

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

Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®])

MSD SHARP&DOHME GMBH

Modul 3 A

Als Monotherapie

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	17
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	19
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	30
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	40
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	41
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	45
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	45
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	53
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	67
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	70
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	76
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	76
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	78
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	78
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	80
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	81
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien: Code A – Als Monotherapie.....	29
Tabelle 3-2: Anzahl Patienten und Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland ...	31
Tabelle 3-3: Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland in 2011 und erwartete Entwicklung bis 2030.....	32
Tabelle 3-4: Anzahl Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus Diagnose und mit medikamentöser Behandlung.....	33
Tabelle 3-5: Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus mit unterschiedlichen Therapien, Patientenzahl und Anteil an der Gesamtzahl aller medikamentös behandelten Patienten.....	34
Tabelle 3-6: Zuordnung von Sitagliptin Behandlungsoptionen und Zielpopulationen zu den Modulen 3A bis 3E*.....	35
Tabelle 3-7: Zielpopulation für eine Sitagliptin Monotherapie – Anzahl Patienten, die eine orale Monotherapie erhalten.....	37
Tabelle 3-8: Zielpopulation für eine Sitagliptin Monotherapie: Anzahl der Patienten und Anteil an allen Typ 2 Diabetes mellitus Patienten mit einer oralen Monotherapie	37
Tabelle 3-9: Zielpopulation für eine Sitagliptin Monotherapie – Subgruppe OAD (außer Metformin) und GLP-1 Mimetika.....	38
Tabelle 3-10: Zielpopulation für eine Sitagliptin Monotherapie – Subgruppe konventionelle Insulintherapie; GFR < 30 ml/min	39
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für eine Sitagliptin Monotherapie	40
Tabelle 3-12: Zielpopulation für eine Sitagliptin Monotherapie – Gesamtzahl Patienten und Split zwischen Patientengruppen	40
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	41
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	46
Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-17: Tagesdosis (DDD) und empfohlene Tagesdosis nach Fachinformation für Sitagliptin und zweckmäßige Vergleichstherapien für Patientensubgruppen	50
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
Tabelle 3-19: Behandlungsmodus und berücksichtigtes Dosierungsschema für einzelne Patienten-Subgruppen	53

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ¹	54
Tabelle 3-21: Übersicht über alle aktuell gültigen Fach- und Gebrauchsinformationen aller derzeit verfügbaren Humaninsuline.	55
Tabelle 3-22: Verordnung von Blutzuckermessstreifen zu Lasten der GKV: Wirtschaftliche und empfohlene Verordnungsmenge in den einzelnen KV Bezirken	58
Tabelle 3-23: Verordnung von Blutzuckermessstreifen zu Lasten der GKV: Mittelwert, oberer und unterer Durchschnittswert der empfohlenen Verordnungen von Blutzuckermessstreifen je Quartal/Ereignis	59
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	61
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	62
Tabelle 3-26: 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)	64
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	66
Tabelle 3-28: Erwartete Entwicklung der Versorgungsanteile für eine Monotherapie mit Sitagliptin für den Zeitraum 2014 bis 2016 (Angaben in Tausend Patienten)	68
Tabelle 3-29: Erwartete Entwicklung der Jahrestherapiekosten für eine Monotherapie mit Sitagliptin für den Zeitraum 2014 bis 2016 (in Tausend Euro)	70
Tabelle 3-30: Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten	79

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Algorithmus zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG).....	24

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelneuordnungsgesetz
AMPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AM_NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AP	Alkalische Phosphatase
ATC	Anatomical Therapeutic Classification
BMI	Body Mass Index
BOT	Basal unterstützte Insulintherapie
C^{\max}	Maximale Konzentration im Körper
CrCl	Kreatinin Clearance
CT	Konventionelle Insulintherapie
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DMP	Disease Management Program
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EP	Einheit parenteral
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End Stage Renal Disease
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIP	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GOT	Glutamat Oxalacetat Transaminase
GPT	Glutamat Pyruvat Transaminase
γ -GT	<i>gamma</i> Glytanyl Transpeptidase
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
ICT	Intensivierte Insulintherapie
IDF	International Diabetes Federation
IE	International Unit
IU	International Unit
KV	Kassenärztliche Vereinigung
MSD	MSD Sharp & Dohme
OAD	Orales Antidiabetikum
OGTT	Oraler Glukose Toleranz-Test
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PKV	Private Krankenversicherung
PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptor <i>gamma</i>
PZN	Pharmazentralnummer
QD	Einmal täglich
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of product characteristics
T2DM	Diabetes mellitus vom Typ 2
Taxe-HAP	Herstellerabgabepreis
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TIA	Transiente ischämische Attacke
TÜV	Technischer Überwachungsverein
VerfO	Verfahrensordnung
WIDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. 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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für eine Sitagliptin Monotherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt bestimmt:

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patienten bestimmt, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist (Fachinformation Januvia[®], Xelevia[®]).

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 Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) fand statt:

Datum des Beratungsgesprächs: 20. August 2012.

Beratungsanforderung: 2012-B-028. 2012-B-29.

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat im Laufe dieser Beratung MSD folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für eine Sitagliptin Monotherapie mitgeteilt: Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimperid). Über eine im Hinblick auf die Besonderheiten der Bestandsmarkt看wertung beantragte Modifizierung der Vergleichstherapie im Hinblick auf Glipizid hat der GBA bis zur Einreichung des Dossiers keine Entscheidung getroffen.

Evidenz aus direkten Vergleichsstudien mit Glipizid muss berücksichtigt werden

Glipizid ist ein Vertreter der Klasse der Sulfonylharnstoffe. Im Beratungsgespräch vom 20. August 2012 und in einem ergänzenden Schreiben vom 29. August 2012 wurde von MSD dargelegt, dass Glipizid einen gleichwertigen Vertreter der Klasse der Sulfonylharnstoffe, darstellt und Evidenz aus direkten Vergleichsstudien deshalb in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden muss. Im Entwurf der Niederschrift zum Beratungsgespräch, als auch in der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch, hatte der G-BA auf eine erneute Beratung dieses Themas im Unterausschuss Arzneimittel verwiesen, dessen Termin und Ergebnis MSD bis zur erstmaligen Einreichung des Dossiers am 20.12.2012 und sogar bis zur Wiedereinreichung am 26.03.2013 nicht bekannt gegeben wurden. Infolgedessen gehen wir davon aus, dass head-to-head Evidenz im Vergleich zu Glipizid akzeptiert wird und stellen nachfolgend noch einmal ausführlich unsere Argumentation dar. Dies ist aus den nachfolgend dargestellten Gründen auch sachgerecht und zwingend geboten.

Ergänzend und vertiefend verweisen wir auf das Rechtsgutachten von Rechtsanwalt Claus Burgardt (Burgardt, 2013a).

Umgang des G-BA mit Glipizid:

- Die von MSD unverzüglich angeforderte Beratung zur zVT wurde vom G-BA weder bis zum Zeitpunkt der erstmaligen Aufforderung zur Dossiereinreichung durch den G-BA am 27.09.2012 noch bis zur Wiedereinreichung des Dokuments selbst am 26.03.2013 formal abgeschlossen. Die zVT wurde deshalb nicht abschließend vom G-BA festgestellt. Dies widerspricht den hohen Anforderungen der Rechtsprechung an eine pflichtgemäße Beratung als Gebot des fairen Verfahrens (vgl. LSG Berlin-Brandenburg, Beschluss vom 28.02.2013, L 7 KA 106/12 KL ER). Im Hinblick auf den in § 35a Abs. 7 SGB V definierten Beratungsanspruch des pharmazeutischen Unternehmers sind die eingereichten Unterlagen vom G-BA auch hinsichtlich der nicht abschließend beantworteten Fragestellungen umfassend zu berücksichtigen und zu bewerten. Wäre Glipizid aus Sicht des G-BA keine als geeignet anzusehende zVT, hätte der G-BA diesen Punkt in der Beratung nicht offen lassen dürfen.
- Nach § 35 Abs. 1 Satz 2 SGB V kann der G-BA Festbetragsgruppen bilden. Dabei wird zwischen drei Stufen der Festbetragsgruppen unterschieden. So können gemäß § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V Arzneimittel mit pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen, in einer Festbetragsgruppe der Stufe 2 zusammengefasst werden. Der G-BA hat im Beschluss vom 15.11.2005 die Sulfonylharnstoffe Glimepirid und Glipizid in derselben Festbetragsgruppe der Stufe 2, „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“, eingeordnet. Damit ist die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit dieser beiden Sulfonylharnstoffe durch das zuständige Gremium G-BA verbindlich beschlossen und festgelegt. Die letzte Aktualisierung dieser Festbetragsgruppe in der Arzneimittel-Richtlinie (Anlage IX) vom 25.01.2010 enthält auch weiterhin den Wirkstoff Glipizid. Die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit von Glipizid ist damit nicht durch Studien nachzuweisen, sondern ist durch diesen nach wie vor gültigen Beschluss des G-BA bereits zwingend vorgegeben. In diesem Sinne sind die pharmakologisch-therapeutischen Ähnlichkeiten zwischen Glimepirid und Glipizid größer als zwischen Glimepirid und Glibenclamid, da Glibenclamid nicht der Festbetragsgruppe mit Glimepirid und Glipizid angehört, sondern einer eigenständigen Festbetragsgruppe der Stufe 1.
- Die Bestimmung der Vergleichbarkeit erfolgt nicht auf Studienbasis, sondern vorrangig nach den insoweit getroffenen Vorgaben des G-BA. Schließlich sind auch die Vorgaben des § 20 der Verfahrensordnung des G-BA hinsichtlich der Gruppenbildung zu beachten, die hier sowohl hinsichtlich pharmakologischer Vergleichbarkeit als auch der therapeutischen Vergleichbarkeit im selben Anwendungsgebiet bereits zwingend entschieden wurden. Eine davon abweichende Vorgehensweise des IQWiG im Verfahren Saxagliptin / Metformin ist unzulässig. Der Nachweis für die Einordnung als gleichwertig im Rahmen der Gruppenbildung für einen Festbetrag nach Stufe 2 ist allein vom G-BA zu

erbringen, nur der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung ist vom Hersteller darzulegen.

- Der G-BA hat in der Vergangenheit sowohl beim Therapiehinweis zu Sitagliptin vom 10.04.2008 als auch im zur Anhörung gestellten Entwurf für einen Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren vom 07.12.2010 jeweils im Abschnitt "Wirksamkeit" die Evidenz der Glipizid-Studien als Grundlage seiner Bewertung ausdrücklich mit herangezogen und ausführlich diskutiert. Zu diesen Zeitpunkten war die Zulassung von Glipizid ebenfalls erloschen und es bestand mithin exakt dieselbe Sachlage wie heute. Warum dies bei der aktuellen Bestandsmarkt看wertung nicht mehr der Fall sein soll, ist widersprüchlich und nicht in Einklang zu bringen mit der ständigen Rechtsprechung der Sozialgerichtsbarkeit.

Medizinische und methodische Argumente:

- Es handelt sich bei den vorgelegten direkt vergleichenden Studien vs. Glipizid um qualitativ und methodisch hochwertig durchgeführte, zulassungsrelevante und ergebnissichere klinische Studien.
- Die Ergebnisse aus diesen direkten Vergleichsstudien mit Glipizid sind patientenrelevant, weil sie methodisch die höchste Ergebnissicherheit bieten und damit eine genauere und validere Einschätzung der zu bewertenden Therapie erlauben. Patienten und Ärzte haben ein Recht auf die vollumfängliche Berücksichtigung valider Evidenz zur Ermittlung des Ausmaßes eines Zusatznutzens, denn nur so lässt sich eine am Wohl des Patienten orientierte Versorgung sicherstellen.
- Die Aussagekraft und die Ergebnissicherheit dieser head-to-head Studien ist der Evidenz aus indirekten Vergleichen, insbesondere mit älteren Studien, überlegen und im Sinne der evidenzbasierten Medizin primär zu betrachten und zu berücksichtigen. Für SGB V relevante Zielgrößen wie die Gesamtsterblichkeit bzw. die kardiovaskuläre Morbidität finden sich in den plazebokontrollierten Glimepirid- bzw. Glibenclamidstudien eines indirekten Vergleichs so gut wie keine Angaben.
- Glipizid, Glimepirid und Glibenclamid sind sämtlich Sulfonylharnstoffe der zweiten Generation und verfügen über denselben Wirkmechanismus, sowie über vergleichbare pharmakokinetische Eigenschaften (Gutachten Prof. Blume).
- In klinischen Studien zeigen diese Sulfonylharnstoffe der zweiten Generation ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil (Gutachten Prof. Nauck).

- Dies zeigt auch der durchgeführte indirekte Vergleich in der Monotherapie-Indikation gegen Glimepirid und Glibenclamid, der die Ergebnisse des direkten h-2-h-Vergleichs von Sitagliptin gegen Glipizid/Glimepirid bestätigt. Auch in der Indikation zusätzlich zu Metformin zeigen die beiden vergleichbar angelegten Studien gegen Glipizid bzw. Glimepirid vergleichbare und konsistente Ergebnisse.

Besonderheiten der Bestandsmarkt看wertung:

- Eine Bindungswirkung aus den bereits durchgeführten Verfahren für den Wirkstoff Linagliptin sowie Saxagliptin / Metformin besteht nicht. MSD ist an diesen Verfahren nicht beteiligt gewesen. Drittwirkung setzt aber stets Drittbeteiligung voraus.
- Das Verfahren für Linagliptin als neuem Wirkstoff nach § 35a Abs. 1 SGB V wurde im Oktober 2011 und damit vor dem Bestandsmarktaufruf der weiteren Vertreter dieser Substanzklasse nach § 35a Abs. 6 SGB V im Juni 2012 eingeleitet. Die unterschiedliche Rechtsgrundlage für die Nutzenbewertung hat nach § 6 Abs. 3 AM-NutzenV unmittelbare Konsequenzen für die Festlegung einer „gleichen“ und damit ggf. einer zu modifizierenden zVT.
- Nach § 6 Abs. 3 Satz 1 1. Halbsatz AM-NutzenV ist für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die *gleiche* zVT heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Schon nach dem eindeutigen Wortlaut der Vorschrift ist damit nicht „*dieselbe*“ zVT gemeint, sondern eine „sich gleichende“. Dies bedeutet, dass vergleichbare Substanzen einer Wirkstoffgruppe als Vergleichstherapie herangezogen werden müssen. Dementsprechend hat der G-BA bereits mindestens zwei als vergleichbar anzusehende Sulfonylharnstoffe formal als zVT anerkannt.
- Oberstes Ziel ist nach § 6 Abs. 3 Satz 1 2. Halbsatz AM-NutzenV die Gewährleistung einer „einheitlichen Bewertung“. Genau dies wäre aber nicht garantiert, wenn eine gleichartige Vergleichstherapie auf zufällig gewählte einzelne Substanzen reduziert würde. Es wäre damit dem Zufall überlassen, ob vom pharmazeutischen Unternehmer in der Vergangenheit der erst viel später durch die Regelungen des AMNOG eingeführte und vom G-BA festgesetzte „richtige“ oder „falsche“ Komparator derselben Klasse gewählt wurde. Dies würde gerade nicht zu einer vom Gesetzgeber gewünschten einheitlichen Bewertung führen, weil ein Nutznachweis aus rein formalen Gründen scheitern könnte.
- Schließlich ist zu beachten, dass nach § 6 Abs. 3 Satz 2 AM-NutzenV die zVT auch geeignet sein muss für Nutzenbewertungen des Bestandsmarktes. Damit werden die schon hohen Anforderungen an die Auswahl einer „gleichen“ und nicht „identischen“ Vergleichstherapie im Hinblick auf die Besonderheiten einer

Bestandsmarkt看wertung nochmals verstärkt. Für eine Bestandsmarkt看wertung ist daher – je nach zeitlichem Ablauf – die zVT entweder von vornherein gemeinsam für eine einheitliche Bewertung der aufgerufenen Wirkstoffgruppe zu bestimmen oder aber - wie vorliegend - die zVT eines zuvor bewerteten einzelnen Wirkstoffes im Hinblick auf die Einheitlichkeit der Bestandsmarkt看wertung zu modifizieren.

- Für eine Bestandsmarkt看wertung gilt nach den rechtlichen Vorgaben des SGB V und darauf beruhender Rechtsnormen folglich die Grundregel: Als zVT sind stets alle Substanzen einer Wirkstoffklasse zu berücksichtigen, sofern sie medizinisch-pharmakologisch vergleichbar sind und keinerlei Sicherheitsbedenken bestehen.
- Rein regulatorische oder wirtschaftliche Gründe wie die Löschung einer Zulassung oder ein nur geringer Marktanteil müssen für die Festsetzung einer zVT in diesem Falle zur Vermeidung von Wettbewerbsverzerrungen und mit Blick auf die gebotene Einheitlichkeit der Bewertung außer Betracht bleiben.
- Darüber hinaus ist es ein Wesensmerkmal von Bestandsmarktsprodukten, dass wesentliches Erkenntnismaterial stets deutlich älter ist als von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Dieser systembedingte Unterschied muss auch Niederschlag in den Bewertungskriterien finden, damit gleichheitswidrige Ergebnisse vermieden werden. Gegen das Gleichbehandlungsverbot verstößt auch, wenn nicht differenziert wird, obwohl sachlich relevante Unterschiede bestehen.
- Der G-BA hat in seiner Festlegung der zVT von „Sulfonylharnstoffen“ gesprochen, der Klammerzusatz mit zwei ausdrücklich genannten Substanzen kann selbst bei formal unveränderter Fortgeltung im Rahmen einer Bestandsmarkt看wertung nur als nicht abschließende Erläuterung der wesentlichen Substanzen verstanden werden. Sofern andere Substanzen als medizinisch gleichwertig zu betrachten sind, muss die dahingehende verfügbare Evidenz aus Gründen der Gleichbehandlung auch berücksichtigt werden.

Wegfall der Zulassung von Glipizid in Deutschland:

- Nach § 6 Abs. 3 Nr. 1 der G-BA-Verfahrensordnung muss für die Berücksichtigung als zVT eine Zulassung nur im Grundsatz bestehen. Der Regelfall trägt die Ausnahme semantisch in sich und sieht sie nach den juristischen Auslegungsgrundsätzen zwingend vor. Dabei liegt die Ausnahme nicht im freien Ermessen des GBA. Die Möglichkeit einer Ausnahme erstarkt zu einem Gebot, wenn allein sie den Sachverhalt sachlich zutreffend regelt. Hier liegt nach Sinn und Zweck der Regelung ein solcher Ausnahmetatbestand vor. Denn Glipizid

gehört zu der vom G-BA benannten Wirkstoffklasse der Sulfonylharnstoffe, war als solcher in Deutschland lange Zeit zugelassen und erfüllt auch aktuell alle Zulassungsvoraussetzungen im Sinne einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung.

- Eine Nichtberücksichtigung von Glipizid würde einzig und allein auf der unternehmerischen Entscheidung (Löschung der Zulassung) eines Dritten, namentlich eines Wettbewerbers im Indikationsgebiet, beruhen. Die Festlegung von für das gesamte weitere Verfahren wesentlichen Prüfungsmaßstäben darf aber nicht von der willkürlichen Entscheidung eines Wettbewerbers abhängen. Andernfalls wäre es in das Belieben von Zulassungsinhabern gestellt, bestimmte Arzneimittel durch Rückgabe der Zulassung als zVT generell zu disqualifizieren. Diese Strategieanfälligkeit ist weder im Sinne des G-BA noch der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer.
- In zahlreichen europäischen Ländern haben die Zulassungen für Glipizid weiterhin Bestand. Damit kann eine Neuzulassung für Glipizid in Deutschland auf der Grundlage eines gegenseitigen Anerkennungs-Verfahrens (wie in der Vergangenheit in zahlreichen europäischen Ländern erfolgt) und unter Bezugnahme auf die vorliegende Datenlage bei den Behörden für einen möglichen Zulassungsantragssteller jederzeit erfolgen. Glipizid würde dann automatisch aufgrund der früheren Beschlüsse des G-BA wieder in den Festbetrag der Stufe 2 eingeordnet werden.
- Die in der Verfahrensordnung des G-BA nur beispielhaft genannten Kriterien für die Bestimmung der zVT müssen im Hinblick auf die höherrangigen Anforderungen des § 6 Abs. 3 AM-NutzenV, nämlich Einheitlichkeit der Bewertung sowie Geeignetheit für eine Bestandsmarkt看wertung, entsprechend einschränkend ausgelegt werden.
- Die fehlende Marktrelevanz ist regelmäßig nur eine unmittelbare Folge einer zwischenzeitlich fehlenden Zulassung und kann daher nicht als eigenständiges Kriterium für die Berücksichtigung bzw. Nichtberücksichtigung als zVT herangezogen werden. In dieser Situation einer fehlenden Zulassung ist bei der Festlegung des relevanten Therapiestandards auf die internationalen Standards/Regularien/Leitlinien zurückzugreifen, nach denen Glipizid eine gleichberechtigte Therapie der Wahl unter den Sulfonylharnstoffen darstellt.
- Glipizid war zum Zeitpunkt der Durchführung der Zulassungsstudien in Deutschland zugelassen und die damit formale Forderung einer Zulassung in Deutschland erfüllt. Die Löschung der Zulassung von Glipizid erfolgte in Deutschland im Jahre 2007 allein aus internen Überlegungen des Herstellers und nicht aufgrund von Wirksamkeits- oder Sicherheitsbedenken.

