Verschlechterung der Sehschärfe ≥ 10 ETDRS-Buchstaben – beste Sehschärfe ⁿ							
Studie							
HARMONY 3 (164 Wochen)	267	16 (6,0)	268	24 (9,0)	0,67 [0,36; 1,23] 0,247 ^c		
Gesundheitszustand EQ-5D (VAS)							
Studie	N	Studien- beginn MW (SD)	Studien- ende MW (SD)	N	Studien- beginn MW (SD)	Studien- ende MW (SD)	ΔLSM [95 %-KI] p-Wert
HARMONY 3	Daten zum Gesundheitszustand wurden nicht erhoben.						
P803	488	82,1 (13,7)	83,8 (13,7)	493	80,6 (15,4)	83,5 (13,8)	-0,5 [-1,9; 1,0] 0,514 ^d
P024	Daten zum Gesundheitszustand wurden nicht erhoben.						

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	RR bzw. Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
HARMONY 3	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.				
P803	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.				
P024	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.				
Nebenwirkungen					
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 70 mg/dl)					
Studie					
HARMONY 3	302	9 (3,0)	307	66 (21,5)	0,14 [0,07; 0,27] < 0,001 AD 18,5 %
Symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50 mg/dl)					
Studie					
HARMONY 3 ^l	302	0(0)	307	23(7,5)	0,02 [0,00; 0,35] ^k < 0,001 ^c AD 7,5 %
P803	516	3 (0,6)	518	33 (6,4)	0,18 [0,09; 0,35] < 0,001 ^f AD 5,8 %
P024 (nach Woche 52)	588	4 (0,7)	584	44 (7,5)	0,17 [0,10; 0,31] < 0,001 ^d AD 6,8 %
P024 (nach Woche 104)	588	5 (0,9)	584	48 (8,2)	0,18 [0,10; 0,32] < 0,001 ^d AD 7,3 %

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
Schwere Hypoglykämien					
Studie					
HARMONY 3	302	1 (0,3)	307	1 (0,3)	1,02 [0,06; 16,29] > 0,999 ^d
P803	516	1 (0,2)	518	3 (0,6)	0,37 [0,05; 2,62] 0,624 ^f
P024 (nach Woche 52)	588	1 (0,2)	584	7 (1,2)	0,22 [0,05; 0,88] 0,038 ^f AD 1,0 %
P024 (nach Woche 104)	588	1 (0,2)	584	9 (1,5)	0,20 [0,06; 0,69] 0,011 ^f AD 1,3 %
Pankreatitis					
Studie					
HARMONY 3 ^h	302	0 (0)	307	0 (0)	n. b.
P803	516	1 (0,2)	518	0 (0)	7,42 [0,15; 373,83] 0,499 ^f
P024	588	2 (0,3)	584	0 (0)	7,35 [0,46; 117,67] 0,500 ^f
Nierenfunktionsstörungⁱ					
Studie					
HARMONY 3	302	0 (0)	307	1 (0,3)	0,34 [0,01; 8,28] 0,515 ^c
P803	516	0 (0)	518	0 (0)	n. b.
P024	588	4 (0,7)	584	4 (0,7)	0,99 [0,25; 3,99] > 0,999 ^f

	Intervention Sitagliptin + Metformin		Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patienten mit Ereignis n (%) ^a	RR bzw. Peto-OR ^b [95 %-KI] p-Wert
Gesamtrate UE					
Studie					
HARMONY 3	302	251 (83,1)	307	261 (85,0)	
P803	516	244 (47,3)	518	291 (56,2)	
P024	588	452 (76,9)	584	480 (82,2)	
Gesamtrate SUE					
Studie					
HARMONY 3	302	32 (10,6)	307	36 (11,7)	0,90 [0,58; 1,42] 0,712 ^c
P803	516	16 (3,1)	518	11 (2,1)	1,46 [0,68; 3,12] 0,338 ^f
P024	588	64 (10,9)	584	73 (12,5)	0,87 [0,64; 1,19] 0,414 ^f
Therapieabbruch wegen UE					
Studie					
HARMONY 3	302	13 (4,3)	307	17 (5,5)	0,78 [0,38; 1,57] 0,553 ^c
P803	516	10 (1,9)	518	2 (0,4)	3,86 [1,24; 12,05] 0,020 ^d AD 1,5 %
P024	588	23 (3,9)	584	29 (5,0)	0,79 [0,46; 1,35] 0,398 ^f