- Global operierende pharmazeutische Unternehmen wie Merck (USA) müssen bei der Wahl eines geeigneten Komparators wie Glipizid als Sulfonylharnstoff im Sinne einer globalen Ausrichtung internationalen Standards/Regularien/Leitlinien gerecht werden. Bis auf wenige Ausnahmen ist Glipizid aktuell in den übrigen EU-Mitgliedstaaten verfügbar. In den Vereinigten Staaten ist Glipizid zudem der meist eingesetzte Vertreter der Sulfonylharnstoffe. Dies bestätigt die Willkürlichkeit, die einer Nichtberücksichtigung von Glipizid anhaften würde.
- Dass die zu Glipizid durchgeführten Zulassungsstudien valide und aussagekräftig sind, wird durch die arzneimittelrechtliche Zulassung belegt. Insoweit gelten für das SGB V keine anderen Voraussetzungen als für das AMG. Evidenz, die die Basis für eine arzneimittelrechtliche Zulassung auf europäischer Basis darstellt, kann nicht aus formellen Gründen (z.B. erloschene Zulassung in einem Land) ausgeschlossen werden.
- Selbst wenn man Glipizid aus rein formalen Gründen (fehlende Zulassung, fehlende Bedeutung für die Therapieversorgung) nicht ausdrücklich in den Kreis der vom GBA explizit als zVT benannten Sulfonylharnstoffe einordnen könnte, so ist dennoch zur Vermeidung von Wertungswidersprüchen die Evidenz der Glipizid-Studien zu berücksichtigen. Mit der gleichrangigen Einordnung von Glipizid und Glimperid in einen Festbetrag der Stufe 2 hat der G-BA bereits die abschließende Wertung getroffen, dass diese Substanzen aus Sicht der GKV als gleichwertig zu betrachten sind. Das System der Festbetragsregelung sowie das System der frühen Nutzenbewertung sind jedoch eng miteinander verzahnt. Ein fehlender Zusatznutzen in der frühen Nutzenbewertung führt zur Aufnahme in eine Festbetragsgruppe nach Stufe 2. Damit würde dann indirekt eine Gleichwertigkeit von Glipizid und Sitagliptin für die Versorgung innerhalb der GKV unterstellt, ohne vorhandene direkte Vergleichsstudien zwischen diesen Substanzen berücksichtigt zu haben. Bei der Bestimmung der therapeutischen Verbesserung nach § 35 Abs. 1b SGB V sind direkte Vergleichsstudien mit patientenrelevanten Endpunkten gegenüber anderen Arzneimittel dieser Wirkstoffgruppe nach der gesetzgeberischen Wertung vorrangig zu berücksichtigen. Es kommt dabei nicht darauf an, gegenüber welchem Vertreter der entsprechenden Festbetragsgruppe solche Vergleichsstudien vorgelegt werden. Was für den Bereich der Festbeträge gilt, muss aber auch in gleicher Weise für den Bereich der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V gelten.
- Die Nichtberücksichtigung der umfangreichen zulassungsrelevanten Studiendaten würde außerdem gegen den Grundsatz der Bewertung nach der bestverfügbaren Evidenz gemäß § 5 Abs 3 AM-NutzenV verstoßen. Was vor einigen Jahren noch zur Grundlage eines erfolgreichen europäischen Zulassungsverfahrens mit einer unverändert positiven Nutzen-Risiko-Bewertung diente, kann nicht in einer aktuellen Betrachtungsweise für eine Nutzenbewertung aus rein formalen Gründen ausgeblendet und damit als nicht existent fingiert werden.

- Zudem würde eine Nichtberücksichtigung der Ergebnisse der Glipizid-Studien zu einer massiven Benachteiligung der betroffenen Hersteller und damit zu einer gravierenden Wettbewerbsverzerrung führen. Dem vom G-BA bei der Beschlussfassung zur Bestandsmarkt看wertung ausdrücklich erklärten Ziel, aus Gründen der Wettbewerbsgleichheit alle Wirkstoffe bewerten zu müssen, würde dies diametral entgegenstehen.
- Im Hinblick auf die Neuheit des AMNOG-Verfahrens und die fehlende Planbarkeit von entsprechenden Studien genießen die betroffenen Hersteller einen umfassenden Vertrauensschutz, was die Ausblendung der Evidenz aus den vorgelegten direkten Vergleichsstudien zu Glipizid auch unter Berücksichtigung des Gleichbehandlungsgrundsatzes gerade bei einem Bestandsmarktverfahren verbietet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min)

MSD hat in Ergänzung zum Beratungsgespräch vom 20. August 2012 den G-BA am 29. August 2012 um eine abgestimmte Antwort zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min) gebeten. In diesem Schreiben hat MSD darauf hingewiesen, dass bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung für Glimperid und Glibenclamid gemäß Fachinformation eine Gegenanzeige bestehe, da beide Wirkstoffe bei einer GFR <30 ml/min nicht eingesetzt werden dürfen, und daher eine konventionelle Insulintherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie zu betrachten sei. Diese Position deckt sich mit einer ergänzenden GBA-Stellungnahme zum Verordnungsausschluss der Glitazone vom 19. Oktober 2010:

" ... Grundsätzlich wird jedoch bei schwerwiegender Niereninsuffizienz der Einsatz oraler Antidiabetika als problematisch und wenig untersucht angesehen, so dass eine frühzeitige Umstellung auf Insulin empfohlen wird."

Aus diesem Grund und im Interesse einer transparenten Darstellung werden für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (GFR <30 ml/min) in Modul 3A sowohl die Kosten für die Sulfonylharnstoffe Glimperid und Glibenclamid als auch die Kosten für eine konventionelle Insulintherapie als zVT berücksichtigt (siehe Tabelle 3-26 und Tabelle 3-27).

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.

Die Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 20. August 2012 wurde vom G-BA zur Verfügung gestellt (Datum 22. Oktober 2012).

Die Fachinformationen zu Januvia[®] und Xelevia[®] lagen MSD vor.

Die Fachinformationen zu Glimepirid (AbZ Pharma) und Glibenclamid (AbZ Pharma) wurden am 10. November 2012 von der Seite www.fachinfo.de heruntergeladen.

Ergänzende Dokumente wie die Stellungnahme des G-BA zum Verordnungsausschluss der Glitazone und schriftliche Anfragen von MSD an den G-BA wurden berücksichtigt.

Ein Rechtsgutachten der Kanzlei Sträter Rechtsanwälte zur Berücksichtigung von Glipizid als zVT wurde im Auftrag von MSD erstellt und berücksichtigt (März 2013).

Wissenschaftliche Gutachten zur Stellung von Glipizid für die Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus von Prof. H. Blume und Prof. M. Nauck. Beide Gutachten wurden von MSD in Auftrag gegeben (Oktober 2012)

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. ABZ-PHARMA 2007. Fachinformation Glimepirid AbZ. www.fachinfo.de.
2. ABZ-PHARMA 2010. Fachinformation Glibenclamid AbZ. www.fachinfo.de.
3. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Xelevia. www.fachinfo.de.

4. BLUME, H. H. 2012. Gutachten: Vergleich der Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Glipizid aus pharmakologischer Sicht [unveröffentlichter Report].
5. BURGARDT, C. 2013a. Rechtsgutachten zu Glipizid [unveröffentlichter Bericht]. Sträter Rechtsanwälte.
6. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2010. Ergänzende Stellungnahme gemäß §94 Abs. 1 Satz 3 SGB V zum Beschluss des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2 vom 19.10.2010, Seite 5, Absatz 4.
http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf:
Gemeinsamer Bundesausschuss.
7. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012 (22. Oktober 2012).
8. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Januvia. www.fachinfo.de.
9. MSD SHARP&DOHME. 2012. RE: Stellungnahme der Firma MSD Sharp&Dohme zum Dossier-Beratungsgespräch zu Januvia®/Janumet® vom 20.08.2012. Type to GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS.
10. NAUCK, M. 2012. Wissenschaftliches Gutachten zur Frage "Möglicherweise unterschiedlicher klinischer Konsequenzen einer Behandlung mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid (Glyburide) und Glipizid(e) in der Behandlung des Typ 2-Diabetes" [unveröffentlicht].

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, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. 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). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Überblick Typ 2 Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist eine chronische Regulationsstörung des Glukosestoffwechsels, die zu einer chronischen Hyperglykämie führt. Unterschieden wird aufgrund unterschiedlicher Ursachen der Erkrankung und verschiedener Krankheitsausprägungen prinzipiell zwischen Diabetes mellitus Typ-1 und Typ-2. Die Pathophysiologie des Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) beruht auf einer gestörten Insulinsekretion und/oder einer Insulinresistenz. Der T2DM ist weiterhin mit einem deutlichen erhöhten Risiko für Folgeerkrankungen sowie einer erhöhten Mortalität verbunden (Crandall, 2011).

Der T2DM zeichnet sich durch einen erhöhten Glukosespiegel bei erhaltener, jedoch gestörter (d.h. inadäquater) Insulinsekretion der Betazellen des Pankreas aus. Bei erhöhter hepatischer Glukoseproduktion und 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 (Crandall, 2011).

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines T2DM gehören höheres Lebensalter, Übergewicht, falsche Ernährung, mangelnde Bewegung, genetische Disposition, Störungen der Glukosehomöostase, die noch nicht die Kriterien eines T2DM erfüllen (gestörte Glukosetoleranz und abnorme Nüchternglukose) und Schwangerschaftsdiabetes (Crandall, 2011).

Diagnose der Erkrankung

Die Diagnose eines T2DM erfolgt typischerweise über die Bestimmung der venösen Plasmaglukose. Ein T2DM liegt vor bei einem Wert von ≥ 200 mg/dl in einer zufälligen Probe (Gelegenheits-Plasmaglukosewert) bzw. zwei Stunden nach einem oralen Glukose-Toleranztest (OGTT) oder bei einem bestätigten Nüchternwert ≥ 126 mg/dl. Gegebenenfalls

kann als Diagnosekriterium eines T2DM auch das glykosylierte Hämoglobin (HbA1c) herangezogen werden. Der HbA1c-Wert gilt als Maß für die Blutzuckereinstellung über einen Zeitraum von ca. 8 Wochen vor der Blutentnahme. Laut den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) liegt ab einem HbA1c $\geq 6,5\%$ ein T2DM vor (Kerner & Brückel, 2011).

Verlauf und Komplikationen des Typ 2 Diabetes mellitus

Der T2DM ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für Folgeerkrankungen verbunden. Die 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 Störung der vaskulären Autoregulation zählen. Klinisch äußert sich die diabetesspezifische Mikroangiopathie insbesondere in Form der diabetischen Retinopathie, in entwickelten Ländern die häufigsten Ursache der Erblindung im Erwachsenenalter, der diabetischen Nephropathie, einer der Hauptursachen der Dialysepflicht, und der diabetischen Neuropathie, die auf einer neuralen Ischämie beruht und sensorische wie motorische Störungen umfassen kann. Zu den klinischen Manifestationen der diabetesassoziierten Makroangiopathie zählen Angina pectoris und Myokardinfarkt, transiente ischämische Attacken (TIA) und Schlaganfall sowie periphere arterielle Durchblutungsstörungen, die gegebenenfalls zum (teilweisen) Verlust von Gliedmaßen führen können (Crandall, 2011).

Kosten des Typ 2 Diabetes mellitus und seiner Folgekomplikationen

Typ 2 Diabetes mellitus zählt zu den wirtschaftlich bedeutenden Volkskrankheiten wozu insbesondere Ausgaben für die Behandlung von T2DM bedingten Komplikationen beitragen (Kanavos et al., 2012). Untersuchungen zu den Behandlungskosten des T2DM für die Jahre 2000 – 2009 auf der Basis einer Stichprobe von 18,75% aller Versicherten der AOK Hessen/KV Hessen weisen inflationsbereinigte Gesamtkosten pro Diabetiker von € 6.168 im Jahr 2000 und € 5.982 im Jahr 2009 aus (Köster et al., 2011). Betrachtet man in der gleichen Stichprobe die jährlichen diabetesbedingten Kosten je Patient so ergeben sich inflationsbereinigte Ausgaben von € 2.779 in 2000 und € 2.611 in 2009, was bis zu € 15 Milliarden jährlichen, diabetesbedingten Ausgaben für die GKV entspricht. Schwere hypoglykämische Ereignisse die medizinische Fremdhilfe und gegebenenfalls eine stationäre Behandlung erfordern, werden mit Kosten von € 44.338 je 100.000 Einwohnern für einen Vierjahreszeitraum assoziiert (Holstein et al., 2002; Breuer & Ptak, 2012). Ihre Vermeidung würde Einsparungen von ca. 75% der hypoglykämiebedingten Zusatzkosten ermöglichen. In vergleichbarer Weise führt die Behandlung von weiteren diabetischen Komplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK),

Amputationen, Versorgung chronischer Wunden, Neuropathien, Nephropathien und Dialyse, sowie Retinopathien und Erblindung zu weiteren erheblichen direkten und indirekten Zusatzkosten. Hochrechnungen der International Diabetes Federation (IDF) gehen für Deutschland für die Jahre 2010 und 2030 von diabetesbedingten Kosten von ca. US\$ 28.108 Millionen und ca. US\$ 30.288 Millionen aus, was für 2010 ca. 12% aller Gesundheitsausgaben entspricht (Zhang et al., 2010).

Charakterisierung der Zielpopulation für Sitagliptin (allgemeine Darstellung)

Versuche, eine bessere glykämische Kontrolle durch Patientenschulung, Gewichtsreduktion und vermehrte körperliche Betätigung zu erzielen, sind meist erfolglos (Stumvoll et al., 2005). Deshalb spielen orale antidiabetische Substanzen eine zentrale Rolle in der Behandlung des T2DM. In Verbindung mit Diät und Bewegung empfiehlt die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) zeitnah Metformin als erste medikamentöse Therapie des T2DM (first line), um eine normoglykämische Einstellung des Blutzuckers zu erreichen, falls keine Kontraindikationen oder Unverträglichkeit für Metformin vorliegt (Matthaei et al., 2009). Sitagliptin als Monotherapie wiederum ist zugelassen für Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist (Fachinformationen Januvia[®], Xelevia[®]).

Mit Ausnahme der genannten Verordnungseinschränkung für Sitagliptin als Monotherapie bestehen keine weiteren Einschränkungen oder Gegenanzeigen für die Verwendung von Sitagliptin zur Behandlung von T2DM (Fachinformationen Januvia[®], Xelevia[®]). Sitagliptin kann prinzipiell in der freien Kombination oder als Kombinationspräparat in allen Patientengruppen eingesetzt werden. Im Rahmen der Nutzenbewertung erfordert dieses sehr breite Anwendungsspektrum zur Behandlung einer komplexen chronischen Erkrankung wie T2DM eine Darstellung des Zusatznutzens von Sitagliptin spezifisch für definierte Patientengruppen und Kombinationstherapien (zur Übersicht siehe Tabelle 3-5).

Charakterisierung der Zielpopulation für Sitagliptin Monotherapie

Aufgrund des in der Fachinformation für Sitagliptin wiedergegebenen Anwendungsgebietes sind alle Patienten, die mit Diät und Bewegung nicht ausreichend behandelt werden können und für die Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit und Gegenanzeige nicht geeignet ist, für eine Behandlung mit Sitagliptin geeignet (Zielpopulation).

Dieser Vorgabe folgend, resultiert in Modul 3A die Zielpopulation aus Patienten, die eine Monotherapie mit einem oralen Antidiabetikum erhalten, jedoch unter Ausschluss von Patienten, die mit Metformin behandelt werden. Für Patienten, die eine Behandlung mit Metformin erhalten, wird die Annahme getroffen, dass für diese Gruppe keine Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten gegen Metformin vorliegen.

Weiterhin wurden in Modul 3A Patienten mit einer schweren Störung der Nierenfunktion (GFR <30 ml/min) und einer konventionellen Insulin Monotherapie berücksichtigt. Für diese Patientengruppe wird davon ausgegangen, dass die Gabe einer konventionellen Insulintherapie bedingt ist durch die Gegenanzeigen für Sulfonylharnstoffe bei schwerer Störung der Nierenfunktion.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Therapieziel

Die Behandlungsleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) definiert als Therapieziel des Typ 2 Diabetes mellitus eine möglichst normoglykämische Einstellung des Blutzuckers zur Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen und einer gleichzeitigen Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen (Matthaei et al., 2009). Als Therapieziel der medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlung ist ein HbA1c Zielbereich von < 6,5% definiert, wobei das Therapieziel individuell angepasst werden soll in Abhängigkeit vom pathophysiologischen Stadium der Erkrankung. Kann das Therapieziel nur mit medikamentösen Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und einer deutlichen Gewichtszunahme sowie durch Mehrfachkombination von wenig untersuchten oralen Antidiabetika erreicht werden, sollte lediglich ein Therapieziel von HbA1c $\leq 7,0\%$ angestrebt werden.

Bestehende und leitlinienbasierte Behandlung

In Übereinstimmung mit Behandlungsempfehlungen der Europäischen Diabetes Policy Group (1999) hat die Deutsche Diabetes Gesellschaft (Matthaei et al., 2009) einen Algorithmus zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus verabschiedet (Abbildung 3-1). Der vorgeschlagene Algorithmus und die definierten Therapieziele werden ebenfalls in Disease Management Programmen (DMP) zum T2DM und in der Arzneimittelrichtlinie der deutschen Ärzteschaft zum T2DM (2009) verfolgt.

Die Auswahl der Therapie sollte grundsätzlich patientenindividuell erfolgen. Zu berücksichtigende Faktoren sind das Stadium der Erkrankung und ihre Folgekomplikationen, das Risiko für unerwünschte Ereignisse sowie weitere patientenindividuelle Bedürfnisse.

Nicht pharmakologische Therapiemaßnahmen (Schulung, Ernährungstherapie, und Bewegungstherapie) sind die primäre Therapieoption des T2DM. Sie behalten ihre zentrale Bedeutung in allen Erkrankungsstadien und Schweregraden und in Verbindung mit allen

medikamentösen Therapien bei. In der derzeit gültigen Behandlungsleitlinie der DDG wird zudem empfohlen, Metformin zeitnah zu verordnen und nicht erst in Fällen bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. Patienten mit einer Gegenanzeige und Unverträglichkeit gegen Metformin sollten auf ein anderes orales Antidiabetikum umgestellt werden. Bei Patienten mit unzureichender Blutzuckereinstellung unter einer Behandlung mit Metformin, Diät und Bewegung sollte in Abhängigkeit vom HbA1c-Wert eine Metformin basierte orale Kombinationstherapie oder Insulintherapie eingeleitet werden. Bei Fortschreiten der Erkrankung und in Abhängigkeit von vorliegenden Komplikationen, Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten sind zunehmend komplexere Kombinationsbehandlungen erforderlich bis hin zu einer Insulinpumpentherapie.

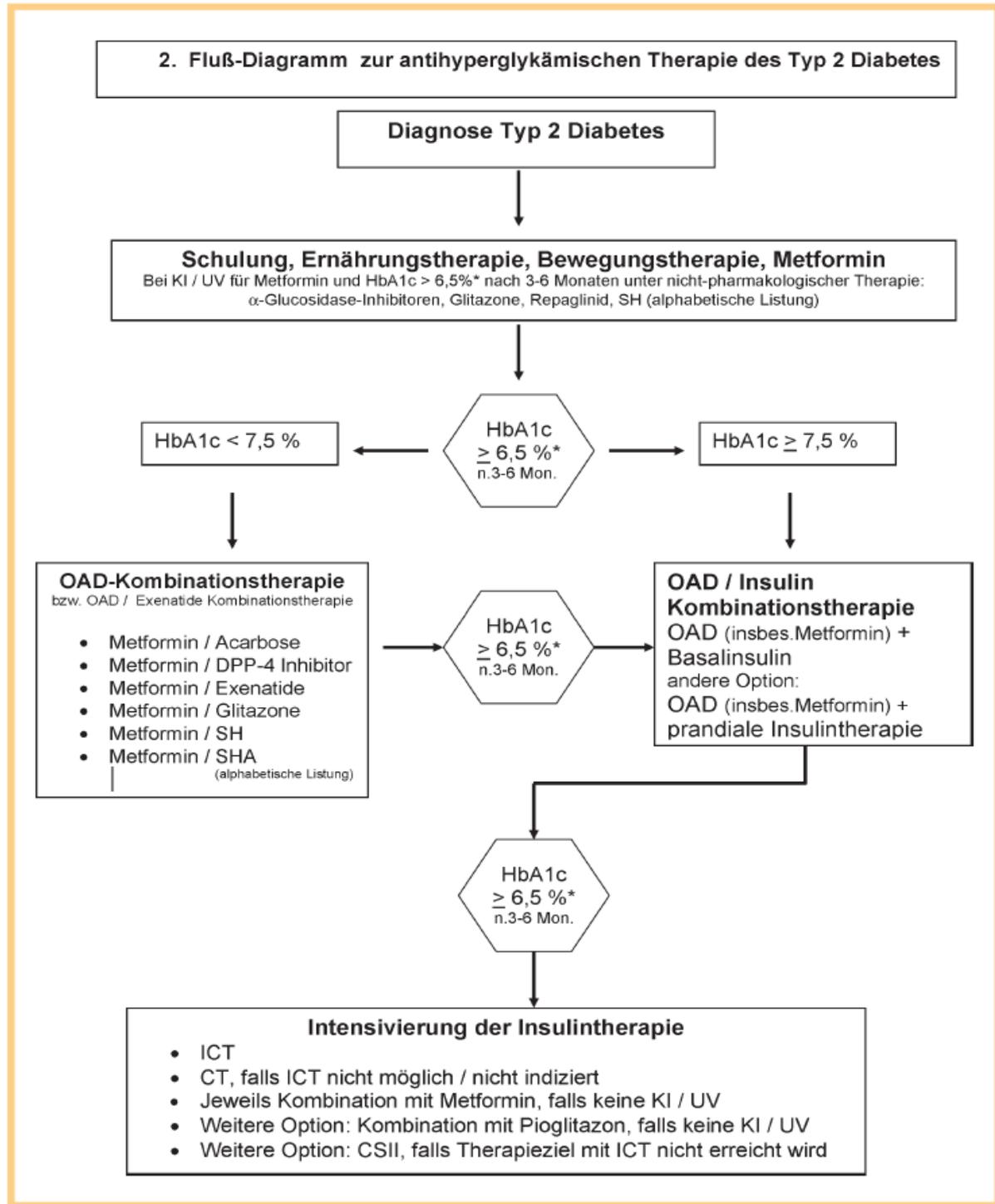


Abbildung 3-1: Algorithmus zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)

Quelle: Medikamentöse anti-hyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Matthaei et al., 2009)

Legende: CSII: Kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion; CT: Konventionelle Insulintherapie; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin; ICT: Intensivierte Insulintherapie; KI: Kontraindikation; OAD: Orale Antidiabetika; SH: Sulfonylharnstoff; SHA: Sulfonylharnstoff-Analogen (Glinid); UV: Unverträglichkeit.

Therapieprobleme und therapeutische Limitationen

Das Therapieziel des Typ 2 Diabetes mellitus ist definiert als eine möglichst normoglykämische Einstellung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen (Matthaei et al., 2009). Dies bedeutet neben der Absenkung des HbA1c unter einen Zielwert von <6,5% zur Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen auch die Vermeidung einer starken Gewichtszunahme und von hypoglykämischen Ereignissen.

Die Wirksamkeit und Sicherheit ist für alle verfügbaren anti-hyperglykämischen Medikamente durch die Zulassung belegt und in der jeweiligen Fachinformation beschrieben. Die komplexe Pathophysiologie des T2DM, aber auch Gegenanzeigen, Unverträglichkeiten und unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit einzelnen Medikamenten schränken das therapeutische Spektrum für eine große Anzahl an Patienten ein. So gilt für Metformin eine Kontraindikation für Patienten mit einer GFR <60 ml/min, weiterhin kann eine vorliegende Unverträglichkeit und mangelnde Wirksamkeit eine Änderung der Therapie erforderlich machen. In analoger Weise gilt für Sulfonylharnstoffe (z.B. Glimepirid und Glibenclamid) eine Kontraindikation für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min).

Bei der Behandlung des T2DM hat die Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere von hypoglykämischen Ereignissen und einer starken Gewichtszunahme, Priorität. Die Behandlungsleitlinie der DDG definiert einen HbA1c Zielwert von 6,5%, betont jedoch, dass die Zielwerte das Ergebnis einer notwendigen Ermessensentscheidung sind und dass im begründeten Einzelfall von ihnen abgewichen werden kann (Matthaei et al., 2009). Nach den Ergebnissen der ACCORD- und ADVANCE-Studien erscheint ein Absenken des HbA1c auf 6,5% gegenüber einem Zielwert von 7,0% für den Patienten vorteilhaft sein kann, aber nur dann angestrebt werden soll, wenn Hypoglykämien weitestgehend vermieden werden und der therapeutische Effekt nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht.

Weitere Therapieprobleme und therapeutische Limitationen ergeben sich aus Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten sowie Komplikationen in Verbindung mit einzelnen anti-hyperglykämischen Medikamenten.

Patientenrelevanz von Hypoglykämien

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien

Ziel einer effektiven Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus ist eine langfristige Senkung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von hypoglykämischen Ereignissen (Matthaei et al., 2009).

Schwere Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien haben die gefährlichsten Verläufe (Holstein, 2012):

- Es besteht keine lineare Dosis-Wirkungs-Relation, d.h. selbst kleinste Dosen (0,5 mg Glimepirid bzw. 0,875 mg Glibenclamid) führen bei Prädisposition zu schwersten Hypoglykämien (Holstein, 2012).
- Die renale Exkretion von Glibenclamid und Glimepirid sowie ihrer hypoglykämisch aktiven Metabolite ist bei Niereninsuffizienz unvorhersehbar prolongiert.
- Es existieren unvorhersehbare Interaktionen mit Medikamenten (ACE-Hemmer, Aspirin, Fibrate, NSAR, Sedativa, Gyrase-Hemmer, Sulfonamide).
- Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien können insbesondere bei älteren Diabetikern über Stunden und Tage wiederkehren und erfordern deshalb eine längere Nachbeobachtung.
- Todesfälle durch Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien sind belegt; von einer erheblichen Dunkelziffer ist auszugehen.

Konsequenzen von Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien (Holstein, 2012):

- Das Hypoglykämierisiko korreliert besonders eng mit dem HbA1c-Wert und damit mit der Blutzuckerkontrolle: Niedrige HbA1c-Werte sind ein sensitiver Prädiktor für rekurrente, häufig vom Patienten, von Angehörigen oder Pflegepersonal nicht bemerkte Unterzuckerungen.
- Hypoglykämien bei älteren Patienten sind eine besondere Herausforderung. Diese Patienten sind besonders gefährdet, weil sie die Symptome einer Hypoglykämie häufig falsch deuten, sich hilflos fühlen, stürzen bzw. einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden können. Typische Warnzeichen der Unterzuckerung wie Zittern oder Schwindel werden oft nicht mit dem Diabetes in Verbindung gebracht, sondern auf das Alter oder andere Erkrankungen geschoben. Es genügt daher nicht, nur den Patienten zu schulen. Geschult werden müssen auch Familienmitglieder oder das Personal von Alten- und Pflegeheimen.

- Dass Hypoglykämien Herzrhythmusstörungen induzieren, wird durch Einzelfallbeobachtungen und prospektive Untersuchungen gestützt. In einer aktuellen Untersuchung wurden simultan Blutglukose und EKG über 24 Stunden bei 24 Patienten mit Typ-1-Diabetes analysiert (Gill et al., 2009). In dieser Studie konnte ein simultanes Auftreten von Herzrhythmusstörungen während 62% der hypoglykämischen Phasen dokumentiert werden.
- Bei anhaltender Hypoglykämie kommt es zu einer irreversiblen Schädigung und Zellnekrose mit dauerhaften klinischen Defiziten. Der Mechanismus der Schädigung ist dem der zerebralen Ischämie verwandt.
- Besonders die neurokognitiven Defizite werden vom Patienten als bedrohlich erlebt. Ob und wann rezidivierende Hypoglykämien zu bleibenden kognitiven Einschränkungen führen, ist nicht abschließend geklärt, jedoch mehren sich die Hinweise für bleibende Defizite nach wiederholten moderaten Hypoglykämien.
- Auch stören Hypoglykämien nachhaltig die körpereigenen Gegenregulationsmechanismen und vor allem auch die Wahrnehmung früher Hypoglykämiesymptome, so dass das individuelle Risiko einer Hypoglykämie zunimmt.

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

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

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

Im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen verfügt Sitagliptin über ein sehr geringes Risiko für hypoglykämische Ereignisse, wie unsere HbA1c-adjustierten Analysen zeigen. Durch das sehr geringe Risiko für hypoglykämische Ereignisse sind bei Verordnung von Sitagliptin keine Messungen des Blut- und Harnzuckers erforderlich. Weiterhin bestehen für Sitagliptin keine Einschränkungen und Gegenanzeigen für Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, wie dies für Sulfonylharnstoffe (GFR <30 ml/min), aber auch für Metformin (GFR <60 ml/min) der Fall ist. Eine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in prä-adipösen bis adipösen Populationen bleibt aus.

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin umfänglich den Anforderungen an eine wirksame und sichere Therapie des Typ2Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den

Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus nach deutschen und internationalen Behandlungsleitlinien.

Vermeidung von Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien (als Monotherapie)

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

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

Alleine im Zeitraum 2011-2015 käme es insgesamt zu

- 89 tödlichen Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien,
- 5.786 stationären Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien,
- 146.562 schweren Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien, sowie
- 1.083.176 symptomatischen Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl.

Tabelle 3-1: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien: Code A – Als Monotherapie

Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung alleine den Blutzucker nicht ausreichend senken	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	Sitagliptin-Anwender (n=52.109)		Gesamte Zielpopulation (n=533.791)	
		2011	2011-2015	2011	2011-2015
Symptomatische Hypoglykämien mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l)					
Sulfonylharnstoff	406	21.148	105.740	216.635	1.083.176
Sitagliptin	34	1.791	8.957	18.350	91.750
Verhinderte Ereignisse		19.357	96.784	198.285	991.427
Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen					
Sulfonylharnstoff	55	2.861	14.307	29.312	146.562
Sitagliptin	7	339	1.695	3.473	17.364
Verhinderte Ereignisse		2.522	12.612	25.840	129.198
Hypoglykämien mit Krankenhauseinweisungsfolge					
Sulfonylharnstoff	2,168	113	565	1.157	5.786
Sitagliptin	0,204	11	53	109	545
Verhinderte Ereignisse		102	512	1.048	5.241
Hypoglykämien mit Todesfolge					
Sulfonylharnstoff	0,033	2	9	18	89
Sitagliptin	0,003	0	1	2	8
Verhinderte Ereignisse		2	8	16	80
<p>Inzidente schwere und nicht-schwere Hypoglykämien basieren auf den gewichtet gemittelten Inzidenzen in den Sulfonylharnstoff- bzw. Sitagliptin-Armen der Studien P010/P251, P063 und P073. Als Gewichte dienen die nierenstatusspezifischen Zielpopulationsgrößen (Modul 3A).</p> <p>Inzidente stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien basieren auf den jeweils konservativsten, berichteten Inzidenzen:</p> <p>10 stationäre Hypoglykämien 2000-2002 (ICD10 E110, E130, E160-E162) in 4.613 Personenjahren (Glimepirid: 3 stationäre Fälle in 488.918 Personentagen (977.835 DDDs; 2,05 DDDs pro Tag); Glibenclamid: 7 stationäre Fälle in 1.206.627 Personentagen (1.170.428 DDDs; 0,97 DDDs pro Tag) (Glaeske et al., 2004, Grimmssmann et al., 2010).</p> <p>10 tödliche Hypoglykämien in 300.645 Personenjahren (Campbell, 1984).</p> <p>Für Sitagliptin werden stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien um die metaanalytisch belegte Reduktion schwerer Hypoglykämien (HR 0,09; 95%-KI 0,02; 0,44; p=0,003; Herstellerdossier) reduziert.</p>					

Vermieden werden in der Sitagliptin Jahreskohorte 2011 über fünf Jahre durch die Gabe von Sitagliptin statt Sulfonylharnstoff (Tabelle 3-1, grün)

- 8 tödliche Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien,
- 512 stationäre Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien,
- 12.612 schwere Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien, sowie
- 96.784 Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤70 mg/dl.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland an. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt erfolgen. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Prävalenz und Inzidenz des Typ 2 Diabetes mellitus (allgemeine und modulübergreifende Diskussion)

Typ 2 Diabetes mellitus ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen mit zunehmender Prävalenz und Inzidenz. Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten, mangelnde körperliche Aktivität und ein in der Folge zunehmender Anteil der Bevölkerung mit Übergewicht und Fettleibigkeit sind wesentliche Ursachen für die zunehmende Erkrankungsrate (Shaw et al., 2010). Die Datenlage zur Epidemiologie des Typ 2 Diabetes mellitus ist uneinheitlich. Im deutschen Gesundheitswesen werden Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus nicht systematisch erfasst, ebenso fehlen für die deutsche Bevölkerung aktuelle, verlässliche Schätzungen zur Diabetesprävalenz (Schulze et al., 2010). Verfügbare publizierte Studien zur Epidemiologie der Erkrankung variieren in ihrer Aussage zum Teil stark, in Abhängigkeit von der gewählten Methodik, dem Studiendesign, dem Studienjahr, der untersuchten Patientenpopulation, dem Versichertenstatus und sonstiger geographischen Begrenzungen (Schulze et al., 2010).

Für die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung im Rahmen der Nutzenbewertung für Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®]) wurden daher zwei Datenquellen berücksichtigt: der Diabetes Atlas der International Diabetes Federation (IDF), 5. Auflage und der IMS[®] Disease Analyzer. Beide Quellen sind hinsichtlich ihrer Angaben zum Typ 2 Diabetes mellitus umfassend und hinreichend transparent bei der Darstellung der gewählten methodischen Vorgehensweise. Beide Quellen kommen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung einer umfangreichen Datenbasis und mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen zu Aussagen zur Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus für die gesamte deutsche Bevölkerung. In beiden Fällen waren aktuelle Daten für das Jahr 2011 verfügbar. Unter Beachtung von methodischen Limitationen und der Berücksichtigung von Annahmen zur zukünftigen Bevölkerungsentwicklung erlaubt der IDF Atlas zudem eine Einschätzung der Entwicklung der Patientenzahlen für die kommenden Jahrzehnte. Die Methodik der Datenerhebung und Struktur der Stichprobe ist für beide Quellen im Abschnitt 3.2.5 von Modul 3 A ausführlich beschrieben.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass im Rahmen der Nutzenbewertung für Sitagliptin eine Prävalenz von ca. 8,4% in der Altersgruppe ≥ 20 Jahre angenommen wurde, was einer

Patientenzahl von ca. 5,6 Millionen in einer Bevölkerung von ca. 66,5 Millionen entspricht (Tabelle 3-2). Weiterhin wurde die Annahme getroffen, dass die Patientenzahl in den kommenden 5 Jahren von 2013 – 2017 um ca. 30.000 pro Jahr ansteigen wird (Tabelle 3-2). Die zugrunde gelegten Daten der beiden verwendeten Quellen ergänzen einander und weichen nur geringfügig voneinander ab. Die Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigten Annahmen zur Patientenzahl entsprechen weitgehend Annahmen des GKV-Spitzenverbandes zur Prävalenz des T2DM, die für das Jahr 2010 von ca. 5,7 Millionen Patienten ausgehen (GKV Spitzenverband, 2012).

Der IDF Atlas bestimmte die Anzahl der T2DM Patienten mit 5,022 Millionen, der IMS[®] Disease Analyzer mit 5,580 Millionen (Tabelle 3-2), der Unterschied zwischen beiden Datenquellen ist ca. 10%. Die vergleichsweise geringe Differenz zwischen den beiden Datenquellen lässt sich wahrscheinlich durch Unterschiede bei den berücksichtigten Altersgruppen erklären. Die Angaben zur Prävalenz im IDF Atlas bezogen sich auf die Altersgruppe ≥ 20 - < 80 Jahre (ca. 62,4 Millionen in Deutschland) während der IMS[®] Disease Analyzer die gesamte Bevölkerung ohne Alterseinschränkung in Deutschland (ca. 82,0 Millionen) berücksichtigt. Nimmt man weiter an, dass Typ 2 Diabetes mellitus in der Altersgruppe < 20 Jahre (ca. 15,5 Millionen) praktisch nicht vorkommt, ergibt sich der ermittelte Unterschied von ca. 560 Tsd. Patienten aus der zusätzlichen Berücksichtigung der Altersgruppe ≥ 80 Jahre im IMS[®] Disease Analyzer, die insgesamt ca. 4,1 Millionen groß ist. Zusammenfassend bedeutet dies, dass die 5,580 Millionen Patienten im IMS[®] Disease Analyzer effektiv auf eine Bevölkerung von 66,5 Millionen bezogen sind, woraus sich eine Prävalenz von 8,39% ergibt. Bezieht man die ermittelten 5,022 Millionen Patienten im IDF Atlas auf die Population von 62,4 Millionen in der betrachteten Altersgruppe von ≥ 20 - < 80 Jahre ergibt sich eine Prävalenz von 8,05%.

Nach Abwägung der leichten Unterschiede in beiden Datenquellen wurde im Rahmen der Nutzenbewertung für Sitagliptin eine Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland von 8,4% in der Altersgruppe ≥ 20 Jahre (66,5 Millionen) angenommen, was einer Gesamtzahl von ca. 5,6 Millionen Patienten entspricht.

Tabelle 3-2: Anzahl Patienten und Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland

Datenquelle	Jahr	Anzahl Patienten	Prävalenz
IDF Atlas	2011	5.022.230 ¹	8,05 % ¹
IMS [®] Disease Analyzer	2011	5.580.306 ²	8,39 % ³
Quellen: IDF Diabetes Atlas, 5. Auflage (2012); IMS Disease Analyzer (2012), MSD data on file. ¹ Bezogen auf die Bevölkerung ≥ 20 - < 80 Jahre (ca. 62,4 Millionen). ² Bezogen auf die Gesamtbevölkerung ohne Alterseinschränkung (ca. 82,0 Millionen). ³ Bezogen auf die Bevölkerung ≥ 20 Jahre (ca. 66,5 Millionen); Annahme dass die Prävalenz des T2DM in der Altersgruppe < 20 Jahre vernachlässigbar ist.			

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. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die International Diabetes Federation (IDF) erwartet für Deutschland einen Anstieg der Prävalenz von derzeit 8,04% auf ca. 9,54% im Jahr 2030 (Tabelle 3-2). Dies entspricht einem erwarteten Anstieg der Patientenzahl um insgesamt ca. 563.000 Patienten im betrachteten Zeitraum oder ca. 30.000 pro Jahr unter Berücksichtigung eines gleichzeitigen erwarteten Rückgangs der Bevölkerung in der Altersgruppe ≥ 20 - < 80 Jahre von ca. 62,4 Millionen in 2011 auf ca. 58,5 Millionen im Jahr 2030. Weitere detaillierte Angaben zur erwarteten Entwicklung der Patientenzahl für Männern und Frauen und für unterschiedliche Altersgruppen sind in Tabelle 3-3 enthalten. Zusätzliche Quellen, die eine Validierung der Aussagen des IDF zur weiteren Entwicklung der Patientenzahl in Deutschland erlauben würden, waren nicht verfügbar.

Tabelle 3-3: Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland in 2011 und erwartete Entwicklung bis 2030

Jahr	Prävalenz	Gesamt (in Tsd)	Männer (in Tsd)	Frauen (in Tsd)	20-29 Jahre (in Tsd.)	40-59 Jahre (in Tsd)	60-79 Jahre (in Tsd.)
2011	8,04%	5.022,23	2.674,26	2.347,97	176,46	1.661,72	3.184,06
2030	9,54%	5.585,06	3.043,26	2.541,80	153,07	1.326,46	4.105,53

Quelle:
IDF Atlas, 5. Auflage (2012), DESTATIS; Bevölkerung Deutschlands bis 2060 (Statistisches Bundesamt 2009)
Betrachtete Altersgruppe ≥ 20 - < 80 Jahre; Annahmen zur Bevölkerungszahl in der betrachteten Altersgruppe: 2011: 62,4 Millionen; 2030: 58,5 Millionen.

Unter der Annahme eines gleichmäßigen Anstiegs der Patientenzahl zwischen 2011 und 2030 ergab sich rechnerisch ein jährlicher Anstieg der Patientenzahl von ca. 30.000 oder ca. 150.000 für den für die Nutzenbewertung als relevant definierten 5 Jahres-Zeitraum (2013 – 2017).

Bestimmung der Zielpopulation für Sitagliptin (modulübergreifend, Modul 3A – 3E)

Die Zielpopulation für Sitagliptin ist definiert durch die Gesamtzahl der GKV Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die eine medikamentöse Therapie erhalten und unter Berücksichtigung des Anwendungsgebietes in der Fachinformation mit Sitagliptin behandelt werden können. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen für Sitagliptin als Monotherapie und für Zweifach- und Mehrfachtherapien mit Sitagliptin bestimmt. Für jeden Therapieansatz mit Sitagliptin ergeben sich unterschiedlich definierte Zielpopulationen die individuell bestimmt werden müssten. Allen berücksichtigten Zielpopulationen gemeinsam

ist, dass die Patienten für eine medikamentöse Therapie des Typ 2 Diabetes geeignet sind und eine medikamentöse Therapie erhalten.

In Übereinstimmung mit der Fachinformation für Sitagliptin wurden alle Patienten ausgeschlossen, die eine Monotherapie mit Metformin erhalten. Eine Sitagliptin Monotherapie ist zugelassen für Patienten, für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten nicht geeignet ist (Fachinformation Januvia[®], Xelevia[®]).

Die Bestimmung der jeweiligen Patientengruppe mit bestätigter Diagnose des Typ 2 Diabetes mellitus und medikamentöser Therapie erfolgte für alle Patientengruppen unter Berücksichtigung der IMS[®] Disease Analyzer – Datenbank (IMS, 2012). In der Analyse berücksichtigte Diabetestherapien waren wie folgt definiert: orale Antidiabetika (ATC: A10H – A10N), Insuline (ATC: A10C) und GLP-1 Mimetika (ATC: A10S).

Für die gesetzliche (GKV) und private (PKV) Krankenversicherung wurde für 2011 eine Gesamtzahl von 5.580.306 Patienten mit einer gesicherten Diagnose ermittelt von denen 5.239.029 (93,9%) Patienten GKV- und 341.277 (6,1%) Patienten PKV-versichert waren (Tabelle 3-3). In Übereinstimmung mit den Anforderungen an die Nutzenbewertung werden in allen nachfolgenden Berechnungen in allen Modulen 3A bis 3E ausschließlich die gesetzlich versicherten Patienten berücksichtigt.

Von den 5.239.029 GKV-versicherten Patienten mit einer gesicherten Diagnose erhielten 3.992.681 Patienten eine medikamentöse Therapie (Tabelle 3-4). Die insgesamt 1.246.348 Patienten ohne medikamentöse Behandlung wurden in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da die Annahme getroffen wurde, dass in dieser Gruppe der Blutzucker mit Diät und Bewegung ausreichend gesenkt werden kann. Die ausgewiesenen 3.992.681 Patienten wurden als Gesamtzahl aller medikamentös behandelten Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung bewertet (100%) und als einheitliche Bezugsgröße in allen weiteren Aussagen zu Zielpopulationen, Kosten und Versorgungsanteilen in den Modulen 3A bis 3E berücksichtigt.

Tabelle 3-4: Anzahl Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus Diagnose und mit medikamentöser Behandlung

Prävalenz und Anzahl Patienten für Typ 2 Diabetes mellitus	Patienten	Anteil
Patienten mit gesicherter Diagnose des Typ 2 Diabetes mellitus – GKV + PKV	5.580.306	
Patienten mit gesicherter Diagnose des Typ 2 Diabetes mellitus – GKV	5.239.029	
Patienten ohne eine medikamentöse Therapie – GKV	1.246.348	
Patienten mit einer medikamentösen Therapie – GKV	3.992.681	100 %
Quelle: IMS [®] Disease Analyzer (2012), MSD data on file		

Von insgesamt 3.992.681 Patienten mit einer medikamentösen Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus erhielten 3.061.761 Patienten (76,68%) eine orale Monotherapie oder eine orale Mehrfachtherapie und 922.415 Patienten (23,10%) eine Insulin Monotherapie oder eine Insulintherapie in Kombination mit weiteren, oralen anti-hyperglykämischen Medikamenten. Die Patienten mit einer medikamentösen Therapie verteilten sich wie folgt zwischen den verschiedenen eingesetzten Mono- und Mehrfach-Therapien des Typ 2 Diabetes mellitus (Tabelle 3-5):

Tabelle 3-5: Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus mit unterschiedlichen Therapien, Patientenzahl und Anteil an der Gesamtzahl aller medikamentös behandelten Patienten

Prävalenz und Anzahl Patienten für verschiedene Therapien	Patienten	Anteil
Patienten mit einer medikamentösen Therapie	3.992.681	100 %
Orale Therapie (OAD) des Typ 2 Diabetes mellitus	3.061.701	76,68 %
OAD Monotherapie	2.156.676	54,02 %
OAD Zweifachtherapie	722.920	18,01 %
OAD Dreifachtherapie	96.757	2,42%
Insulintherapie des Typ 2 Diabetes mellitus	922.415	23,10 %
Insulin Monotherapie	575.114	14,40 %
Insulin Zweifachtherapie	322.834	8,09 %
Insulin Dreifachtherapie	94.467	2,37 %
Sonstige	8.565	0,21%
GLP-1 Mimetika Monotherapie	8.565	0,21%
Quelle: IMS [®] Disease Analyzer (2012), MSD data on file; OAD: orale Antidiabetika; GLP-1: glucagon-like peptide -1		

Die in Tabelle 3-5 aufgelisteten Mono- und Mehrfach-Therapien wurden bei der Bestimmung der Zielpopulation für Sitagliptin berücksichtigt. Die Zielpopulation für die in den Modulen 3A bis 3E der Nutzenbewertung betrachteten Sitagliptinanwendungsgebiete ergab sich durch selektive Zuordnung von einer oder mehreren Patientengruppen, die mit unterschiedlichen, blutzuckersenkenden Therapien behandelt wurden (Tabelle 3-5). Die definierten Zielpopulationen waren nicht überlappend, jede Zielpopulation wurde nur einmalig berücksichtigt und nur einem der Module 3A bis 3E zugewiesen. Weiterhin wurde jedem einzelnen der betrachteten Sitagliptinanwendungsgebiete eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zugewiesen, für die eine Bestimmung der Therapiekosten erfolgte.

Eine tabellarische Darstellung der berücksichtigten Sitagliptinanwendungsgebiete, den zugeordneten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) und der berücksichtigten Zielpopulation ist zur Orientierung in Tabelle 3-6 enthalten. So ist in Modul A einer Sitagliptin-Monotherapie eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie (Glimepirid, Glibenclamid) als zweckmäßige Vergleichstherapie zugeordnet. Die Zielpopulation ergibt sich aus den

Patienten, die eine orale anti-hyperglykämische Monotherapie erhalten (außer Metformin), eine konventionelle Insulintherapie (CT) erhalten (aber nur Patienten mit einer GFR <30 ml/min) und Patienten die mit einer GLP-1 Monotherapie behandelt werden. Für die Module 3B bis 3E ist analog vorzugehen.

Tabelle 3-6: Zuordnung von Sitagliptin Behandlungsoptionen und Zielpopulationen zu den Modulen 3A bis 3E*

Sitagliptinanwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)	Zielpopulation ¹	Modul
Sitagliptin Monotherapie	Sulfonylharnstoff Monotherapie (Glimepirid / Glibenclamid)	OAD Monotherapie ² Insulin (CT) ³ GLP-1 Mimetika Monotherapie	A
Sitagliptin + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin (Glimepirid / Glibenclamid)	Metformin + ein weiteres OAD ² Metformin + GLP-1 Mimetikum	B
Sitagliptin + Sulfonylharnstoff	Basal unterstützte orale Therapie (BOT); hier ausschließlich: Humaninsulin (basal) + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	Sulfonylharnstoff + ein weiteres OAD ² Sulfonylharnstoff + Humaninsulin (basal) (BOT)	C
Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Basal unterstützte orale Therapie (BOT); hier ausschließlich: Humaninsulin (basal) + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff + weiteres OAD ⁴ Metformin + Humaninsulin basal (BOT)	D
Sitagliptin + Insulin (basal) Sitagliptin + Metformin + Insulin (basal)	Intensivierte Insulintherapie (ICT), 0,5 I.E./kg KG Konventionelle Insulintherapie (CT), 0,5 I.E./kg KG Steigerung der Insulindosis um 0,5 I.E./kg KG	Insulin (ICT) Insulin (CT) ⁵ Insulin + ein weiteres OAD ⁴ Insulin + Metformin + ein weiteres OAD	E
* Grundlage Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem GBA vom 20. August 2012 ¹ "Zielpopulation" berücksichtigt alle Behandlungsstrategien aus denen sich die Zielpopulation für eine Behandlung mit Sitagliptin ergibt; ² nicht Metformin; ³ nur GFR < 30 ml/min; ⁴ nicht Metformin und nicht Sulfonylharnstoff; ⁵ GFR ≥ 30ml/min BOT: basal unterstützte orale Therapie; CT: konventionelle Insulintherapie; GLP-1: glucagon like peptide-1; I.E.: internationale Einheit; ICT: intensivierte Insulintherapie; OAD: orale Antidiabetika			

Weiterhin ist zu beachten, dass die in den Modulen 3B (Sitagliptin + Metformin), 3D (Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff) und 3E (Sitagliptin + Insulin +/- Metformin) betrachteten Sitagliptinanwendungsgebiete als freie Kombinationen der genannten Wirkstoffe realisiert werden können oder auch mit Janumet[®] und Velmetia[®], einem Kombinationspräparat mit den Wirkstoffen Sitagliptin und Metformin. In den in Tabelle 3-5 genannten Modulen wird ausschließlich auf die freie Kombination der Wirkstoffe mit Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®]) + Metformin Bezug genommen. Die Nutzenbewertung für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin (Janumet[®], Velmetia[®]) erfolgt unabhängig davon in separaten Modulen und wird gegenüber den gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapien und Patientenpopulationen vorgenommen.

Bestimmung der Zielpopulation für Sitagliptin Monotherapie

Die Zielpopulation für Sitagliptin ist grundsätzlich definiert durch die Gesamtzahl der GKV Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die eine medikamentöse Therapie erhalten und unter Anwendung der Fachinformation mit Sitagliptin behandelt werden können. Durch die umfassende Möglichkeit Sitagliptin mit weiteren verfügbaren anti-hyperglykämischen Therapien kombinieren zu können, ergeben sich unter weiterer Berücksichtigung vom Schweregrad der Erkrankung, Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten unterschiedliche Therapieoptionen und unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien. Für die Bestimmung des Zusatznutzens wurde jede dieser Optionen separat betrachtet (siehe Übersicht in Modul 3A, Tabelle 3-6).

Die in Modul 3A betrachtete Zielpopulation für eine Monotherapie mit Sitagliptin rekrutiert sich aus fünf Patienten-Subgruppen:

- Patienten, die eine orale Monotherapie (OAD) erhalten (jedoch nicht Metformin) mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) ≥ 50 ml/min
- Patienten, die eine orale Monotherapie (OAD) erhalten (jedoch nicht Metformin) mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) ≥ 30 ml/min - < 50 ml/min
- Patienten, die eine orale Monotherapie (OAD) erhalten (jedoch nicht Metformin) mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min
- Patienten, die eine konventionelle Insulin Monotherapie (CT) erhalten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) < 30 ml/min.
- Patienten, die eine Monotherapie mit einem GLP-1 Mimetikum erhalten

Die Größe der fünf Subgruppen wurde zunächst getrennt bestimmt. Anschließend wurden die beiden Subgruppen mit einer GFR < 30 ml/min zusammengefasst und als eine einheitliche Gruppe im Rahmen der Nutzenbewertung betrachtet.

Subgruppe Monotherapie (ohne Metformin)

Tabelle 3-7: Zielpopulation für eine Sitagliptin Monotherapie – Anzahl Patienten, die eine orale Monotherapie erhalten

Therapie	Anzahl Patienten	Anteil
Patienten mit einer medikamentösen Therapie	3.992.681	100%
Orale anti-hyperglykämische Therapie (Mono- und Mehrfachtherapien)	3.009.383	75,37%
Orale anti-hyperglykämische Monotherapie	2.156.676	54,02%
Orale anti-hyperglykämische Monotherapie (ohne Metformin)	509.478	12,76%
GLP-1 Mimetika Monotherapie	8.565	0,21%
Quelle: IMS® Disease Analyzer (2012), MSD data on file; GLP-1: glucagon-like peptide -1		

Für die Bestimmung der Zielpopulation für eine Monotherapie mit Sitagliptin wurden grundsätzlich alle Patienten berücksichtigt, die eine orale anti-hyperglykämische Monotherapie erhielten. Diese Gruppe umfasste insgesamt 2.156.676 Patienten oder 54,02% aller medikamentös behandelten T2DM Patienten (Tabelle 3-7). Gemäß Fachinformation ist Sitagliptin in Monotherapie nur für Patienten zugelassenen, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist. Nach Korrektur um Patienten die mit Metformin behandelt wurden (1.647.198 Patienten), verblieben insgesamt 509.478 Patienten (12,76%) als Zielpopulation für eine Monotherapie mit Sitagliptin (IMS Disease Analyzer). Erweitert wird diese Gruppe um 8.565 (0,21%) Patienten, die eine Monotherapie mit einem GLP-1 Mimetika erhalten. Die Verteilung der Zielpopulation zwischen den einzelnen zu berücksichtigenden oralen Monotherapien ist in Tabelle 3-8 gezeigt.

Tabelle 3-8: Zielpopulation für eine Sitagliptin Monotherapie: Anzahl der Patienten und Anteil an allen Typ 2 Diabetes mellitus Patienten mit einer oralen Monotherapie

Therapie	Anzahl Patienten	Anteil
Patienten mit einer medikamentösen Therapie	3.992.681	100%
Zielpopulation für Sitagliptin Monotherapie	518.043	12,97%
Orale anti-hyperglykämische Monotherapie (ohne Metformin)	509.478	12,76%
Sulfonylharnstoff	360.358	9,03 %
DPP-4 Inhibitoren	72.377	1,81 %
Glitazone	7.717	0,19 %
Sonstige orale Monotherapie	69.027	1,73%
GLP-1 Mimetika Monotherapie	8.565	0,21 %
Quelle: IMS® Disease Analyzer (2012), MSD data on file; DPP-4: Dipeptidyl Peptidase 4; GLP-1: glucagon-like peptide -1;		

Die Bestimmung des Zusatznutzens für eine Sitagliptin Monotherapie erfolgte gegenüber einer Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid und Glibenclamid). Im Gegensatz zu Sitagliptin sind Sulfonylharnstoffe bei Patienten mit einer schweren Störung der Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) kontraindiziert, so dass für diese Untergruppe eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt werden muss. Weiterhin sind in Abhängigkeit von der Nierenfunktion der Patienten Anpassungen der Sitagliptindosierung erforderlich. Gemäß Fachinformation ist Sitagliptin 100mg QD indiziert für Patienten mit einer GFR ≥ 50 ml/min; Sitagliptin 50mg QD indiziert bei Patienten mit einer GFR ≥ 30 ml/min bis <50 ml/min und Sitagliptin 25mg QD indiziert bei Patienten mit einer GFR <30 ml/min. Bedingt durch die erforderliche Dosisanpassungen für Sitagliptin und die Gegenanzeigen für Sulfonylharnstoff ergaben sich somit drei zusätzliche Untergruppen, die getrennt betrachtet wurden.

Subgruppen orale Monotherapie (GFR ≥ 50 ml/min; GFR ≥ 30 bis < 50 ml/min; < 30 ml/min)

Die Gesamtzahl aller Patienten, die eine orale Monotherapie erhielten und als Zielpopulation für Sitagliptin bestimmt wurden, betrug 509.478 (12,76% aller behandelten Patienten). Diese verteilten sich zwischen den relevanten Nierenfunktionsstadien wie folgt: GFR ≥ 50 ml/min: 391.867 (9,81%), GFR ≥ 30 - <50 ml/min: 96.862 (2,43%) und GFR <30 ml/min: 20.750 (0,52%). Die Unterscheidung wurde bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Sitagliptin, der zu berücksichtigenden Dosierung für Sitagliptin und der Bestimmung der Behandlungskosten mit Sitagliptin und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sektion 3.3 in Modul 3A) berücksichtigt.

Tabelle 3-9: Zielpopulation für eine Sitagliptin Monotherapie – Subgruppe OAD (außer Metformin) und GLP-1 Mimetika

Patientengruppe	Anzahl	Anteil
Patienten mit einer medikamentösen Therapie	3.992.681	100%
Orale Monotherapie (außer Metformin) – alle Patienten	509.478	12,76 %
Orale Monotherapie (außer Metformin) – GFR ≥ 50 ml/min	391.867	9,81 %
Orale Monotherapie (außer Metformin) – GFR ≥ 30 - < 50 ml/min	96.862	2,43 %
Orale Monotherapie (außer Metformin) – GFR < 30 ml/min	20.750	0,52 %
GLP-1 Mimetikum – alle Patienten	8.565	0,21%
GLP-1 Mimetikum – GFR ≥ 50 ml/min	7.606	0,19%
GLP-1 Mimetikum – GFR ≥ 30 - < 50 ml/min	959	0,02%
GLP-1 Mimetikum – GFR < 30 ml/min	0	0%
Quelle: IMS® Disease Analyzer (2012), MSD data on file; CT: konventionelle Insulintherapie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; OAD: orale Antidiabetika Sitagliptin Dosierung in Abhängigkeit von der Nierenfunktion: GFR ≥ 50 ml/min: 100mg/Tag; GFR ≥ 30 - <50 ml/min: 50mg/Tag; GFR <30 ml/min: 25mg Tag. Zweckmäßige Vergleichstherapie: GFR ≥ 30 ml/min: Sulfonylharnstoff; GFR <30 ml/min: konventionelle Insulintherapie (CT) und Sulfonylharnstoff		

Subgruppe konventionelle Insulintherapie (CT; GFR < 30 ml/min)

Weiterhin wurde die Annahme getroffen, dass Patienten die eine konventionelle Insulin Monotherapie erhalten und bei denen eine schwere Nierenfunktion (GFR < 30 ml/min) vorliegt, auch als Zielpopulation für eine Sitagliptin Monotherapie zu berücksichtigen sind.

Diese Bewertung gründet auf der Einschätzung, dass Patienten, die über eine ausreichende Restfunktion der Beta-Zellen verfügen, mit einem oralen Antidiabetikum behandelt werden, sofern keine Unverträglichkeiten und Gegenanzeigen vorliegen. Aufgrund von Gegenanzeigen können Patienten mit einer GFR < 30 ml/min weder mit einem Sulfonylharnstoff noch mit Metformin behandelt werden. Für diese Patienten ist gemäß der Fachinformation von Sulfonylharnstoffen ein Wechsel der Therapie auf eine konventionelle Insulin Monotherapie indiziert. Mit Sitagliptin 25mg QD ist für Patienten mit einer GFR < 30 ml/min ein orales Antidiabetikum verfügbar, das anstelle einer Insulintherapie verordnet werden kann. Unter Beachtung der Dosisanpassung sind diese Patienten der Zielpopulation für eine Sitagliptin Monotherapie hinzuzufügen.

Von insgesamt 575.114 Patienten (14,40%), die mit einer Insulintherapie behandelt wurden, erhielten 178.589 (4,48%) eine konventionelle Insulintherapie (Tabelle 3-10). Innerhalb dieser Gruppe wies der IMS[®] Disease Analyzer 15.747 Patienten (0,39%) aus, mit einer GFR <30 ml/min, die bei der Bestimmung der Zielpopulation für Sitagliptin als Monotherapie berücksichtigt wurden.

Tabelle 3-10: Zielpopulation für eine Sitagliptin Monotherapie – Subgruppe konventionelle Insulintherapie; GFR < 30 ml/min

Patientengruppe	Anzahl	Anteil
Insulin Monotherapie – alle Patienten	575.114	14,40%
Insulin Monotherapie – konventionelle Therapie (CT)	178.589	4,48%
Insulin Monotherapie – konventionelle Therapie - GFR < 30 ml/min	15.747	0,39%
Quelle: IMS [®] Disease Analyzer (2012), MSD data on file; CT: konventionelle Insulintherapie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate Gesamtzahl Patienten mit medikamentöser Therapie: 3.992.681 = 100%		

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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).

Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für eine Sitagliptin Monotherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Monotherapie Sitagliptin	533.791

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Sitagliptin Monotherapie wurde mit 533.791 Patienten bestimmt. Die Zusammensetzung dieser Patientengruppe ist im Detail in Tabelle 3-11 erläutert.

Die Zielpopulation für Sitagliptin als Monotherapie setzt sich zusammen aus 399.473 Patienten mit einer GFR ≥ 50 ml/min, 97.821 Patienten mit einer GFR ≥ 30 - < 50 ml/min und 36.497 Patienten mit einer GFR < 30 ml/min (Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Zielpopulation für eine Sitagliptin Monotherapie – Gesamtzahl Patienten und Split zwischen Patientengruppen

Therapie und Definition der Zielpopulation	GFR	Anzahl	Anteil
Patienten die für eine Behandlung mit Sitagliptin Monotherapie in Frage kommen entsprechend der Fachinformation, sowie...			
... keiner oder nur einer geringfügigen Störung der Nierenfunktion	≥ 50 ml/min	399.473	10,03%
... mit einer mittelschweren Störung der Nierenfunktion	≥ 30 - < 50 ml/min	97.821	2,40%
... mit einer schweren Störung der Nierenfunktion	< 30 ml/min	36.497	0,91%
Gesamt		533.791	13,37%
Quelle: IMS [®] Disease Analyzer (2012), MSD data on file; GFR: glomeruläre Filtrationsrate Gesamtzahl Patienten mit medikamentöser Therapie: 3.992.681 = 100%			

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-13: 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)	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ¹	Ausmaß des Zusatznutzens ⁵	Anzahl der Patienten in der GKV
Sitagliptin-Monotherapie (100mg OD) ²	Sulfonylharnstoff	Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	Beträchtlich	399.473
Sitagliptin-Monotherapie (50mg OD) ³	Sulfonylharnstoff		Beträchtlich	97.821
Sitagliptin-Monotherapie (25mg OD) ^{4,5}	Sulfonylharnstoff (Konventionelle Insulintherapie)		Beträchtlich	36.497

¹ Grundlage Niederschrift des Beratungsgespräch mit dem GBA vom 20. August 2012, Fachinformation Januvia®, Xelevia® (Stand November 2012)
Definition: der Patienten: ² GFR \geq 50 ml/min; ³ GFR \geq 30 ml/min - < 50 ml/min; ⁴ < 30 ml/min; ⁵ zusätzlich gegenüber konventionelle Insulintherapie als zVT
Gesamtzahl Patienten mit medikamentöser Therapie: 3.992.681 = 100%

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Gesamtzahl der Patienten, für die ein Zusatznutzen bei Behandlung mit Sitagliptin Monotherapie in Anspruch genommen wurde betrug 533.791 Patienten oder 13,37% aller medikamentös behandelten Patienten. Die Bestimmung des Zusatznutzens erfolgte gegenüber einer Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff (Glimepirid und Glibenclamid) als zweckmäßige Vergleichstherapie. Es wird ein beträchtlicher Zusatznutzen beansprucht. Die begründenden Daten sind im Detail in Modul 4A dargestellt.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Methodik des IDF Diabetes Atlas berücksichtigte als Datenquellen Angaben in wissenschaftlichen Publikationen, Krankheitsregister, Krankenhausstatistiken und Statistiken von Regierungsbehörden und Krankenkassen auf regionaler und nationaler Ebene. Die einzelnen Quellen wurden von der IDF hinsichtlich ihrer Verlässlichkeit überprüft und gewichtet sowie bei der Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz berücksichtigt. Diagnosedaten auf der Basis des oralen Glukose Toleranztests und Aussagen zur Häufigkeit der Erkrankung aus großen Studien erreichten das höchste Akzeptanzniveau, Eigenberichte der Patienten und Ergebnisse aus kleinen Studien die geringste Akzeptanz. Weitere Details

zur Methodik der Datenerhebung, der Analyse und Extrapolation der Daten sind im IDF Diabetes Atlas aufgeführt (IDF 2012).

Aussagen zur Patientenzahl und Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus im IMS[®] Disease Analyzer berücksichtigten die Diagnose- und Verschreibungsdaten eines repräsentativen Panels von 875 Arztpraxen mit 1.079 Ärzten und insgesamt 1.876.945 behandelten Patienten. Im Panel vertretene Arztgruppen waren hausärztlich tätige Allgemeinärzte und Internisten. Die Auswahl der Praxen wurde derart durchgeführt, dass die erhobenen Patientendaten innerhalb einer Fachrichtung repräsentativ waren hinsichtlich demographischer Merkmale, Diagnosen und Therapien. Die Datenerhebung erfolgte für das Kalenderjahr 2011. Typ 2 Diabetes mellitus Patienten wurden über eine gesicherte Diagnose (ICD-10: E11) und/oder mindestens eine Verordnung eines oralen Antidiabetikums oder GLP-1 Agonisten identifiziert. Die Diabetestherapie war wie folgt definiert: orale Antidiabetika (ATC: A10H – A10N), Insuline (ATC: A10C) und GLP-1 Agonisten (ATC: A10S). In 2011 behandelten die Ärzte im betrachteten Panel insgesamt 116.353 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus. Um eine Schätzung für ganz Deutschland zu erhalten, wurden die Ergebnisse der Stichprobe hochgerechnet.

Weitere Literatur zur Epidemiologie des Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland wurde nicht berücksichtigt. Die bei einer Internet-Recherche und Literatur-Recherche identifizierte Literatur war uneinheitlich hinsichtlich der Methodik der Datenerhebung, der berücksichtigten Altersgruppen und der berichteten Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung.

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT 2009.
Empfehlungen zur anti-hyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.
Arzneiverordnung in der Praxis: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Band 36, Sonderheft 1.
2. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Velmetia. www.fachinfo.de.
3. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Xelevia. www.fachinfo.de.
4. BREUER, H. W. & PTAK, P. 2012. [Hypoglycemia - frequency, causes, induced costs].
Dtsch Med Wochenschr, 137, 988-92.
5. CAMPBELL, I. W. 1984. Metformin and glibenclamid: comparative risks. British Medical Journal, 289, 289.

6. CRANDALL, J. P. 2011. The Merck Manual for Health Care Professionals. Section: Endocrine and Metabolic Disorders. Chapter: Diabetes Mellitus and Disorders of Carbohydrate Metabolism, Merck &co.
7. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012 (22. Oktober 2012).
8. GILL, G. V., WOODWARD, A., CASSON, I. F. & WESTON, P. J. 2009. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia*, 52, 42-5.
9. GKV-SPITZENVERBAND 2012. Pressemitteilung: Ganz normal für die gesetzlichen Kassen: Gut eingestellt auf Diabetiker. In: GKV-SPITZENVERBAND (ed.). www.gkv-spitzenverband.de: GKV-Spitzenverband.
10. GLAESKE, G. 2004. Untersuchung der Versorgung von Typ 2-Diabetikern mit Glimperid und Glibenclamid und Zusammenhänge mit der Häufigkeit von Hypoglykämie-bedingten Krankenhausaufenthalten anhand von Leistungsdaten der GKV. Universität Bremen, Zentrum für Public Health.
11. GRIMMSMANN, T. & HIMMEL, W. 2010. [Relation between defined daily doses (DDD) and prescribed daily doses: a 3-month analysis of outpatient data from a statutory health insurance company]. *Gesundheitswesen*, 72, 412-8.
12. HOLSTEIN, A. 2012. Hypoglykämie: Wie kann dieser Notfall verhindert werden? *MMW - Fortschritte der Medizin* 8, 62-69.
13. HOLSTEIN, A., PLASCHKE, A. & EGBERTS, E. H. 2002. Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care*, 25, 2109-10.
14. IMS 2012. Therapie der Type-2-Diabetes Patienten (IMS Disease Analyzer) [MSD data on file].
15. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). 2012. Diabetes Atlas 5th Edition – Diabetes estimates [Online]. http://www.idf.org/sites/default/files/IDFAtlas5E_Detailed_Estimates_0.xls: International Diabetes Federation (IDF),. [Accessed 06.12.2012].
16. KANAVOS, P., VAN DEN AARDWEG, S. & SCHURER, W. 2012. Diabetes expenditure, burden of disease and management in 5 EU countries. LSE Health, London School of Economics.
17. KERNER, W. & BRÜCKEL, J. 2011. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 6, 107-110.

18. KOSTER, I., SCHUBERT, I. & HUPPERTZ, E. 2012. [Follow up of the CoDiM-Study: Cost of diabetes mellitus 2000-2009]. Dtsch Med Wochenschr, 137, 1013–1016.
19. MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCH, A., GALLWITZ, B., HÄRING, H. U., JOOST, H. G., KELLERER, M., KLOOS, C., KUNT, T., NAUCK, M., SCHERNTHANER, G., SIEGEL, E. & THIENEL, F. 2009. Medikamentöse anti-hyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ2. Diabetologie und Stoffwechsel, 4, 32-64.
20. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Janumet. www.fachinfo.de.
21. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Januvia. www.fachinfo.de.
22. SCHULZE, M., RATHMANN, W., GIANI, G. & JOOST, H. G. 2010. Diabetesprävalenz: Verlässliche Schätzungen stehen noch aus. Deutsches Ärzteblatt, 36, 1694-6.
23. SHAW, J. E., SICREE, R. A. & ZIMMET, P. Z. 2010. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract, 87, 4-14.
24. STATISTISCHES BUNDESAMT. 2009. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung [Online]. http://www.bmi.bund.de/SharedDocs/Downloads/DE/Themen/Politik_Gesellschaft/DemographEntwicklung/bev%C3%B6lkerungsentwicklung_2060.pdf?__blob=publicationFile.: Statistisches Bundesamt, Wiesbaden. [Accessed 06.12.2012.
25. STUMVOLL, M., GOLDSTEIN, B. J. & VAN HAEFTEN, T. W. 2005. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet, 365, 1333-46.
26. ZHANG, P., ZHANG, X., BROWN, J., VISTISEN, D., SICREE, R., SHAW, J. & NICHOLS, G. 2010. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract, 87, 293-301.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungsmodus ²	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ²	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ²
Behandlungsmodus der unabhängig von der Nierenfunktion der Patienten Anwendung findet				
Glimepirid	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	Die Anfangsdosis beträgt 1mg pro Tag. Steigerung der Dosis schrittweise, in Intervallen von etwa 1-2 Wochen, auf ca. 2, 3 oder 4mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6mg Glimepirid pro Tag Glimepirid: 1 x täglich; 1 - 6mg	kontinuierlich	365
Glibenclamid	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	Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5mg pro Tag Die empfohlene Maximaldosis beträgt 10,5mg Glibenclamid pro Tag Glibenclamid: 1 – 3 x täglich; 3,5mg	kontinuierlich	365
Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ohne bis moderater chronischer Niereninsuffizienz (GFR ≥ 50ml/min)				
Sitagliptin	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	Die Dosis von Januvia beträgt 100mg einmal täglich. Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥50ml/min) benötigen keine Dosisanpassung von Januvia Sitagliptin: 1 x täglich; 100mg	kontinuierlich	365
Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit moderater chronischer Niereninsuffizienz (GFR ≥ 30 - < 50ml/min)				
Sitagliptin	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	Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥30ml/min bis <50 ml/min) beträgt die Dosis von Januvia 50mg einmal täglich Sitagliptin: 1 x täglich; 50mg	kontinuierlich	365
Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (GFR < 30ml/min)				
Sitagliptin	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	Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl <30ml/min) oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD), die eine Hämo- oder Peritonealdialyse erfordert, beträgt die Dosis von Januvia 25mg einmal täglich. Januvia kann ohne Berücksichtigung der Dialysezeiten gegeben werden. Sitagliptin: 1 x täglich; 25mg	kontinuierlich	365
Konventionelle Insulintherapie (CT) Kombinationsinsulin (basal/rapid)	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	Die Insulindosis muss vom Arzt individuell auf den Bedarf des Patienten eingestellt werden. Im Mittel liegt der Insulinbedarf bei 0,5 bis 1,0 I.E./kg KG pro Tag Insulinresistente Patienten mit einem Insulinbedarf > 100 I.E. sollen unter enge medizinische Überwachung gestellt werden Insulin (Kombinationsinsulin; 100	kontinuierlich	365

		I.E./ml) 1-2 x täglich		
Quellen:				
¹ Grundlage Niederschrift des Beratungsgespräch mit dem GBA vom 20. August 2012, Fachinformation Januvia [®] , Xelevia [®] (Stand November 2012) ² Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia [®] , Xelevia [®]), Glimepirid (Glimepirid AbZ [®]), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ [®]), Kombinationsinsulin (Insulin B. Braun Comb. 30/70 100 I.E./ml); Stand November 2012. Abschnitt 4.2, Dosierung CrCl: Kreatinin-Clearance; ESRD: end stage renal disease; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; I.E.: Internationale Einheit				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Modul 3A zu bewertende Therapie ist eine Sitagliptin Monotherapie. Die definierte zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie oder eine konventionelle Insulintherapie (Patienten mit einer GFR <30 ml/min). In Abhängigkeit von der Nierenfunktion der Patienten ist eine Dosisanpassung für Sitagliptin erforderlich. Der Festlegung der zVT durch den GBA folgend wurde Glimepirid und Glibenclamid unabhängig vom Nierenfunktionsstatus der Patienten für alle betrachteten Patientengruppen berücksichtigt. Zusätzlich wurde für Patienten mit einer GFR <30 ml/min eine konventionelle Insulintherapie als zVT berücksichtigt, da dies den Fachinformationen für Glimepirid und Glibenclamid entspricht.

Für Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von ≥ 50 ml/min ist die empfohlene Tagesdosis von Sitagliptin 100mg QD. Für Patienten mit einer mäßigen Nierenfunktionsstörung (GFR ≥ 30 ml/min bis <50 ml/min) ist die zugelassene Tagesdosis von Sitagliptin 50 mg QD, bei der GFR <30 ml/min ist die zugelassene Tagesdosis von Sitagliptin 25 mg QD.

Die Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch vom 10. August löst den Widerspruch zwischen der vom G-BA festgesetzten zVT für Patienten mit einer GFR <30 ml/min und den Angaben in den Fachinformationen für Glimepirid und Glibenclamid nicht auf. In Modul 3A wurde daher die Berechnung der Kosten in dieser Patientengruppe für eine konventionelle Insulintherapie vorgenommen und aus Gründen der Vollständigkeit auch für die Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff.

Aus dieser Festlegung resultieren insgesamt 4 Einzelwirkstoffe (Sitagliptin, Glimepirid, Glibenclamid und Kombinationsinsulin), die in Modul 3A zu berücksichtigen sind und in Tabelle 3-14 hinsichtlich der geeigneten Patientengruppe, der Dosierung und möglicher Einschränkungen und Gegenanzeigen charakterisiert wurden. Für alle betrachteten Wirkstoffe gilt einheitlich und in Übereinstimmung mit der jeweiligen Fachinformation, dass die anti-hyperglykämische Therapie täglich und somit kontinuierlich, an 365 Tagen im Jahr verabreicht werden sollte (Tabelle 3-15).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-14). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ²
Sitagliptin	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	365
Glimepirid	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	365
Glibenclamid	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	365
Konventionelle Insulintherapie (Kombinationsinsulin)	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	365
Quellen: ¹ Grundlage Niederschrift des Beratungsgespräch mit dem GBA vom 20. August 2012, Fachinformation Januvia®, Xelevia® (Stand November 2012) ² Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®), Glimepirid (Glimepirid AbZ®), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ®), Kombinationsinsulin (Insulin B. Braun Comb. 30/70 100 I.E./ml); Stand November 2012		

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. 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 3-16: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	DDD
Sitagliptin	365 DDD	0,1 g
Glimepirid	365 DDD	2 mg
Glibenclamid	365 DDD	10 mg
Kombinationsinsulin	365 DDD	40 E.P.

Quelle: Fricke U, Günther J, Zawinell, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC Index mit DDD Angaben. WIDO GKV Arzneimittelindex (April 2012).
 ATC-Codes: Sitagliptin A10BH01; Glimepirid A10BB12; Glibenclamid A10BB01; Kombinationsinsulin A10AD.
 DDD: daily defined dose; E.P.: Einheit parenteral

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 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 3-16 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten für Sitagliptin (25mg, 50mg oder 100mg) und alle zugelassenen Dosierungen der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapien. Unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien und Dosierungen sind in Abhängigkeit von der Nierenfunktion der Patienten zu berücksichtigen.

Die Angaben zu den Tagesdosen (DDD) für Sitagliptin und die zu berücksichtigten zweckmäßigen Vergleichstherapien Glimepirid, Glibenclamid und Insulin (basal, rapid) wurden der amtlichen deutschen Fassung der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation entnommen (WIDO GKV Arzneimittelindex, Stand April 2012). Diese betragen für Sitagliptin (ATC-Code: A10BH01) 100mg, für Glimepirid (ATC-Code: A10BB12) 2mg, für Glibenclamid (ATC-Code: A10BB01) 10mg sowie 40 E.P. für Kombinationsinsulin (ATC-Code: A10AD).

Für Sitagliptin, Glimepirid, Glibenclamid und Kombinationsinsulin sind unterschiedliche Wirkstärken verfügbar. Auch ergeben sich aus den Angaben in den Fachinformationen zum Teil unterschiedliche Dosisempfehlungen für Patienten mit oder ohne schwere Störung der Nierenfunktion. Für die weitere Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für alle betrachteten Wirkstoffe wurden daher die Dosisempfehlungen in den Fachinformationen berücksichtigt (Tabelle 3-17) und nicht die in Tabelle 3-16 aufgeführten DDDs. Weiterhin wurde bei der Berechnung der Therapiekosten eine Spanne angegeben, falls die Fachinformation die Möglichkeit einer Auftitration erlaubt. Die Darstellung der Ergebnisse und die Berechnung der Tagestherapiedosis der Therapie erfolgte analog zur Vorgehensweise des G-BA bei der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) zu Linagliptin (Gemeinsamer Bundesausschuss 2012).

Tabelle 3-17: Tagesdosis (DDD) und empfohlene Tagesdosis nach Fachinformation für Sitagliptin und zweckmäßige Vergleichstherapien für Patientensubgruppen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient (DDD) ¹	Empfohlene Tagesdosis gemäß Fachinformation für Patienten-Subgruppen mit unterschiedlicher glomerulärer Filtrationsrate (GFR) ²		
		< 30 ml/min	≥30 - <50 ml/min	≥ 50 ml/min
Sitagliptin	100 mg	25 mg	50 mg	100 mg
Glimepirid	2 mg	kontraindiziert	1-6 mg	1-6 mg
Glibenclamid	10 mg	kontraindiziert	1,75-10,5 mg	1,75-10,5 mg
Kombinationsinsulin ³	40 E.P.	0,5-1,0 I.E./kg	0,5-1,0 I.E./kg	0,5-1,0 I.E./kg
Quellen: ¹ Fricke U, Günther J, Zawinell, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC Index mit DDD Angaben. WIDO GKV Arzneimittelindex (April 2012). ATC-Codes: Sitagliptin A10BH01; Glimepirid A10BB12; Glibenclamid A10BB01; Kombinationsinsulin (A10AD) ² Fachinformation Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) Glimepirid (Glimepirid AbZ®), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ®), Kombinationsinsulin (Insulin B. Braun Comb. 30/70 100 I.E./ml); Stand November 2012 ³ Eine konventionelle Insulintherapie wird bei Patienten mit einer GFR <30 ml/min als ergänzende zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt.				

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. 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 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 3-18: 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 100mg</u> 28 Tabletten: Taxe-VK = 61,42 €	52,96 € ¹ (2,05 € ² ; 6,41 € ³)
	98 Tabletten: Taxe-VK= 187,97 €	163,5 € ¹ (2,05 € ² ; 22,42 € ³)
Sitagliptin	<u>Sitagliptin 50mg</u> 28 Tabletten: Taxe-VK = 61,42 €	36,15 € ¹ (2,05 € ² ; 3,20 € ³ ; 20,02 € ⁴)
	98 Tabletten: Taxe-VK= 187,97 €	104,64 € ¹ (2,05 € ² ; 11,21 € ³ ; 70,07 € ⁴)
Sitagliptin	<u>Sitagliptin 25mg</u> 28 Tabletten: Taxe-VK = 61,42 €	27,74 € ¹ (2,05 € ² ; 1,60 € ³ ; 30,03 € ⁴)
	98 Tabletten: Taxe-VK= 187,97 €	75,21 € ¹ (2,05 € ² ; 5,61 € ³ ; 105,11 € ⁴)
Glimepirid	<u>Glimepirid 1mg</u> 30 Tabletten: FB = 11,46 €	9,36 € ¹ (2,05 € ² ; 0,05 € ⁵)
	120 Tabletten: FB = 14,32 €	11,99 € ¹ (2,05 € ² ; 0,28 € ⁵)
	180 Tabletten: FB = 16,68 €	14,17 € ¹ (2,05 € ² ; 0,47 € ⁵)
Glimepirid	<u>Glimepirid 6mg</u> 30 Tabletten: FB = 18,85 €	16,16 € ¹ (2,05 € ² ; 0,64 € ⁵)
	120 Tabletten: FB = 54,74 €	49,21 € ¹ (2,05 € ² ; 3,48 € ⁵)
	180 Tabletten: FB = 82,34 €	74,69 € ¹ (2,05 € ² ; 5,6 € ⁵)
Glibenclamid	<u>Glibenclamid 3,5mg</u> 30 Tabletten: FB = 11,79 €	9,66 € ¹ (2,05 € ² ; 0,08 € ⁵)
	120 Tabletten: FB = 13,67 €	11,39 € ¹ (2,05 € ² ; 0,23 € ⁵)
	180 Tabletten: FB = 14,74 €	12,37 € ¹ (2,05 € ² ; 0,32 € ⁵)
Kombinationsinsulin	<u>Insulin (basal/rapid) 100 I.E./ml</u> 5 x 3ml: FB = 89,45 €	46,99 € ¹ (2,05 € ² ; 3,47 € ⁵)
	10 x 3ml: FB = 89,45 €	80,91 € ¹ (2,05 € ² ; 6,49 € ⁵)
Quelle: Lauer-Taxe (Stand Februar 2013); eigene Berechnungen; § 130 und § 130a SGB V ¹ Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte. ² Rabatt nach § 130 SGB V. ³ Rabatt nach § 130a, Abs 1a SGB V. ⁴ Rabatt nach § 130a, Abs 3a SGB V. ⁵ Rabatt nach § 130a, Abs 3b SGB V. Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis; Taxe-HAP: Herstellerabgabepreis; FB: Festbetrag; GKV: gesetzliche Krankenversicherung Taxe-HAP (Herstellerabgabepreis): Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) 28 Tabletten (25mg, 50mg, 100mg): €40,04, Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) 98 Tabletten (25mg, 50mg, 100mg): €140,14		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Herstellerabgabepreis (Taxe-HAP) und der Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK) waren für Januvia® und Xelevia® zum Zeitpunkt der Dossiererstellung identisch. Für die Berechnung der Kosten für Glibenclamid und Glimepirid wurde der derzeit gültige Festbetrag angesetzt. Es wird davon ausgegangen, dass dies auch auf einen möglichen Preis von Glipizid

anzuwenden wäre, da Festbeträge für alle Wirkstoffe aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe der zweiten Generation bestehen.

Die Berechnung der Kosten für Sitagliptin und der zweckmäßigen Vergleichstherapien erfolgte auf der Basis des Apothekenverkaufspreises (Taxe-VK) und des Herstellerabgabepreises (Taxe-HAP) unter Berücksichtigung der gesetzlichen Abschläge nach § 130 und § 130a SGB V. Die Berechnung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie (Glimepirid, Glibenclamid, Kombinationsinsulin) erfolgte auf der Basis des gültigen Festbetrags (FB) unter Berücksichtigung der gesetzlichen Abschläge nach § 130 und § 130a SGB V. Die Berechnung der Abschläge nach § 130a SGB V für Produkte mit Festbetrag erfolgte auf der Basis des gültigen Festbetrags unter Anwendung der gültigen Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Hierbei wurde der gültige Festbetrag als Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK) angenommen und der theoretische Herstellerabgabepreis errechnet unter Anwendung der erforderlichen Rabatte. Der resultierende theoretische Herstellerabgabepreis diente als Grundlage für die Berechnung der zu berücksichtigenden Abschläge nach § 130a SGB V für alle Wirkstärken

Nach § 130 Abs. 1 SGB V findet auf alle verschreibungspflichtigen Arzneimittel ein Abschlag von € 2,05 je Packung Anwendung.

Auf Sitagliptin finden unterschiedliche Abschläge Anwendung. Auf Sitagliptin 100mg, 50mg und 25mg wird nach § 130a Abs. 1a SGB V ein Abschlag von 16% vom Herstellerabgabepreis erhoben. Auf Sitagliptin 50mg und 25mg wird nach § 130a Abs. 3a SGB V ein zusätzlicher Abschlag erhoben, da beide Dosierungen nach dem 1. August 2010 eingeführt wurden. Die erforderliche Berechnung der Abschläge für beide Dosierungen und die Methodik zur Berechnung des Vergleichspreises sind in den Regelungen des GKV-Spitzenverbandes nach § 130a Abs. 3a Satz 10 SGB V dargelegt und wurden in Tabelle 3-18 berücksichtigt. Der zu berücksichtigende Abschlag von 16% vom Herstellerabgabepreis erfolgt für Sitagliptin 50mg und 25mg erst nach Anwendung des Abschlags nach § 130a Abs. 3a SGB V auf den Herstellerabgabepreis.

Nach § 130a Abs. 3b findet auf patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel ein Abschlag von 10% des Hersteller-Abgabepreises (Taxe-HAP) Anwendung. Dieser Abschlag wurde zur Berechnung der Kosten für Glimepirid, Glibenclamid und Insulin (Kombinationsinsulin) in Tabelle 3-17 berücksichtigt. Alle Angaben zu den Kosten der patentfreien Arzneimittel Glimepirid, Glibenclamid und Insulin in Tabelle 3-18 erfolgen unter Berücksichtigung des derzeit gültigen Festbetrags für den jeweiligen Wirkstoff und Packungsgröße.

Kosten für Glipizid wurden in Tabelle 3-18 und für die weitere Berechnung nicht bestimmt, da der Wirkstoff nicht verfügbar ist. Allerdings wird die Annahme getroffen, dass die Kosten für Glipizid bei Verfügbarkeit vergleichbar denen von Glimepirid und Glibenclamid wären, da für alle Sulfonylharnstoffe ein Festbetrag gilt.

Für die nachfolgende Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für Sitagliptin und die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für alle betrachteten Patientengruppen

jeweils das kostengünstigste Verabreichungsschema berücksichtigt, das sich aus dem erlaubten Behandlungsmodus in der Fachinformation ergibt (Tabelle 3-14). Für alle betrachteten hyperglykämischen Therapien wurde nachfolgend nach Möglichkeit immer von einer 1 x täglichen Verabreichung ausgegangen, die Kosten für die zu berücksichtigende Dosierung wurden entsprechend den Angaben in Tabelle 3-19 berücksichtigt.

Tabelle 3-19: Behandlungsmodus und berücksichtigtes Dosierungsschema für einzelne Patienten-Subgruppen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Behandlungsmodus ¹	Behandlungsmodus und Tagesdosis für Patienten-Subgruppen mit unterschiedlicher glomerulärer Filtrationsrate (GFR) ¹		
		GFR <30 ml/min	GFR ≥30 - <50 ml/min	GFR ≥50 ml/min
Sitagliptin	1 x täglich	25 mg	50 mg	100 mg
Glimepirid	1 x täglich	Kontraindiziert	1 – 6 mg	1 – 6 mg
Glibenclamid	1- 3 x täglich	Kontraindiziert	3,5 – 10,5 mg	3,5 – 10,5 mg
Kombinationsinsulin	1-2 x täglich	0,5 – 1 I.E/kg	0,5 – 1 I.E/kg	0,5 – 1 I.E/kg

Quelle:
¹ Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®), Glimepirid (Glimepirid AbZ®), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ®), Kombinationsinsulin (Insulin B. Braum Comb.30/70 100 I.E./ml); Stand November 2012

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 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. 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.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ¹

Bezeichnung der zusätzlichen GKV Leistung	Sitagliptin (Januvia [®] , Xelevia [®]) ²	Glimepirid	Glibenclamid	Humaninsulin (Kombinationsinsulin)
Überwachung Patient	nicht definiert	Die Basis einer erfolgreichen Diabetesbehandlung sind eine adäquate Diät, regelmäßige körperliche Bewegung sowie regelmäßige Kontrollen der Blut und Harnwerte	Stoffwechselkontrollen sollen in den empfohlenen regelmäßigen Abständen durchgeführt werden	Insulinresistente Patienten mit einem Insulintagesbedarf >100 I.E. sollten unter enge medizinische Überwachung gestellt werden
Kontrolle Blutzucker Harnzucker	nicht definiert	Die Behandlung mit Glimepirid erfordert eine regelmäßige Kontrolle der Blut- und Harnzuckerwerte	... Insbesondere sind Blut- und Harnzucker regelmäßig zu kontrollieren	... der Arzt muss dem Patienten erläutern, wann und wie oft dieser Blutzuckermessungen und, falls notwendig, Urintests auf Ketonkörper durchführen soll
Kontrolle HbA1c Fruktosamin	nicht definiert	... zusätzlich wird die Bestimmung des Anteils von glykosyliertem Hämoglobin empfohlen	... zusätzlich werden Kontrollen von HbA1c und/oder Fruktosamin empfohlen	... es wird empfohlen, die Qualität der Blutzuckereinstellung des Patienten durch regelmäßige Bestimmung des glykierten Hämoglobins (HbA1c) zu kontrollieren
Kontrolle Leberfunktion	nicht definiert	Während der Behandlung mit Glimepirid ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion erforderlich	nicht definiert	nicht definiert
Kontrolle Nierenfunktion	Da die Dosierung der jeweiligen Nierenfunktion anzupassen ist, wird empfohlen diese vor der Einstellung auf Januvia und in regelmäßigen Abständen danach zu untersuchen	nicht definiert	nicht definiert	nicht definiert
Kontrolle Blutbild	nicht definiert	Während der Behandlung mit Glimepirid ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds (insbesondere der Leukocyten und Thrombocytenzahl erforderlich)	nicht definiert	nicht definiert
Kontrolle Blutfettwerte	nicht definiert	nicht definiert	... zusätzlich werden Kontrollen von weiteren Parametern (z.B. Blutfettwerten) empfohlen	nicht definiert
Quellen: Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia [®] , Xelevia [®]), Glimepirid (Glimepirid AbZ [®]), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ [®]), Kombinationsinsulin (Insulin B. Braun Comb 30/70 100 I.E./ml); Stand November 2012: Abschnitte 4.2; Dosierung, Art und Dauer der Anwendung; und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. ¹ Einzeldarstellung der berücksichtigten Wirkstoffe. ² Es bestehen keine Unterschiede zwischen Sitagliptin 100mg QD, 50mg QD und 25mg QD				

Tabelle 3-21: Übersicht über alle aktuell gültigen Fach- und Gebrauchsinformationen aller derzeit verfügbaren Humaninsuline.

Hersteller	Aktuell gültige Fachinformation	Aktuell gültige Gebrauchsinformation
B Braun	Der Arzt muss dem Patienten erläutern, wann und wie oft dieser Blutzuckermessungen und, falls notwendig, Urintests auf Ketonkörper durchführen soll.	Um eine Unterzuckerung zu vermeiden, kontrollieren Sie regelmäßig und häufig Ihren Blutzucker. Zur Vermeidung einer schweren Unterzuckerung sollten regelmäßige Kontrollen des Blutzuckers durchgeführt werden.
Berlin Chemie	-	Sie sollten auch regelmäßig Ihre Blutzuckerspiegel kontrollieren, indem Sie häufig den Blutzucker messen.
Lilly	-	Sie sollten auch regelmäßig Ihre Blutzuckerspiegel kontrollieren, indem Sie häufig den Blutzucker messen.
Sanofi	-	Halten Sie sich hinsichtlich der Dosierung, Überwachung (Blut- und Urintests) , Diät und körperlichen Aktivität (körperliche Arbeit und sportliche Betätigung) genau an die mit Ihrem Arzt besprochenen Anweisungen. Entsprechend Ihrer Lebensweise und den Ergebnissen der Blutzuckerbestimmungen wird Ihr Arzt Ihnen sagen, wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren und ob Sie Urintests durchführen müssen.
Novo Nordisk	Daher wird eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers empfohlen.	Sie sollten Ihren Blutzucker stets regelmäßig messen.
Alle aktuell gültigen Fach- und Gebrauchsinformationen zu unterschiedlichen Humaninsulinprodukten eines Herstellers sind identisch im Wortlaut.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 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, Glimperid, Glibenclamid und Kombinationsinsulin sind verschiedene zusätzliche Leistungen begleitend zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus durchzuführen (Tabelle 3-20). Während die Fachinformation für Sitagliptin lediglich regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion vorsieht, sind für Glimperid, Glibenclamid und Insulin eine Reihe weiterer zusätzlicher Kontrollen erforderlich. Hierzu gehören für Glimperid, Glibenclamid und Insulin die Notwendigkeit für begleitende Kontrollen des Blutzuckers (Tabelle 3-20, Tabelle 3-21), Harnzuckers und des HbA1c. Weiterhin ist für Glimperid eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds und der Leberfunktion empfohlen, während für Glibenclamid eine Kontrolle der Blutfette empfohlen ist. Die Fachinformationen für Glimperid, Glibenclamid und Insulin betonen zudem die Notwendigkeit einer engmaschigen Kontrolle und Überwachung der Patienten in definierten Behandlungssituationen.

Die Fachinformationen zu Sitagliptin, Glimperid, Glibenclamid und Insulin 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 von Messungen des Butzuckers. Diese werden entsprechend den Empfehlungen der kassenärztlichen Vereinigungen und Vorgaben aus der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) für die Verordnung von Blutzuckerteststreifen bei der Berechnung der Zusatzkosten berücksichtigt. Darüber hinaus müssen auch die Kosten für ein entsprechendes Blutzuckermessgerät und für sterile Lanzetten in die Kostenberechnung einfließen, da diese für eine Blutzuckerselbstmessung zwingend erforderlich sind.

Bei einer Insulintherapie sind weiterhin noch die Kosten für die Verabreichung des Insulins in Form von Insulinpens und Pen-Nadeln zu betrachten, da ohne diese die Insulintherapie nicht erfolgen kann.

Die zuletzt erwähnten Hilfsmittel sind alle im Hilfsmittelverzeichnis enthalten und gehören zur Leistungspflicht der GKV. Ihr Einsatz ergibt sich zwingend aus den Fach- und Gebrauchsinformationen, da sowohl die Blutzuckerselbstmessung als auch die Insulintherapie die in den Fach- und Gebrauchsinformationen beschrieben sind, nicht durchführbar wären.

Die Berücksichtigung der Kosten von z.B. Blutzuckerteststreifen zu den Arzneimittelkosten ist im AMNOG-Verfahren dringend geboten und in einem Rechtsgutachten näher erläutert (Burgardt, 2013b).

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 und Insulin jedes Quartal eine Laboruntersuchung auf AP, GOT, GPT, γ -GT und Kreatinin erforderlich ist sowie ein vollständiger Blutstatus erhoben wird.

Eine einheitliche Versandpauschale ist in Zusammenhang mit jedem Arztbesuch zu berücksichtigen, bei dem eine oder mehrere Laboruntersuchungen durchgeführt wurden.

Die Gesamtheit der zusätzlich erforderlichen GKV Leistungen ist für jede in Modul 3 A zu berücksichtigende anti-hyperglykämische in Tabelle 3-24 dargestellt.

Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) zu Verordnungseinschränkungen – und ausschlässe zu Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in einer Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vom 17. März 2011 Verordnungseinschränkungen für Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beschlossen, die nicht mit Insulin behandelt werden. Für Patienten mit instabiler Stoffwechsellage, die eine orale anti-hyperglykämische Behandlung

erhalten, bleibt die Verordnungsfähigkeit von Harn- und Blutzuckerteststreifen auch weiterhin bestehen. Die AM-RL führt weiter aus, dass eine instabile Stoffwechsellage gegeben sein kann bei interkurrenten Erkrankungen, Ersteinstellung auf oder Therapieumstellung bei oralen Antidiabetika mit hohem Hypoglykämierisiko (grundsätzlich je Behandlungssituation bis zu 50 Teststreifen).

Wie in Modul 4A der Nutzenbewertung für Sitagliptin Monotherapie ausgeführt ist, ist auf Basis der publizierten klinischen Literatur, Empfehlungen in nationalen und internationalen Behandlungsleitlinien und der Fachinformation von einem hohen Hypoglykämierisiko für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Glimepirid und Glibenclamid auszugehen. Das Risiko eines hypoglykämischen Ereignisses ist demnach ganz allgemein für alle Sulfonylharnstoffe zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus zu beachten. In Modul 3A wird daher davon ausgegangen, dass das Kriterium "instabile Stoffwechsellage" auf die zweckmäßigen Vergleichstherapien Glimepirid und Glibenclamid anwendbar. Verordnungen von Harn- und Blutzuckerteststreifen zu Lasten der GKV sind daher auch weiterhin im Rahmen von individuellen Therapieentscheidungen gerechtfertigt und erstattbar.

Im Zusammenhang mit einer oralen, anti-hyperglykämischen Therapie definiert die AM-RL zur Verordnung von Blutzuckermesstreifen den Einsatz von 50 Blutzuckerteststreifen pro Quartal als wirtschaftlich. Allerdings sind keine eindeutigen Angaben zur Definition einer instabilen Stoffwechsellage verfügbar und wie häufig diese auftreten. Weiterhin fehlen Einschätzungen und konkrete Daten aus der klinischen Praxis zur erforderlichen Anzahl von Blutzuckerteststreifen je Patient und Behandlungsjahr und zur Häufigkeit sonstiger erforderlicher Untersuchungen.

Für eine quantitative Abschätzung der möglichen Kosten durch den Gebrauch von Blutzuckerteststreifen in der Nutzenbewertung wurde daher zunächst auf frühere KV-spezifische Empfehlungen zur Verordnung von Blutzuckerteststreifen zurückgegriffen. Bereits vor der Berücksichtigung von Blutzuckerteststreifen in einer AM-RL im Jahr 2011 hatten alle 17 Kassenärztlichen Vereinigungen Empfehlungen für eine wirtschaftliche Verordnungsmenge von Blutzuckerteststreifen mit Erläuterungen herausgegeben (beta Institut 2010). Diese Empfehlungen bezogen sich u.a. auch auf die beiden in Modul 3 A berücksichtigten Therapiesituationen: orale Antidiabetika und Insulintherapie (basal unterstützt, konventionell und intensiviert). Während in 2010 sieben KVen explizite Verordnungsempfehlungen für den Einsatz von Blutzuckerteststreifen bei Therapie mit OAD aussprachen, überließen 10 KVen die Entscheidung dem Arzt, Blutzuckerteststreifen zu verordnen soweit notwendig und sinnvoll, und unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebots.

Um die aktuellen Empfehlungen von KVen zur Verordnung von Blutzuckerteststreifen im Dossier zu berücksichtigen, hat MSD im August/September 2012 eine entsprechende Aktualisierung dieser KV-Empfehlungen durchgeführt. Ziel der Aktualisierung war es, aktuelle Angaben zur empfohlenen Verordnung und Erstattung von Blutzuckerteststreifen auf KV-Ebene zu erhalten. Die Ergebnisse sind für alle 17 KVen in Tabelle 3-22 aufgeführt, soweit dies von Bedeutung für eine Monotherapie mit Sitagliptin war.

In Zusammenhang mit einer oralen anti-hyperglykämischen Therapie bewerten alle KVen die Verordnung von maximal 50 Blutzuckerteststreifen je Quartal als begründet. Gleichzeitig bekräftigen die KVen in ihren Empfehlungen die Gültigkeit der AM-RL von 2011 ohne weitere erläuternde Kommentare.

In Zusammenhang mit einer konventionellen Insulintherapie (CT) unterscheiden sich die KVen in ihren Empfehlungen zum Teil erheblich. Während von 7 KVen keine Angaben zur empfohlenen Anzahl der verordneten und erstatteten Blutzuckerteststreifen vorlagen, schwankten die Angaben für die weiteren 10 KVen zwischen 0 und 300 je Quartal.

Tabelle 3-22: Verordnung von Blutzuckermessstreifen zu Lasten der GKV: Wirtschaftliche und empfohlene Verordnungsmenge in den einzelnen KV Bezirken

KV Bezirk	Orale Antidiabetika (OAD)	Konventionelle Insulintherapie (CT)
Baden-Württemberg	50 ¹	100 – 200
Bayern	50 ²	200 – 250
Berlin	50 ²	150
Brandenburg	50 ²	0 – 100
Bremen	50	k.A.
Hamburg	50	k.A.
Hessen	50 ²	100
Mecklenburg-Vorpommern	50	k.A.
Niedersachsen	50 ²	k.A.
Nordrhein	50 ²	100 – 200
Rheinland-Pfalz	50	150
Saarland	50	100 – 200
Sachsen	50 ^{1,3}	k.A.
Sachsen-Anhalt	50 ^{1,3}	k.A.
Schleswig-Holstein	50 ¹	200 – 300
Thüringen	50 ^{1,3}	k.A.
Westfalen-Lippe	50 ²	100 - 200

Quellen:
MSD Anfrage bei kassenärztlichen Vereinigungen zur empfohlenen Verordnung von Blutzuckerteststreifen (2012). Einzelquellennachweis:
KV Baden-Württemberg: Ordnungsforum Schwerpunkt Diabetes (2005); KV Bayern: Orientierungsrahmen Blutzuckermessung. KVB Infos 1-2/ (2012); KV Berlin: Wann kann ich wie viele Blutzuckerteststreifen verordnen? KV Blatt (2/2012); KV Nordrhein: Arznei und Heilmittelvereinbarung (2012); KV Bremen: Regelung zur wirtschaftlichen Verordnung der Blutzuckerteststreifen und der dazugehörigen Blutzuckermessgeräte gemäß §7 Abs 6 der Vereinbarung; KV Hamburg: Erster Nachtrag zur Prüfvereinbarung über das Verfahren zur Prüfung der Wirtschaftlichkeit; KV Rheinland-Pfalz: Verordnung von Blutzuckerteststreifen (Oktober 2011); KV Saarland: Verordnungsfähigkeit von Blutzuckerteststreifen (April 2011); KV Schleswig Holstein: Blutglukose Teststreifen. Nordlicht aktuell (Sept 2005); KV Westfalen-Lippe: Verordnung von Harn- und Blutzuckerteststreifen (September 2011).

¹ Pro Quartal; ² pro Behandlungssituation; ³ Auskunft auf Anfrage MSD
k.A. keine Angaben verfügbar

Unter Berücksichtigung der Angaben der KVen von 2012 und der AM-RL von 2011 zur wirtschaftlichen Verordnung von Blutzuckerteststreifen bei Gabe von oralen Antidiabetika (OAD) ergeben sich Durchschnittswerte für die Verordnung und Erstattung von Blutzuckerteststreifen wie in Tabelle 3-23 dargestellt. Für OAD sind maximal 50 Blutzuckerteststreifen je Quartal durch die AM-RL festgelegt, der untere und obere Durchschnittswert sind identisch. Für die Verordnung von Blutzuckerteststreifen in Verbindung mit OAD gelten für alle KVen Einschränkungen. Grundsätzlich sind Blutzuckerteststreifen in Verbindung mit OAD nicht zu Lasten der GKV abrechenbar, mit Ausnahme von besonderen medizinischen Erfordernissen. In Modul 3 A wird davon ausgegangen, dass diese Erfordernisse durch das erhöhte Hypoglykämierisiko bei Verordnung von Sulfonylharnstoffen gegeben sind, jedoch nicht bei Verordnung von Sitagliptin. In Modul 3A wurden daher die erlaubten 50 Blutzuckerteststreifen bei der Berechnung der Kosten für die Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff berücksichtigt.

Für eine konventionelle Insulintherapie ergibt sich ein Durchschnittswert von 153 Blutzuckerteststreifen je Quartal mit einem oberen und unteren Durchschnittswert von 120 und 185 Blutzuckerteststreifen je Quartal. Die Angaben zum oberen und unteren Durchschnittswert in Tabelle 3-23 wurden bei der Berechnung der Kosten für zusätzliche GKV Leistungen (Tabelle 3-24) entsprechend berücksichtigt.

Tabelle 3-23: Verordnung von Blutzuckermessstreifen zu Lasten der GKV: Mittelwert, oberer und unterer Durchschnittswert der empfohlenen Verordnungen von Blutzuckermessstreifen je Quartal/Ereignis

	Orale Antidiabetika (OAD)	Konventionelle Insulintherapie (CT)
Unterer Durchschnittswert	50 BzTs/Q	120
Oberer Durchschnittswert	50 BzTs/Q	185
Mittelwert	50 BzTs/Q	153
Quellen: Tabelle 3-22; eigene Berechnungen BzTs/Q: Blutzuckerteststreifen pro Quartal; CT: konventionelle Insulintherapie		

Publizierte Angaben zur Verordnung von Blutzuckerteststreifen liefern vergleichbare Zahlen. Nauck et al. (2009) empfehlen den Einsatz von 1-2 Blutzuckerteststreifen pro Woche (13-26 je Quartal) bei Patienten mit Hypoglykämierisiko und 1-5 Blutzuckerteststreifen pro Woche (13-65 je Quartal) in besonderen Therapiesituationen. Für eine konventionelle Insulintherapie erachten Nauck et al. den Einsatz von 130-196 Blutzuckerteststreifen je Quartal für sinnvoll.

Sonstige, zusätzlich notwendige GKV Leistungen in Verbindung mit erforderlichen Blutzuckertests oder mit der Verabreichung von Insulin

Für die Messung des Blutzuckers mit Blutzuckerteststreifen ist die Verwendung von Lanzetten durch den Patient erforderlich. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die Patienten für jede Blutzuckermessung eine neue Lanzette verwenden. Daraus folgt, dass im Mittel in Verbindung mit oralen Antidiabetika je Quartal 50 Lanzetten je Quartal und mit einer konventionellen Insulintherapie zwischen 120 und 185 Lanzetten je Quartal erforderlich sind. Eine Mehrfachverwendung von Lanzetten ist laut Packungsbeilage nicht empfohlen, da dies mit einem Risiko von Verunreinigungen und Infektionen verbunden ist.

Für die Blutzuckerselbstmessung wird auch ein entsprechendes Blutzuckermessgerät benötigt, welches von der GKV erstattet wird. Ausgehend von einer durchschnittlichen Lebensdauer dieser Geräte von 5 Jahren, wurden die Anschaffungskosten gleichmäßig über einen Zeitraum von 5 Jahren abgeschrieben.

Bei einer Insulintherapie sind weiterhin noch die Kosten für die Verabreichung des Insulins in Form von Insulinpens und Pen-Nadeln zu berücksichtigen. Diese den Erfolg der Krankenbehandlung sichernde Kostenpositionen sind notwendige Hilfsmittel, die von der GKV erstattet werden. Entsprechend wurden diese bei der nachfolgenden Kostenbetrachtung berücksichtigt.

Tabelle 3-24: 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 ¹	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Sitagliptin	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	Messung des HbA1c	1 pro Quartal	4
		Versandpauschale	1 pro Quartal	4
		Labor Nierenfunktion (Kreatinin)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
Glimepirid	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	Blutzuckerteststreifen	50 pro Quartal	200
		Lanzetten	50 pro Quartal	200
		Messung des HbA1c	1 pro Quartal	4
		Labor: (AP, GOT, GPT, γ -GT)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Labor (Kreatinin)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Blutstatus	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Versandpauschale	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung 5 Jahre)	0,2
Glibenclamid	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	Blutzuckerteststreifen	50 pro Quartal	200
		Lanzetten	50 pro Quartal	200
		Messung des HbA1c	1 pro Quartal	4
		Labor: (AP, GOT, GPT, γ -GT)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Labor (Kreatinin)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Blutstatus	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Versandpauschale	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung 5 Jahre)	0,2
Konventionelle Insulintherapie (Kombinationsinsulin)	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	Blutzuckerteststreifen	120 – 185 pro Quartal	480 – 740
		Lanzetten	120 – 185 pro Quartal	480 – 740
		Messung des HbA1c	1 pro Quartal	4
		Labor: (AP, GOT, GPT, γ -GT)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Labor (Kreatinin)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Blutstatus	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Versandpauschale	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung 5 Jahre)	0,2
		Pens	1 (Abschreibung 2 Jahre)	0,5
		Nadeln	91,25 pro Quartal	365
Quellen:				
¹ Grundlage Niederschrift des Beratungsgespräch mit dem GBA vom 20. August 2012, Fachinformation Januvia [®] , Xelevia [®] (Stand November 2012)				
Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia [®] , Xelevia [®]), Glimepirid (Glimepirid AbZ [®]), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ [®]),				

Kombinationsinsulin (Insulin B. Braun Comb 30/70 100 I.E./ml), Stand November 2012; MSD eigene Recherchen und Berechnungen
--

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	EBM-Kodierung	Kosten pro Einheit in Euro
Labor: Kreatinin-Messung (nach Jaffé)	32066	0,25 €
Labor: Alkalische Phosphatase-Messung	32068	0,25 €
Labor: GOT-Messung	32069	0,25 €
Labor: GPT-Messung	32070	0,25 €
Labor: γ -GT Messung	32071	0,25 €
Labor: HbA1c-Messung	32094	4,00 €
Labor: Vollständiger Blutstatus	32122	1,10 €
Labor: Kostenpauschale für Versand	40100	2,60 €
Blutzuckerteststreifen	-	0,60 €
Lanzetten	-	0,15 €
Blutzucker-Messgerät	-	46,79 €
Pens	-	133,26 €
Pen-Nadeln/Kanülen	-	0,28 €
Quellen: Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Arzt für Innere Medizin, Q1 2013 (http://www.kbv.de//8170.html); Durchschnitt aller relevanten in der Lauer Taxe gelisteten Produkte mit AVP-Angabe (siehe Dokumentation Modul 5), Stand: Februar 2013		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-25 listet die Kosten pro Einheit für jede der berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auf (Tabelle 3-24). Die Bestimmung der Kosten für die genannten Laboruntersuchungen erfolgte auf der Basis des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM). Die Kosten für Blutzuckermessgerät, Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Insulinpens und Pen-Nadeln wurden als Durchschnitt aller relevanten und in der Lauer Taxe gelisteten Produkte mit AVP-Angabe berechnet. Um eine mögliche Verzerrung des Durchschnittspreises zu vermeiden, wurden extreme Ausreißer (hochpreisige Produkte)

ausgeschlossen. Die detaillierte Dokumentation zum genauen methodischen Vorgehen ist in Modul 5 zu finden (Ordner Zusatzkosten unter Volltexte für Abschnitt 3.3).

Geben Sie in Tabelle 3-26 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 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-11 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-13 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-26: 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 ¹	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ²	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Tausend Euro
<i>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit keiner bis leichter chronischer Niereninsuffizienz (GFR ≥ 50ml/min)</i>				
Sitagliptin	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	HbA1c-Messung, Laboruntersuchung, Versand	27,40 €	10.945,53 €
Glimepirid	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	HbA1c-Messung, Blutzuckermessung, Laboruntersuchung, Blutstatus, Versand	195,37 €	78.046,50 €
Glibenclamid	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	HbA1c-Messung, Blutzuckermessung, Laboruntersuchung, Blutstatus, Versand	195,37 €	78.046,50 €
<i>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit mäßiger chronischer Niereninsuffizienz (GFR ≥ 30 - <50ml/min)</i>				
Sitagliptin	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	HbA1c-Messung, Laboruntersuchung, Versand	27,40 €	2.680,30 €
Glimepirid	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	HbA1c-Messung, Blutzuckermessung, Laboruntersuchung, Blutstatus, Versand	195,37 €	19.111,69 €
Glibenclamid	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	HbA1c-Messung, Blutzuckermessung, Laboruntersuchung, Blutstatus, Versand	195,37 €	19.111,69 €
<i>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (GFR < 30ml/min)</i>				
Sitagliptin	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	HbA1c-Messung, Laboruntersuchung, Versand	27,40 €	1.000,02 €
Glimepirid	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	HbA1c-Messung, Blutzuckermessung, Laboruntersuchung, Blutstatus, Versand	195,37 €	7.130,57 €
Glibenclamid	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	HbA1c-Messung, Blutzuckermessung, Laboruntersuchung, Blutstatus, Versand	195,37 €	7.130,57 €
Konventionelle Insulintherapie	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	HbA1c-Messung, Blutzuckermessung, Laboruntersuchung, Blutstatus, Versand, Pens, Nadeln	574,51 € - 769,79 €	20.967,73 - 28.094,90
Quellen:				
¹ Grundlage Niederschrift des Beratungsgespräch mit dem GBA vom 20. August 2012, Fachinformation Januvia®, Xelevia® (Stand Februar 2013)				
Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®), Glimepirid (Glimepirid AbZ®), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ®), Kombinationsinsulin (Insulin B. Braun Comb 30/70 100 I.E./ml) Stand November 2012; eigene Recherchen/Berechnungen.				
Zielpopulation: GFR ≥50 ml/min: 399.472; GFR ≥30 - <50 ml/min: 97.821; GFR <30 ml/min: 36.497; gesamt: 533.791				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-11, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-13) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-27: 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
<i>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit keiner bis leichter chronischer Niereninsuffizienz (GFR ≥ 50ml/min)</i>			
Sitagliptin 100mg	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	Sitagliptin: 608,95 € Zusatzkosten: 27,40 € Summe: 636,35 €	Sitagliptin: 243.256,53 € Zusatzkosten: 10.945,53 € Summe: 254.202,07 €
Glimepirid 1-6mg	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	Glimepirid: 28,72 € - 151,45 € Zusatzkosten: 195,37 € Summe: 224,10 € - 346,82 €	Glimepirid: 11.474,22 € - 60.500,30 € Zusatzkosten: 78.046,50 € Summe: 89.520,72 € - 138.546,80 €
Glibenclamid 3,5-10,5mg	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	Glibenclamid: 25,08 € - 75,24 € Zusatzkosten: 195,37 € Summe: 220,46 € - 270,62 €	Glibenclamid: 10.019,39 € - 30.058,17 € Zusatzkosten: 78.046,50 € Summe: 88.065,89 € - 108.104,67 €
<i>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit mäßiger chronischer Niereninsuffizienz (GFR ≥ 30 - < 50ml/min)</i>			
Sitagliptin 50mg	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	Sitagliptin: 389,73 € Zusatzkosten: 27,40 € Summe: 417,13 €	Sitagliptin: 38.123,40 € Zusatzkosten: 2.680,30 € Summe: 40.803,70 €
Glimepirid 1-6mg	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	Glimepirid: 28,72 € - 151,45 € Zusatzkosten: 195,37 € Summe: 224,10 € - 346,82 €	Glimepirid: 2.809,76 € - 14.815,06 € Zusatzkosten: 19.111,69 € Summe: 21.921,45 € - 33.926,75 €
Glibenclamid 3,5-10,5mg	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	Glibenclamid: 25,08 € - 75,24 € Zusatzkosten: 195,37 € Summe: 220,46 € - 270,62 €	Glibenclamid: 2.453,51 € - 7.360,52 € Zusatzkosten: 19.111,69 € Summe: 21.565,20 € - 26.472,21 €
<i>Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (GFR < 30ml/min)</i>			
Sitagliptin 50mg	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	Sitagliptin: 280,12 € Zusatzkosten: 27,40 € Summe: 307,52 €	Sitagliptin: 10.223,42 € Zusatzkosten: 1.000,02 € Summe: 11.223,43 €
Glimepirid 1-6mg	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	Glimepirid: 28,72 € - 151,45 € Zusatzkosten: 195,37 € Summe: 224,10 € - 346,82 €	Glimepirid: 1.048,32 € - 5.527,49 € Zusatzkosten: 7.130,57 € Summe: 8.178,89 € - 12.658,06 €
Glibenclamid 3,5-10,5mg	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	Glibenclamid: 25,08 € - 75,24 € Zusatzkosten: 195,37 € Summe: 220,46 € - 270,62 €	Glibenclamid: 915,40 € - 2.746,21 € Zusatzkosten: 7.130,57 € Summe: 8.045,97 € - 9.876,78 €
Konventionelle Insulintherapie Insulin (basal/rapid); 0,5 I.E./kg	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	Insulin: 344,55 € Zusatzkosten: 574,51 € - 769,79 € Summe: 919,06 € - 1114,34 €	Insulin: 12.575,21 € Zusatzkosten: 20.967,73 € - 28.094,90 € Summe: 33.542,94 € - 40.670,11 €
Quellen:			
¹ Grundlage Niederschrift des Beratungsgespräch mit dem GBA vom 20. August 2012, Fachinformation Januvia®, Xelevia® (Stand Februar 2013) Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®), Glimepirid (Glimepirid AbZ®), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ®), Kombinationsinsulin (Insulin B. Braun Comb 30/70 100 I.E./ml), Stand November 2012; eigene Recherchen/Berechnungen. Bezugsgröße Körpergewicht pro Patient: 70kg Zielpopulation: GFR ≥50 ml/min: 399.472; GFR ≥30 - <50 ml/min: 97.821; GFR <30 ml/min: 36.497; gesamt: 533.791			
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Für Patienten mit einer GFR <30 ml/min werden in Tabelle 3-27 die Kosten für beide vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien Glimepirid und Glibenclamid und für die konventionelle Insulintherapie dargestellt. Für Sulfonylharnstoff ergeben sich für alle drei betrachteten Patientengruppen gleiche Kosten pro Patient und Jahr. Aufgrund von bestehenden Gegenanzeigen für Glimepirid und Glibenclamid zur Behandlung von Patienten mit einer GFR <30 ml/min sind beide Wirkstoffe keine von der Fachinformation unterstützte Therapieoption. Aus diesem Grund wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie als weitere zweckmäßige Vergleichstherapie dargestellt.

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 sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen und ihre Veränderung in den kommenden Jahren in Abschnitt 3.3.6 erfolgt getrennt für Januvia[®] und für Xelevia[®]. Die Aussagen zu den Versorgungsanteilen für Januvia[®] beruhen auf Angaben von MSD Merck Sharp & Dohme GmbH. Die Aussagen zu den Versorgungsanteilen für Xelevia[®] beruhen auf Angaben von Berlin Chemie AG.

Ausgehend von den vorangegangenen Ausarbeitungen zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des Typ 2 Diabetes mellitus (Abschnitt 3.2.3) wurde die Anzahl der relevanten GKV Patienten für das Jahr 2014 mit ca. 4,055 Millionen bestimmt. Dies entspricht einem Anstieg von ca. 63 Tsd. (+1,58%) gegenüber den 3,992 Millionen medikamentös behandelten Patienten, die für das Jahr 2011 bestimmt wurden.

Eine Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für jede einzelne der betrachteten Behandlungssituationen (Tabelle 3-6) ist in den Modulen 3A bis 3E gegeben. Keine Berücksichtigung findet in Tabelle 3-28 und in den Modulen 3A bis 3E die Entwicklung der Versorgungsanteile für die feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin (Janumet[®], Velmetia[®]), die getrennt dargestellt und diskutiert wird.

Tabelle 3-28: Erwartete Entwicklung der Versorgungsanteile für eine Monotherapie mit Sitagliptin für den Zeitraum 2014 bis 2016 (Angaben in Tausend Patienten)

Behandlungsmodus	2014	2015	2016
Januvia® ¹	42	46	49
Xelevia® ¹	34	38	42
Quelle: IMS Disease Analyzer (2012) und eigene Berechnungen			
¹ Definiert als Patienten die eine Behandlung mit Sitagliptin Monotherapie erhalten, mit Sulfonylharnstoff (Glimperid, Glibenclamid) als zweckmäßige Vergleichstherapie			

Für die in Modul 3A gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff diskutierte Monotherapie mit Sitagliptin ergibt sich für den Zeitraum 2014 bis 2016 ein erwarteter Anstieg des Januvia®-Versorgungsanteils von ca. 42 Tsd. auf ca. 49 Tsd (Tabelle 3-28). Für den gleichen Behandlungsmodus ergibt sich für Xelevia ein erwarteter Anstieg des Versorgungsanteils von ca. 34 Tsd. in 2014 auf ca. 42 Tsd. in 2016 (Tabelle 3-28).

Grundlegende Annahmen bei der Berechnung der Versorgungsanteile für Sitagliptin (Module 3A bis 3E)

Die zukünftige Entwicklung der Anzahl der Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus wurde mit einem Patienten basierten Forecast Modell bestimmt. Ausgehend von demographischen und epidemiologischen Daten zur Bevölkerungsentwicklung in Deutschland (Bevölkerung >20 Jahre) wurde zunächst die Anzahl der behandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus für die kommenden Jahre bestimmt. Folgende Parameter wurden bei der Modellierung der zukünftigen Patientenzahl berücksichtigt:

Angaben zur erwarteten Bevölkerungsentwicklung wurden der 12ten Bevölkerungsvorausberechnung entnommen (Statistisches Bundesamt 2009). Es wurde das mittlere Szenario der Bevölkerungsentwicklung berücksichtigt.

Die Bestimmung der Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus erfolgte auf Basis der Angaben des IMS Disease Analyzer und des IDF Diabetes Atlas, 5. Auflage für das Jahr 2011. Die Therapierate für das Jahr 2011 wurde mittels IMS Disease Analyzer Daten bestimmt.

Für die Altersgruppe >20 Jahre wurden im Modell Annahmen zur Patientenzahl mit IMS Verbrauchsdaten für die Jahre 2009 – 2011 validiert. Dazu wurden aus den Absätzen in Standardeinheiten (Quelle IMS Retail), dem täglichen Verbrauch pro Patient (Quelle IMS Disease Analyzer) und der durchschnittlichen Therapiedauer (Quelle IMS Disease Analyzer) die Anzahl Patienten ermittelt und mit dem Ergebnis der epidemiologischen Daten abgeglichen. Anschließend wurde die Patientenzahl pro Produkt berechnet und mittels exponentieller Glättung nach Holt abschließend die zukünftige Anzahl Patienten pro Produkt bestimmt.

In diesem Forecast Modell wurden als zukünftige Ereignisse ausschließlich die Einführung neuer Produkte berücksichtigt. Zur Einschätzung des Einflusses der Neueinführungen auf die Entwicklung der Patientenzahlen und Marktanteile wurden die zugänglichen klinischen Studien und Sekundärquellen wie der Report Metabolic Disorder Study: Typ 2 Diabetes (Decision Resources 2012) berücksichtigt. Mittels dieser Informationen wurden Annahmen über die maximalen Patientenanteile, der Patientenentwicklung und des Einflusses auf die bereits im Markt befindlichen Produkte getroffen und abschließend die Patienten pro Produkt/Produktklasse der Jahre 2014 bis 2016 bestimmt.

Grundlegende Annahmen bei der Berechnung der Versorgungsanteile für eine Monotherapie mit Sitagliptin

Die Patientenzahl für eine Monotherapie mit Sitagliptin wurde ausschließlich für Patienten mit einer Unverträglichkeit und Gegenanzeigen gegen Metformin bestimmt, unter Berücksichtigung der folgenden Parameter:

- Der demographische Wandel führt zu einer wachsenden Anzahl Patienten mit fortgeschrittenem Typ 2 Diabetes mellitus und begleitender Störung der Nierenfunktion.
- Gegenanzeigen und Kontraindikationen für Patienten mit Nierenschädigung führen zu abnehmenden Verordnungszahlen für Metformin, Glimepirid und Glibenclamid.
- Mögliche off label Verordnungen von Metformin, Glibenclamid und Glimepirid bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung werden abnehmen und durch zugelassene Medikamente ersetzt wie z.B. DPP-4 Inhibitoren.

Zusammenfassend gilt, dass die vermehrte Zulassung von DPP-4 Inhibitoren und die damit verbundenen Möglichkeit wirksame Medikamente ohne Schadenspotential on label verordnen zu können, wichtiger wird für die Behandlung zunehmend multimorbider Patienten.

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.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten für den Zeitraum 2014 – 2016 (Tabelle 3-29) berücksichtigt als Variablen lediglich die erwartete Veränderung der Prävalenz und Inzidenz des T2DM und des Versorgungsanteils für Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®]) wie von MSD und Berlin Chemie angenommen. Nicht berücksichtigt wurden die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, möglichen Änderungen der Preise und der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte in den kommenden Jahren.

Tabelle 3-29: Erwartete Entwicklung der Jahrestherapiekosten für eine Monotherapie mit Sitagliptin für den Zeitraum 2014 bis 2016 (in Tausend Euro)

Behandlungsmodus	2014	2015	2016
Januvia® ¹	25.576	28.012	29.839
Xelevia® ¹	20.704	23.140	25.576
Grundlage: erwartete Entwicklung der Versorgungsanteile wie in Tabelle 3-28 gezeigt und konstanten jährlichen Kosten für Januvia® Monotherapie von € 608,95 (Tabelle 3-27). Keine Berücksichtigung von Zusatzleistungen ¹ Definiert als Patienten die eine Behandlung mit Sitagliptin Monotherapie erhalten, mit Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie			

Grundlegende Annahmen bei der Abschätzung der Entwicklung der Jahrestherapiekosten für eine Monotherapie mit Sitagliptin (Modul 3A)

Tabelle 3-29 zur Entwicklung der Jahrestherapiekosten für eine Monotherapie mit Sitagliptin im Zeitraum 2014 bis 2016 berücksichtigt ausschließlich die Kosten für Sitagliptin. Zusätzliche Leistungen zu Lasten der GKV (Tabelle 3-24) wurden bei Abschätzung der zukünftigen Kostenentwicklung in Abschnitt 3.3.6 nicht berücksichtigt.

Für den Zeitraum von 2014 bis 2016 wurden unveränderte Jahrestherapiekosten von €608,95 für eine Behandlung mit Sitagliptin angesetzt, unabhängig von der gewählten Dosierung. Grundlage dieser Einschätzung ist die Annahme, dass die Ende 2013 auslaufenden Regelungen des Preismoratoriums nicht verlängert werden und nicht durch neue Rabattregelungen mit einer ähnlichen Wirkung ersetzt werden. Weiterhin wurde angenommen, dass der Herstellerabgaberabatt von 16% auch über das Jahr 2013 hinaus bestehen bleibt. Daraus folgt die Annahme, dass für Sitagliptin 25mg, 50mg und 100mg einheitliche Rabattregelungen Anwendung finden, was zu gleichen Kosten für die GKV führt bei unveränderten Herstellerabgabepreisen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Angaben zum Behandlungsmodus (Patientengruppe, Dosierung, Behandlungsdauer und Verordnungseinschränkungen und Gegenanzeigen) für die zu berücksichtigenden Medikamente Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®), Glimepirid, Glibenclamid und konventionelle

Insulintherapie wurden den jeweiligen Fachinformationen in ihrer aktuellen Form entnommen. Für die Bestimmung der DDD wurde die amtliche deutsche Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation berücksichtigt. Weiterhin wurden alle zusätzlich notwendigen GKV Leistungen unter Berücksichtigung der jeweils gültigen Fachinformation bestimmt.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden der Lauer Taxe (Stand September 2012) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Für die Bestimmung der Anzahl der erforderlichen Blutzuckerteststreifen wurden unterschiedliche Quellen berücksichtigt. Die empfohlene Anzahl von Blutzuckerteststreifen wurde individuell für jede einzelne kassenärztliche Vereinigung (KV) bestimmt. Quellen hierfür waren die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zur wirtschaftlichen Verordnung von Blutzuckerteststreifen von April 2011 und Empfehlungen der einzelnen KVen zur wirtschaftlichen Verordnung von Blutzuckerteststreifen in den Jahren 2010 und 2012. Angaben zur wirtschaftlichen Verordnung von Blutzuckerteststreifen für das Jahr 2010 wurden einem Report des gemeinnützigen beta Instituts entnommen. Aktuelle Angaben zur wirtschaftlichen Verordnung von Blutzuckerteststreifen in 2012 wurden in einer von MSD im September durchgeführten Befragung bei allen 17 kassenärztlichen Vereinigungen erhoben. Priorität wurde den Angaben in der oben zitierten AM-RL und der aktuellen MSD Befragung vom September 2012 gegeben. Ergänzend wurden publizierte Angaben zur tatsächlichen Verordnung von Blutzuckerteststreifen als ergänzende Information in der Analyse berücksichtigt.

Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV Leistungen wurden dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) für Innere Medizin entnommen. Weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV Leistungen, die sich nicht aus dem EBM ergeben, wurden dem Versandportal <http://www.versandapo.com> entnommen (Stand 1. Juni 2012). Hierbei wurden kostengünstige Anbieter berücksichtigt, jedoch nicht automatisch der billigste Anbieter wenn Zweifel an der Qualität der Produkte bzw. Marktdurchdringung angebracht war.

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

Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen in Abschnitt 3.3.6 berücksichtigten die in Abschnitt 3.2.3 ausführlich diskutierten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz des Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland und MSD eigenen Einschätzungen der Marktentwicklung in Deutschland im allgemeinen und der Entwicklung der Versorgungsanteile für Januvia[®] und Xelevia[®] im speziellen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. 2012. Decision Resources. Metabolic Disorder Study: Typ 2 Diabetes [Online]. www.DecisionResourcesGateway.com: A DECISION RESOURCES. [Accessed 06.12.2012].
2. ABZ-PHARMA 2007. Fachinformation Glimepirid AbZ. www.fachinfo.de.
3. ABZ-PHARMA 2010. Fachinformation Glibenclamid AbZ. www.fachinfo.de.
4. ABZ-PHARMA 2010. Fachinformation Metformin AbZ. www.fachinfo.de.
5. B. BRAUN 2007. Fachinformation Insulin B. Braun Comb 30/70 100 I.E./ml. www.fachinfo.de.
6. B. BRAUN 2008. Gebrauchsinformationen Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml. www.pharmnet-bund.de
7. BERLIN-CHEMIE 2012. Gebrauchsinformationen Berlinsulin H Normal 3 ml Pen, 100 IE/ml Injektionslösung in Patrone. www.pharmnet-bund.de
8. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Xelevia. www.fachinfo.de.
9. BETA INSTITUT FÜR ANGEWANDTES GESUNDHEITSMANAGEMENT 2010. Verordnung von Blutzuckerteststreifen. <http://www.betanet.de/download/verordnung-blutzuckerteststreifen.pdf> beta Institut für angewandtes Gesundheitsmanagement.
10. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT 2011. Bekanntmachung [1084 A] 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. In: BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (ed.) BAnz Nr. 90 (S. 2144) vom 16.06.2011. www.bundesanzeiger.de: Bundesministerium für Gesundheit,.
11. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT 2012. 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. In: BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (ed.) BAnz AT 03.05.2012 B4. www.bundesanzeiger.de: Bundesministerium für Gesundheit,.
12. BURGARDT, C. 2013b. Rechtsgutachten zu Kosten von Blutzuckerteststreifen [unveröffentlichter Bericht]. Sträter Rechtsanwälte.

13. FRICKE, U., GÜNTHER, J., ZAWINELL, A. & ZEIDAN, R. 2012. Anatomisch-therapeutischchemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. In: GBR, W. I. D. A. W. I. A.-B. (ed.). <http://www.wido.de>: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) im AOK-Bundesverband GbR.
14. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012 (22. Oktober 2012).
15. IMS 2012. Therapie der Type-2-Diabetes Patienten (IMS Disease Analyzer) [MSD data on file].
16. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). 2012. Diabetes Atlas 5th Edition – Diabetes estimates [Online]. http://www.idf.org/sites/default/files/IDFAtlas5E_Detailed_Estimates_0.xls: International Diabetes Federation (IDF),. [Accessed 06.12.2012].
17. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG. 2012. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 4. Quartal 2012. Arztgruppen-EBM: Arzt für Innere Medizin. [Online]. <http://www.kbv.de/8170.html> [Accessed 06.12.2012].
18. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG BADEN-WÜRTEMBERG. 2005. Verordnungsforum Schwerpunkt Diabetes [Online]. http://www.kvbw-admin.de/data/dateiverwaltung/Verordnungsforum_02.pdf: Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg,. [Accessed 06.12.2012].
19. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG BAYERNS. 2012. Orientierungsrahmen Blutzuckermessung [Online]. <http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Presse/Publikation/KVB-FORUM/FORUM-2012-01-02/INFOS/KVB-INFOS-1-2-2012-Verordnungen-Verordnung-aktuell-Orientierungsrahmen-Blutzuckermessung.pdf> Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. [Accessed 28.11.2012].
20. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG BERLIN. 2012. Wann kann ich wie viele Blutzuckerteststreifen verordnen? [Online]. http://www.kvberlin.de/40presse/50publikation/10bubu/2012/02/10arzneimittelverordnung/gen/seite_8.pdf Kassenärztliche Vereinigung (KV) Berlin. [Accessed 06.12.2012].
21. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG BRANDENBURG. 2012. Wirtschaftliche Verordnung von Blutzuckerteststreifen [Online]. <http://www.kvbb.de/fileadmin/kvbb/dam/Praxis/Verordnung/Blutzuckerteststreifen.pdf> Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg,. [Accessed 06.12.2012].
22. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG BREMEN. 2012. Schnellübersicht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und des GKV-Spitzenverbandes zur Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach der Arzneimittel-Richtlinie, § 92 Abs.1

- Satz 2 Nr. 6 SGB V (AM-RL) gültig ab 01.04.2009 [Stand 2012] [Online].
<http://www.kvhb.de/sites/default/files/verordnungsfahigkeit-arznei.pdf>: Kassenärztliche Vereinigung Bremen. [Accessed 06.12.2012].
23. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG HAMBURG (KVH). 2012. 1. Nachtrag zur Prüfungsvereinbarung über das Verfahren zur Prüfung der Wirtschaftlichkeit durch die gemeinsame Prüfungsstelle- und den Beschwerdeausschuss [Online].
http://www.heilmittel-regress.de/fileadmin/Heilmittel_Regress_Daten/KV_Hamburg/Pruefungsvereinbarung_1.nachtrag_2011-12-21_Hamburg.pdf: Kassenärztliche Vereinigung Hamburg (KVH). [Accessed 06.12.2012].
24. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG HESSEN 2012. Verordnungsfähigkeit von Blutzuckerteststreifen zur Selbstmessung. Kassenärztliche Vereinigung Hessen.
25. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG MECKLENBURG-VORPOMMERN. 2012. RE: Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht].
26. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG NIEDERSACHSEN 2011. KVN-Rezept-Info Nr. 21 - Neufassung Rezept-Info-Nr. 8 – Einsatz von Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2. Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen.
27. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG NORDRHEIN. 2012. Arznei- und Heilmittelvereinbarung 2012 [Online].
http://www.kvno.de/downloads/verordnungen/extra_arznei_heilmittelvereinbarung2012.pdf Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. [Accessed 06.12.2012].
28. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG RHEINLAND-PFALZ. 2010. Anlage 11 zum Vertrag zur Durchführung der strukturierten Behandlungsprogramme nach § 137f SGB V Diabetes mellitus Typ-2 auf der Grundlage des § 73a SGB V [Online]. <http://www.kv-rlp.de/info-center/info-center/dmp/diabetes-mellitus-typ-2.html?PHPSESSID=d8571d18586833b472a47f2eb6f480dc&cHash=ba88b0fd2a3103156cbf6527100ea591> Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz.
29. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG SAARLAND. 2011. Anleitung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise im Rahmen der Arznei- und Verbandmittelvereinbarung der KVS - April 2011 - [Online].
http://www.kvno.de/10praxis/40verordnungen/10arzneimittel/30am_rigr11/anla_e2011/index.html 2011: Kassenärztliche Vereinigung Saarland. [Accessed 06.12.2012].
30. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG SACHSEN. 2012. RE: Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht].

31. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG SACHSEN-ANHALT. 2012. RE: Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen-Anhalt zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht].
32. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG SCHLESWIG-HOLSTEIN. 2005. BLUTGLUKOSE-TESTSTREIFEN [Online]. http://www.aok-beratungsapotheker.de/05_tippundtricks/documents/auszug_nordlicht_9_05.pdf Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein. [Accessed 06.12.2012].
33. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG THÜRINGEN. 2012. RE: Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Thüringen zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht].
34. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG WESTFALEN-LIPPE 2011. Verordnung von Harn- und Blutzuckerteststreifen – 2011. In: ARZNEIMITTELVEREINBARUNG, A. (ed.). Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe.
35. LILLY DEUTSCHLAND GMBH. 2012. Gebrauchsinformationen Huminsulin® Normal 100, 100 IE/ml. www.pharmnet-bund.de
36. MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCHKE, A., GALLWITZ, B., HÄRING, H. U., JOOST, H. G., KELLERER, M., KLOOS, C., KUNT, T., NAUCK, M., SCHERNTHANER, G., SIEGEL, E. & THIENEL, F. 2009. Medikamentöse anti-hyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie und Stoffwechsel, 4, 32-64.
37. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Januvia. www.fachinfo.de.
38. NAUCK, M. A., EL-OUAGHLIDI, A. & VARDARLI, I. 2009. Self-monitoring of blood glucose in diabetes mellitus: arguments for an individualized approach. Dtsch Arztebl Int, 106, 587-94.
39. NOVO NORDISK. Fach- und Gebrauchsinformation Actrapid 40 I.E. <http://www.ema.europa.eu/>
40. SANOFI-AVENTIS. Gebrauchsinformation Insuman Rapid 100 I. E./ml <http://www.ema.europa.eu/>

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation der Behandler

Aus der Fachinformation für Sitagliptin ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer.

Notwendigkeit von Überwachungsmaßnahmen

Kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen sind nicht erforderlich, die behandelnden Personen oder Einrichtungen müssen nicht für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein.

Interaktionen mit Lebensmitteln

Interaktionen mit Lebensmitteln müssen nicht beachtet werden und werden in der Fachinformation nicht beschrieben. Da die gleichzeitige Aufnahme einer fettreichen Mahlzeit keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin hatte, kann Sitagliptin unabhängig von der Nahrungsaufnahme eingenommen werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosis von Sitagliptin beträgt 100mg einmal täglich. In Kombination mit Metformin und/oder einem PPAR γ -Agonisten, sollte die Dosis von Metformin und/oder des PPAR γ -Agonisten beibehalten und Sitagliptin gleichzeitig gegeben werden.

In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kann eine niedrigere Dosis des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] ≥ 50 ml/min) benötigen keine Dosisanpassung von Sitagliptin.

Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl ≥ 30 bis < 50 ml/min) beträgt die Dosis von Sitagliptin 50mg einmal täglich.

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

Leberfunktionsstörung

Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung benötigen keine Dosisanpassung. Sitagliptin wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht.

Ältere Patienten

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten ab 75 Jahren stehen begrenzte Sicherheitsdaten zur Verfügung und Vorsicht ist geboten.

Kinder und Jugendliche

Sitagliptin wird aufgrund fehlender Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit nicht für Patienten unter 18 Jahren empfohlen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die Wahrscheinlichkeit klinisch relevanter Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel ist gering.

Die gemeinsame Gabe mit Metformin oder Ciclosporin zeigte in klinischen Studien keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin. Sitagliptin hatte in klinischen Studien keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Simvastatin, Rosiglitazon, Warfarin oder oralen Kontrazeptiva.

Aufgrund der geringen Wirkung auf die Plasmakonzentration von Digoxin sollten Risiko-Patienten für eine Digoxin-Toxizität jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Bei schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz wird vermutet, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin verändern.

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

Für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen als zuvor beschrieben.

3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

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

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

3.4.3 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.

Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten sind in Tabelle 3-30 beschrieben

Tabelle 3-30: Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen)
Identifizierte Risiken		
Überempfindlichkeit einschließl. anaphylaktischer Reaktionen, Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, kutane Vaskulitis, exfoliative Hauterkrankungen und Stevens-Johnson Syndrom	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Überempfindlichkeiten sind in der zum Zeitpunkt der Genehmigung des Risk Management Plans gültigen SmPC ausreichend beschrieben.
Hypoglykämie mit Sulfonylharnstoff als Begleitmedikation	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Hypoglykämien sind in der zum Zeitpunkt der Genehmigung des Risk Management Plans gültigen SmPC ausreichend beschrieben.
Hypoglykämie mit Insulin als Begleitmedikation	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Hypoglykämien sind in der zum Zeitpunkt der Genehmigung des Risk Management Plans gültigen SmPC ausreichend beschrieben.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Osteoarthritis, Schmerzen in den Extremitäten und verwandte Begriffe (z.B. Arthralgie, Myalgie, Myopathie)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen sind in der zum Zeitpunkt der Genehmigung des Risk Management Plans gültigen SmPC ausreichend beschrieben.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, abdominale Schmerzen, Blähungen, abdominale Schmerzen im Oberbauch und verwandte Begriffe (Dyspepsie, Gastritis)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sind in der zum Zeitpunkt der Genehmigung des Risk Management Plans gültigen SmPC ausreichend beschrieben
Potentielle Risiken		
Infektionen: Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und verwandte Begriffe (Bronchitis, akute Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis und Rhinitis)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Infektionen der oberen Atemwege sind in der zum Zeitpunkt der Genehmigung des Risk Management Plans gültigen SmPC ausreichend beschrieben
Neurotoxizität: Tremor, Ataxie und Störungen des Gleichgewichts	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	
Suizidale Gedanken, Suizid und Depression		
Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	
Wechselwirkungen mit Medikamenten in Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	
Pankreatitis	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Überwachung von Pankreatitis-Fällen in Studie P082 (laufend)	Pankreatitis ist in der zum Zeitpunkt der Genehmigung des Risk Management Plans gültigen SmPC ausreichend beschrieben
Nierenfunktionsstörung einschließl. akutes Nierenversagen (gelegentlich mit Dialyse)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Nierenfunktionsstörung einschließl. akutes Nierenversagen (gelegentlich mit Dialyse) ist in der zum Zeitpunkt der Genehmigung des Risk Management Plans gültigen SmPC ausreichend beschrieben
Fehlende Informationen		

Patienten < 18 Jahre	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und klinische Studien mit Kindern und Jugendlichen geplant – P083, P170, P289	Die Anwendung bei Patienten < 18 Jahre ist in der zum Zeitpunkt der Genehmigung des Risk Management Plans gültigen SmPC ausreichend beschrieben
Exposition während Schwangerschaft und Stillzeit	Gesteigerte Pharmakovigilanz	Exposition während Schwangerschaft und Stillzeit ist in der zum Zeitpunkt der Genehmigung des Risk Management Plans gültigen SmPC ausreichend beschrieben
Nebenwirkungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei Patienten unter Sitagliptin oder unter einer Kombination von Sitagliptin mit einem PPAR γ Agonisten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Überwachung von kardiovaskulären Ereignissen in P082 (laufend)	
Theoretisch kanzerogenes Potenzial	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Überwachung von malignen Erkrankungen in P082 (laufend)	
Quelle: Sitagliptin Phosphate Tablet Risk Management Plan Version Number 4.0		

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

Es gibt keine abweichenden Anforderungen für Patienten für die ein Zusatznutzen beansprucht wird.

3.4.4 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.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.4 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben für den Abschnitt 1.8 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation von Sitagliptin entnommen. Weiterhin wurde der Risk Management Plan der Zulassungsunterlagen als Informationsquelle verwendet.

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Xelevia. www.fachinfo.de.
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2012. European Public Assessment Report: Summary of Product Characteristics [Online]. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf: European Medicines Agency. [Accessed 28.11.2012].
3. MSD SHARP&DOHME 2011. Risk Management Plan (RMP), Version 4.0.
4. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Januvia. www.fachinfo.de.