	Intervention Sitagliptin + Metformin	Kontrolle Glimepirid + Metformin (P803, HARMONY 3) bzw. Glipizid + Metformin (P024)	Intervention vs. Kontrolle		
Ergänzende Endpunkte					
Studie	N	Änderung Studienende MW (SD)	N	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI] p-Wert
HbA1c (%)					
HARMONY 3 (nach Woche 104)	297	-0,3 (0,1)	299	-0,4 (0,1)	0,08 [-0,10; 0,26] 0,381
P803 (Änderung zu Woche 30)	465	-0,8 (3,0)	461	1,2 (2,8)	-2,0 [-2,3; -1,6] < 0,001
P024 (nach Woche 104)	576	-0,33 (0,05)	559	-0,35 (0,05)	0,01 [-0,08; 0,10] 0,803
Körpergewicht (kg)					
HARMONY 3 (nach Woche 104)	300	-0,9 (0,2)	302	1,2 (0,2)	-2,0 [-2,7; -1,4] < 0,001
P803	465	-0,8 (3,0)	461	1,2 (2,8)	-2,0 [-2,3; -1,6] < 0,001
P024 (nach Woche 52)	547	-1,3 (0,3)	534	1,2 (0,3)	-2,5 [-3,1; -2,0] k.A.
<p>a: Sofern nicht anders angegeben.</p> <p>b: Angabe der Peto-Odds Ratio statt des Relativen Risikos bei Ereigniszahlen $\leq 1\%$ in mindestens einer Zelle.</p> <p>c: Unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach Andrés).</p> <p>d: Exakter Fisher-Test.</p> <p>e: Schwerwiegende kardiale Ereignisse; MedDRA SOC „Herzerkrankungen“, ohne Todesfälle.</p> <p>f: Berechnung des IQWiG.</p> <p>g: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse; MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“, ohne Todesfälle.</p> <p>h: Ergebnisse MedDRA PT Pankreatitis.</p> <p>i: Schwerwiegende renale Ereignisse; MedDRA SOC „Erkrankungen der Nieren- und Harnwege“, ohne Todesfälle.</p> <p>j: Daten aus der Nutzenbewertung A18-65 vom 19.12.2018. Die vorliegende Analyse des Endpunkts berücksichtigt keine Ereignisse unter und nach Notfallmedikation. Es sind jedoch alle Ereignisse vor, unter und nach Notfallmedikation von Interesse.</p> <p>k: Daten aus der Nutzenbewertung A18-65 vom 19.12.2018. Berechnungen des IQWiG, asymptotisch. Abweichend vom pU wird das RR anstelle des Peto-OR herangezogen, da die Bedingungen für die Verwendung des Peto-OR nicht erfüllt waren.</p> <p>m: Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier vom 28.09.2018 (Modul 4B, Tabelle 5-51, Seite 160).</p> <p>n: Verbesserung bzw. Verschlechterung des Auges mit der besten Sehschärfe zu Studienende im Vergleich zu dem Auge mit der besten Ausgangssehstärke. Die angegebenen Werte wurden nach der Snellen-Methode erhoben und in ETRS-Werte umgerechnet. Berechnungen des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier vom 28.09.2018 (Modul 4B, Tabelle 4-39, Seite 147).</p>					

Abkürzungen:

EQ-5D (VAS) = European Quality of Life-5 Dimensions (Visuelle Analogskala); KI = Konfidenzintervall; Δ LSM = Differenz bestimmt nach der Methode der kleinsten Quadrate; MedDRA SOC = Systemorganklasse gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities; MD = Mittelwertdifferenz; MW (SD) = Mittelwert (Standardabweichung); N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b. = nicht berechnet; k. A. = keine Angabe; vs. = versus; OR = Odds Ratio; RR = Relatives Risiko; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse; AD = Absolute Differenz

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Für die Monotherapie bei Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist:
ca. 522 500 Patienten
- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:
ca. 634 600 Patienten
- c) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/ Unverträglichkeit nicht geeignet ist:
ca. 35 900 Patienten
- d) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:
ca. 62 400 Patienten
- e) In Kombination mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:
ca. 450 000 - 650 000 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Januvia®/Xelevia® (Wirkstoff: Sitagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. März 2019):

Januvia®

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/januvia-epar-product-information_de.pdf

Xelevia®

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xelevia-epar-product-information_de.pdf

Die Anwendung von DPP4-Inhibitoren (u.a. Sitagliptin) wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert und die Therapie ggf. geändert werden.

Insgesamt ist die derzeitige Datenlage hinsichtlich Pankreaskarzinome nicht eindeutig, . Im Hinblick auf das Fehlen einer abschließenden Bewertung des Risikos dieser Substanzklasse für Pankreaskarzinome bzw. Pankreasschädigungen wird eine erhöhte Überwachung der

Patienten bezüglich Pankreaserkrankungen empfohlen und in Verdachtsfällen sollte auf eine DPP4-Inhibitor-basierte Therapie verzichtet werden.

4. Therapiekosten

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

Jahrestherapiekosten⁷:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Sitagliptin)	
Sitagliptin (100 mg)	565,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Glibenclamid oder	13,03 - 78,17 €
Glimepirid	29,67 - 152,29 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

- b) Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung und die Behandlung mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin, hier Metformin) den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren:

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Sitagliptin in Kombination mit Metformin)	
Sitagliptin (100 mg)	505 €
Metformin	33,24 – 99,71 €
Sitagliptin + Metformin	Summe: 538,24 – 604,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Metformin	33,24 – 99,71 €
Sulfonylharnstoff Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 – 78,17 € 29,67 – 152,29 €
Empagliflozin	658,93 €

⁷ Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Liraglutid	1308,84 – 1963,26 €
	<u>Summe</u>
Metformin + Glibenclamid oder Metformin + Glimepirid	46,27 – 177,88 € 62,91 – 252,00 €
Metformin + Empagliflozin	692,17 – 758,64 €
Metformin + Liraglutid ³	1342,08 – 2062,97 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 01.03.2019)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Liraglutid	Einmalnadeln	61,69 €

- c) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, wenn Diät und Bewegung plus eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen/ Unverträglichkeit nicht geeignet ist:

Jahrestherapiekosten⁷:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid))	
Sitagliptin (100 mg)	565,01 €
Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 - 78,17 € 29,67 - 152,29 €
	Summe:
Sitagliptin + Glibenclamid oder Sitagliptin + Glimepirid	578,04 – 643,18 € 594,68 – 717,30 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid); ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 - 757,97 €
Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 - 78,17 € 29,67 - 152,29 €
	Summe:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glibenclamid oder	392,02 - 836,14 €
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Glimepirid	408,66 - 910,26 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 - 757,97 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Blutzuckerteststreifen	130,67 - 392,01 €
Lanzetten	6,94 - 20,80 €
Einmalnadeln	83,22 - 166,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016)

d) In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Jahrestherapiekosten7:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Sitagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) und Metformin)	
Sitagliptin (100 mg)	565,01 €
Metformin	33,24 - 99,71 €
Glibenclamid oder Glimepirid	13,03 - 78,17 € 29,67 - 152,29 €
Sitagliptin + Metformin + Glibenclamid oder Sitagliptin + Metformin + Glimepirid	Summe: 611,28 – 742,89 € 627,92 – 817,01 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 - 757,97 €
Metformin	33,24 - 99,71 €
	Summe: 412,23 - 857,68 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin	
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 - 757,97 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Blutzuckerteststreifen	130,67 - 392,01 €
Lanzetten	6,94 - 20,80 €
Einmalnadeln	83,22 - 166,44 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15.11.2016)

- e) In Kombination mit Insulin (mit und ohne Metformin), wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis den Blutzucker nicht ausreichend senken:

Jahrestherapiekosten7:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel (Sitagliptin in Kombination mit Insulin (mit und ohne Metformin))	
Sitagliptin (100 mg)	565,01 €
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 - 757,97 €
Ggf. Metformin	33,24 - 99,71 €
Sitagliptin + Humaninsulin (NPH-Insulin) oder Sitagliptin + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 944,00 - 1322,98 € 977,24 - 1422,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin mit Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin)	378,99 - 757,97 €
Metformin	33,24 - 99,71€
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	Summe: 412,23 - 857,68 €
Ggf. Therapie nur mit Humaninsulin	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	378,99 - 757,97 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine