

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

Linagliptin (Trajenta[®])

Boehringer Ingelheim International GmbH

Modul 3 A

*Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur
Verbesserung der Blutzuckerkontrolle*

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
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	17
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	28
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	47
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	54
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	56
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	63
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	63
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	83
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	87
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	91
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	92
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	94
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	94
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	98
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	99
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	104
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	105
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	105

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation gemäß Zulassung	34
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	49
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	72
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	79
Tabelle 3-9: 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).....	80
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	84

Tabelle 3-A: Anteil der renalen Elimination von DPP-4-Inhibitoren	27
Tabelle 3-B: Einsetzbarkeit der verschiedenen DPP-4-Inhibitoren bei Leberfunktionsstörung	28
Tabelle 3-C: Altersabhängige Prävalenz des Diabetes mellitus.....	31
Tabelle 3-D: Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland	31
Tabelle 3-E: Inzidenzrate des Diabetes mellitus	33
Tabelle 3-F: Diabetes mellitus Typ 2 Therapieformen der GKV-Patienten	36
Tabelle 3-G: Häufigkeit von Monotherapie mit verschiedenen oralen Antidiabetika	38
Tabelle 3-H: Häufigkeit von Zweifachtherapie mit verschiedenen oralen Antidiabetika	40
Tabelle 3-I: Häufigkeit von Dreifachtherapie mit verschiedenen oralen Antidiabetika	43
Tabelle 3-J: Durchschnittliches Gewicht der Altersgruppe 50-75+ nach der Mikrozensus- Erhebung von 2009	70
Tabelle 3- K: Geschätzte Entwicklung der Versorgungsanteile von Linagliptin bis 2018.....	88
Tabelle 3-L: Jahrestherapiekosten für Linagliptin im Jahr 2018	91
Tabelle 3-M: Risk Management Plan.....	100

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der möglichen Patientengruppen.....	38
Abbildung 3-2: Verteilung der Patienten auf die OAD Monotherapieregime	40
Abbildung 3-3: Verteilung der Patienten auf die OAD Zweifachtherapieregime	42
Abbildung 3-4: Verteilung der Patienten auf die OAD Dreifachtherapieregime.....	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
AAP	Apothekenabgabepreis
ACCORD	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes</i>
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
ADVANCE	<i>Action in Diabetes and Vascular Disease</i>
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AUC	<i>Area under the curve</i> (Fläche unter der Kurve)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CKD	<i>Chronic kidney disease</i> (chronische Nierenerkrankung)
C _{max}	Maximale Konzentration
CYP	Cytochrom P450
DDD	<i>Defined Daily Dose</i> (definierte tägliche Dosis)
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DETECT	<i>Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment</i>
DiaRegis	<i>Diabetes Registry</i>
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	<i>Disease Management Program</i>
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EASD	<i>European Association for the Study of Diabetes</i> (Europäische Vereinigung zur Erforschung von Diabetes)
eGFR	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i> (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittelagentur)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i> (Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht)
EU	Europäische Union
FDA	<i>Food and Drug Association</i> (US- Behörde für Lebensmittel- und Arzneimittelsicherheit)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GEMACS	<i>German metabolic and cardiovascular risk project</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	<i>Glukagon-like-peptide-1</i>
HbA1c	Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
IDF	<i>International Diabetes Federation</i> (Internationale Vereinigung zur Erforschung und Behandlung von Diabetes)
INSTIGATE	<i>Insulin Titration – Gaining an Understanding of the Burden of Type 2 Diabetes in Europe</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	<i>International Unit</i> (internationale Einheit)
KI	Kontraindikation
KrCl	Kreatinin-Clearance
OAD	Orale Antidiabetika
OCT	<i>Organic Cationic Transporter</i>
PKV	Private Krankenversicherung
PPAR	Peroxisomen Proliferator-aktivierter Rezeptor
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
RMP	<i>Risk Management Plan</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SH	Sulfonylharnstoff
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
UV	Unverträglichkeit

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.

Zusammenfassung 3.1

Nach Ansicht von Boehringer Ingelheim sollte gemäß den Standards der evidenzbasierten Medizin und nationalen und internationalen Leitlinien Sitagliptin die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen. Dennoch wird in diesem Dossier der Empfehlung des G-BA hinsichtlich der Vergleichstherapie gefolgt. In der Mono- und der Zweifachtherapie wurde Glimepirid als Vertreter der Sulfonylharnstoffe und in der Dreifachtherapie wurden Metformin und Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie betrachtet.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in der Monotherapie und der Zweifachtherapie wurden gemäß des Beschlusses des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin vom 29. März 2012 Sulfonylharnstoffe (hier die Vertreter: Glimepirid und Glibenclamid) gewählt. In der Dreifachtherapie wurden gemäß G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Linagliptin vom 29.03.2012 Metformin und Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt [1].

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“ fand statt.

Datum des Beratungsgesprächs: 22.06.2011

Vorgangsnummer: 2011-B-013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat als Ergebnis dieser Beratung folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt [2]:

- **Monotherapie (Linagliptin)**
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
- **Zweifachkombination (Linagliptin + Metformin)**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

- **Dreifachkombination (Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff)**

Metformin + Humaninsulin

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.

Die Vorgabe der Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV; § 6 Abs. 1 Satz 1 und 2) [3] und Verfahrensordnung des G-BA (§6 Abs. 2) [4] zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie lautet: Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Der Zweck der frühen Nutzenbewertung ist eine methodisch-wissenschaftlich korrekte Bewertung des Zusatznutzens gegenüber einer Vergleichstherapie. Als Standards der evidenzbasierten Medizin sind die nationalen und internationalen Leitlinien (z.B. AkdÄ, DDG, EASD und ADA) [5-7] sowie die Therapiehinweise des G-BA zu Sitagliptin [8] und Vildagliptin [9] und der sich aktuell im Anhörungsverfahren befindliche Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. Dipeptidyl-Peptidase-(DPP)-4-Inhibitoren vom 07.12.2010 [10] maßgeblich, die nach eigener Aussage des Gemeinsamen Bundesausschusses die evidenzbasierte Medizin widerspiegeln.

Nach Ansicht von Boehringer Ingelheim ergibt sich hieraus Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie (sowohl in der Mono- als auch in den Kombinationstherapien), da DPP-4-Inhibitoren in den zuvor genannten Dokumenten als Therapieoption angesehen werden, die einen Stellenwert bei Patienten haben, die nicht (mehr ausreichend) mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoffen behandelt werden können bzw. bei denen eine Insulintherapie nicht geeignet oder noch nicht indiziert ist.

Die Therapiehinweise des G-BA stellen bereits eine über die Zulassung hinausgehende Einschränkung der Indikation dar.

Mit den Therapiehinweisen des G-BA zu Gliptinen liegt eine Bewertung gegenüber dem bisherigen Therapiestandard bereits vor. Der Stellenwert der DPP-4 Inhibitoren ist seitens des G-BA (am Beispiel Sitagliptin und Vildagliptin) bereits definiert [8-10].

Folgerichtig sollte ein Vergleich nachfolgender Substanzen (hier: Linagliptin) gegen Vertreter der gleichen, bereits bewerteten, Wirkstoffgruppe (hier: Gliptine, z.B. Sitagliptin) dann erfolgen, wenn sie den gleichen Stellenwert in der Therapiekaskade einnehmen wollen. Ein erneuter Vergleich gegen den älteren Therapiestandard wäre nur sachgerecht, wenn auch dessen Stellenwert in der Therapiekaskade von der neuen Substanz eingenommen werden soll.

Gemäß der Festlegung durch den G-BA wurden als zweckmäßige Vergleichstherapien für Linagliptin in der Mono- und Zweifachtherapie Sulfonylharnstoffe (hier die Vertreter: Glimperid und Glibenclamid) betrachtet, in der Dreifachtherapie Metformin und Humaninsulin [1]. Unter Anbetracht der Position der Gliptine (siehe aktueller Entwurf zum Therapiehinweis [10] innerhalb der Therapiekaskade ist die Empfehlung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sicht von Boehringer Ingelheim zwar nicht adäquat, wird aber dennoch befolgt.

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 des Beratungsgesprächs wurde vom G-BA zur Verfügung gestellt [2].

Die Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz I SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM NutzenV) wurde direkt auf der Internetseite des Bundesministerium der Justiz aufgerufen [3].

Die Verfahrensordnung des G-BA wurde ebenfalls direkt über die Internetseite des G-BA beschafft [4].

Dem IQWiG-Vorbericht zur systematischen Leitlinienrecherche und -bewertung zu Diabetes mellitus wurden verschiedene Leitlinien entnommen [5-7].

Die im vorliegenden Kapitel aufgeführten Therapiehinweise wurden über die Internetseite des G-BA beschafft [8-10].

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] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 SGB V – Linagliptin; 29. März. 2012. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1472/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin.pdf. (abgerufen am: 19.07.2012).
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-013, Linagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. 2011.
- [3] Bundesministerium der Justiz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). 2010. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf> (abgerufen am: 19.07.2012).
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand 19.01.2012). 2008. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO_2012-01-19.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
- [5] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. 2009. Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf> (abgerufen am: 19.07.2012).
- [6] Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie. 2009;4:32-64.
- [7] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2009;52(1):17-30.
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin vom 10. April 2008. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_BAnz.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin vom 18. Dezember. 2008. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
- [10] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren vom 7. Dezember 2010. 2010. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1509/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine_TrG.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen 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.

Zusammenfassung 3.2.1

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronische Stoffwechselerkrankung mit dem Leitsymptom Hyperglykämie. Dabei tritt eine Insulinresistenz in den meisten Fällen gemeinsam mit einer abdominellen Adipositas, arteriellen Hypertonie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Makrovaskuläre Komplikationen betreffen Herz, Gehirn und periphere Arterien; mikrovaskuläre Komplikationen betreffen Retina und Nieren.

Zur Therapie des Diabetes mellitus empfiehlt die Behandlungsleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) einen Stufenplan, der sich nach der Art und dem Stadium der Erkrankung und ihrer Komplikationen sowie nach individuellen Patientenbedürfnissen richtet.

Die maximale GKV-relevante Population wird in der Mono- und Dreifachtherapie gemäß der Therapiehinweise betrachtet. In der Zweifachtherapie stimmt die GKV-relevante Zielpopulation mit der sich aus der Zulassung ergebenden Population überein.

Erkrankung

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronische Stoffwechselerkrankung mit dem Leitsymptom Hyperglykämie. Die Entstehung der Erkrankung ist multifaktoriell. Neben der genetischen Prädisposition spielt die Insulinresistenz eine wichtige Rolle. Die Insulinresistenz tritt in den meisten Fällen mit einer abdominellen Adipositas, arteriellen Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gemeinsam auf, was als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet wird [1].

In der Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 spielen ebenfalls die Störungen der Beta-Zellfunktion und Reduktion der Beta-Zellmasse mit Insulin- und Glukagon-Sekretionsstörungen eine entscheidende Rolle. Während die Insulinresistenz über die Zeit meist relativ stabil bleibt, scheinen die Störungen der Beta-Zellfunktion nach

Krankheitsmanifestation weiter fortzuschreiten und für die Progression des Diabetes mellitus im Wesentlichen verantwortlich zu sein [1].

Die Mehrzahl der Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus Typ 2 beruht auf Angiopathien. Klinische Ausprägung und Schwere der Gefäßveränderungen hängen von ihrer Lokalisation sowie der Größe der beteiligten Gefäßareale ab [2]. Makrovaskuläre Folgeerkrankungen betreffen Herz, Gehirn sowie die peripheren Arterien, zu den häufigsten makrovaskulären Komplikationen eines Diabetes mellitus zählen der Myokardinfarkt, der Schlaganfall sowie das diabetische Fußsyndrom [2, 3].

Die Gruppe der Typ 2-Diabetiker ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung mit einem zwei- bis vierfach erhöhten Risiko für eine koronare Herzerkrankung und einem drei- bis siebenfach erhöhten Risiko für ein tödliches kardiales Ereignis belastet. Circa 80% aller Todesfälle bei Typ 2-Diabetikern sind kardiovaskulär bedingt [4].

Mikrovaskuläre Folgeerkrankungen betreffen Retina und Niere und können zu Sehinderung bis hin zur Erblindung sowie zur Niereninsuffizienz führen [2]. Desweiteren kommt es im Verlauf der Erkrankung häufig auch zu peripherer und autonomer Neuropathie [5].

Bei der diabetischen Nephropathie handelt es sich um eine progressive, irreversible Erkrankung. Das Krankheitsbild ist charakterisiert durch erhöhte Blutdruckwerte, Mikroalbuminurie, Proteinurie sowie eine kontinuierliche Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) [2].

Die Nationale Versorgungsleitlinie zu Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter gibt Auskunft über die Epidemiologie der mit Diabetes mellitus assoziierten Nierenerkrankung [6]. Diabetes mellitus stellt die häufigste Ursache einer Niereninsuffizienz in industrialisierten Ländern dar. Außerdem ist Niereninsuffizienz eine der häufigsten mikrovaskulären Komplikationen des Diabetes mellitus, da sie sich bei 20-40% aller Diabetiker (definiert ab Mikroalbuminurie) im Krankheitsverlauf entwickelt. Ohne entsprechende Behandlung führt die Nierenerkrankung im fortgeschrittenen Stadium zum Tod und ist damit auch eine der gefährlichsten Komplikationen [6].

Die Nationale Versorgungsleitlinie verweist zudem auf die Daten des Nierenbehandlungsregisters QuaSi-NIERE, die zeigen, dass bei 23% der prävalenten Fälle und bei 34% der jährlich hinzukommenden Fälle terminaler Niereninsuffizienz Diabetes mellitus als Grunderkrankung vorliegt. In der Altersgruppe der 60- bis 79-Jährigen mit renaler Insuffizienz liegt der Anteil der Diabetiker bei ca. 40% [6, 7].

In einer repräsentativen Erhebung zur Prävalenz der Nierenschädigung bei Typ 2-Diabetikern, die in den deutschen Hausarztpraxen betreut werden, zeigten sich bei Patienten, bei denen eine Einschränkung der Nierenfunktion festgestellt wurde, folgende Ergebnisse: 16,1% der Patienten wiesen geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGRF)-Werte auf, die einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) Stadium 1 entsprechen. Die eGRF-Werte von 54,7%

der Patienten entsprachen CKD Stadium 2, die von 27,7% der Patienten CKD Stadium 3 und die von 1,4% der Patienten CKD Stadium 4 [8].

Bei der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus Typ 2 liegen bei ca. 20-30% der Patienten bereits diabetische Folgeerkrankungen vor [1].

Wegen des progredienten Charakters der Erkrankung empfiehlt die Behandlungsleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) einen Stufenplan, der sich nach der Art und dem Stadium der Erkrankung und ihrer Folgekomplikationen sowie nach individuellen Patientenbedürfnissen richtet [9].

Der therapiesteuernde Parameter der Diabetesbehandlung ist der HbA1c-Wert [9]. Wenn zur Stoffwechseleinstellung von neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 bei Patienten nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Ernährungs- oder Bewegungstherapien in Verbindung mit dem oralen Antidiabetikum (OAD) Metformin (oder einer alternativen zugelassenen Substanz) nicht mehr ausreichen, wird eine Kombinationstherapie empfohlen. Hierfür stehen nicht- β -zytotrop wirkende OAD (Metformin, Alpha-Glucosidase-Hemmer, PPAR [Peroxisomen Proliferator-aktivierter Rezeptor]- γ -Liganden (Glitazone), β -zytotrop wirkende OAD (Sulfonylharnstoffe, Glinide), GLP (glukagon-like-peptide)-1-Agonisten oder DipeptidylPeptidase-4-Inhibitoren zur Verfügung. Bei einem HbA1c-Wert $\geq 6,5\%$ und $< 7,5\%$ wird üblicherweise eine Zweifachkombination aus Metformin und einem weiteren OAD oder GLP-1-Agonisten und in besonderen Situationen eine Dreifachkombination eingesetzt. Bei HbA1c-Werten $\geq 7,5\%$ oder wenn unter einer OAD-Kombinationstherapie oder Kombination mit einem GLP-1-Agonisten das HbA1c-Therapieziel ($< 6,5\%$) nicht erreicht werden kann, wird eine OAD/Insulin-Kombinationstherapie empfohlen. Wird das Therapieziel längerfristig nicht erreicht, erfolgt die Intensivierung der Insulintherapie (intensivierte konventionelle Insulintherapie, konventionelle Insulintherapie, kontinuierliche subkutane Insulininfusion/Insulinpumpentherapie) [9].

Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich zunächst aus der Fachinformation von Trajenta® [10]: Trajenta® ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

als Monotherapie:

- bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.

als Kombinationstherapie:

- in Kombination mit Metformin (Zweifachtherapie), wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin (Dreifachtherapie), wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Diese Definition der Zielpopulation – gemäß der Zulassung – ist im Falle von Linagliptin nicht deckungsgleich mit der im realen Versorgungsalltag zu erwartenden Zielpopulation, da sie von den geltenden Leitlinien und den Therapiehinweisen des G-BA zu Gliptinen abweicht [11-13].

Im Folgenden wird die Situation für die verschiedenen Therapieformen kurz aufgezeigt.

Mono- und Dreifachtherapie

Entsprechend der Darstellung in Abschnitt 3.1.2 folgt Boehringer Ingelheim dem Beschluss des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie [14]. Da jedoch aus methodologischen Gründen Vergleiche von Linagliptin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Mono- und Dreifachtherapie (siehe Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3) nicht möglich sind, sieht Boehringer Ingelheim die Position von Linagliptin in der Therapiekaskade in diesen beiden Therapieformen analog zu den Therapiehinweisen des G-BA [12, 13]. Deshalb führt die Darstellung der Zielpopulation gemäß Zulassung zu einer unangemessen Überschätzung der Patientenzahl. Um ein realistisches Bild der maximalen Anzahl von GKV-Patienten zu erhalten, die in der Mono- und Dreifachtherapie mit Linagliptin behandelt werden könnten, werden zur Berechnung dieser Anzahl die Therapiehinweise des G-BA berücksichtigt.

Infolgedessen wird in der Mono- und in der Dreifachtherapie zusätzlich zur Zielpopulation gemäß Zulassung die maximale GKV-relevante Population gemäß der Therapiehinweise (Details siehe Abschnitt 3.2.3) betrachtet.

Zweifachtherapie

Wie in Abschnitt 4.3.1.3 in Modul 4 dargestellt, ist ein Vergleich in der Zweifachtherapie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe möglich. Dieser Vergleich resultiert insgesamt in einem beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Modul 4 Abschnitt 4.4.2). Da gemäß den Ausführungen in 3.1.2 ein Vergleich gegen den bisherigen Standard nur sachgerecht ist, wenn auch dessen Stellenwert in der Therapiekaskade von der neuen Substanz eingenommen werden soll, ist die Situation gegeben, dass die Therapie mit Metformin + Linagliptin die Therapie mit Metformin + Sulfonylharnstoffe in der Therapiekaskade ersetzen könnte. Daher sollte für die Zweifachtherapie eine Anpassung der Therapiehinweise in Erwägung gezogen werden.

In diesem besonderen Fall ist die Zielpopulation durch die Anzahl der Patienten, die Linagliptin + Metformin gemäß Zulassung erhalten, adäquat abgebildet.

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.

Zusammenfassung 3.2.2

Therapieziel bei der Behandlung des Diabetes mellitus ist eine möglichst hohe Qualität der blutzuckersenkenden Therapie bei gleichzeitiger Verringerung der Häufigkeit und des Ausmaßes unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Hierbei ist der besonderen Situation des Patienten hinsichtlich Kontraindikationen, Unverträglichkeiten und Begleiterkrankungen Rechnung zu tragen.

In der Deklaration von St. Vincent (1989) und in den nationalen DMP-Programme wird gefordert, dass 1. der Vermeidung von Symptomen der Erkrankung, 2. der Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie sowie schwerer Stoffwechsellentgleisungen und 3. der Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstiger Morbidität und Mortalität eine zentrale Bedeutung zukommt.

Die Ergebnisse der ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) -Studie haben gezeigt, dass der Vermeidung von Hypoglykämien bei der Therapieentscheidung höchste Priorität einzuräumen ist. Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, stellen nicht nur eine schwere, unter Umständen lebensbedrohliche akute Komplikation dar, sondern tragen auch zum langfristig erhöhten kardiovaskulären Risiko der Typ 2 Diabetiker bei.

Ein weiteres bedeutendes Therapieziel stellt die Vermeidung einer Gewichtszunahme dar, da eine abdominelle Adipositas die periphere Insulinresistenz verschlechtert und das metabolische Syndrom aggraviert. Alle derzeit verfügbaren Therapeutika sind aufgrund ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften immer nur für ein definiertes Patientenkollektiv geeignet. Im klinischen Versorgungsalltag können immer noch Patienten aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder Vorerkrankungen nicht adäquat gemäß den oben stehenden Zielen therapiert werden. Linagliptin leistet einen Beitrag zum Schließen solcher Therapielücken.

Vertreter von Gesundheitsministerien und Patientenorganisationen aus allen europäischen Ländern berieten mit Diabetes-Experten unter der Schirmherrschaft der Regionalbüros der Weltgesundheitsorganisation und der Internationalen Diabetesvereinigung vom 10. bis 12. Oktober 1989 in St. Vincent (Italien) über Herausforderungen und Anforderungen an eine zukünftige Diabetestherapie. Sie verabschiedeten folgende Empfehlungen und hielten es für dringlich, diese in allen Ländern Europas zwecks Umsetzung vorzulegen:

- „Anhaltende Verbesserung der gesundheitlichen Situation und ein normales Leben hinsichtlich Lebensqualität und Lebensdauer“,
- „Prävention und Therapie des Diabetes und seiner Komplikationen durch Einsatz vorhandener Möglichkeiten und Intensivierung der Forschungsarbeit.“ [15]

Das wesentliche Therapieziel bei der Behandlung des Diabetes mellitus ist eine möglichst hohe Qualität der blutzuckersenkenden Therapie zu erreichen. Dies bedeutet eine ausreichende Senkung des HbA1c-Werts zur Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen sowie die Verringerung der Häufigkeit, des Ausmaßes und der Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Das schließt auch die Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme ein [9]. Diese Ziele werden auch im Rahmen der nationalen *Disease Management* Programme (DMP) zu Diabetes mellitus Typ 2 verfolgt [16]:

- Vermeidung von Symptomen der Erkrankung,
- Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie sowie schwerer Stoffwechsellentgleisungen,
- Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige Morbidität und Mortalität.

Die Wirksamkeit der verfügbaren Antidiabetika ist im Rahmen der Zulassungen nachgewiesen. Allerdings liegen nur limitierte (UKPDS = *United Kingdom Prospective Diabetes Study*) bis keine Endpunktstudien hinsichtlich des Potentials der Reduktion makrovaskulärer Komplikationen zu den verfügbaren Antidiabetika vor [9, 17]. Das therapeutische Spektrum zur Behandlung mit OAD wurde durch den Ausschluss der Glitazone und Glinide aus der Verordnung (vor allem in der Drittlinientherapie) reduziert [18, 19]. Die Substanzen Metformin und Sulfonylharnstoffe sind aufgrund von Kontraindikationen und Unverträglichkeiten nicht für alle Patienten geeignet oder sind zur erforderlichen Blutzuckersenkung nicht mehr ausreichend. Die amerikanische Zulassungsbehörde FDA fordert mit der Zulassung neuer Antidiabetika Daten zur kardiovaskulären Sicherheit [20-22]. Diese Anforderung wurde für Linagliptin erfüllt [10], jedoch nicht von Sulfonylharnstoffen zu denen im Gegensatz sogar Hinweise für eine erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorliegen [17, 23, 24].

Gerade die Vermeidung von Hypoglykämien stellt eine Herausforderung in der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar.

In einer Analyse der Daten des deutschen Diabetesregisters DiaRegis wurden bei 10,8% der Teilnehmer Hypoglykämie-Episoden retrospektiv dokumentiert, wobei in 8,3% der Fälle Fremdhilfe aufgrund von schweren Hypoglykämien erforderlich war. 2,9% der Teilnehmer mussten aufgrund schwerer Hypoglykämien hospitalisiert werden. In diese Analyse wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen, die mit einem oder zwei oralen Antidiabetika behandelt wurden und bei denen der behandelnde Arzt eine Therapieänderung für nötig hielt. Unter den betrachteten Therapien stellt die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen einen bedeutsamen Risikofaktor für die Entwicklung von

Hypoglykämien dar (*Odds ratio* 2,58; 95%-KI 2,03-3,29). Patienten mit Hypoglykämien waren älter und hatten eine längere Diabetesdauer [25].

Neben den oben genannten Faktoren stellt die Niereninsuffizienz ein Risikofaktor für die Entstehung von Hypoglykämien dar [26]. Unter Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden und an Hypoglykämien litten, wiesen 20% bis 62% eine Niereninsuffizienz auf [27, 28].

Hypoglykämien sind nicht nur eine akute Komplikation des Diabetes. Sie tragen maßgeblich auch zum langfristig erhöhten kardiovaskulären Risiko der Typ 2 Diabetiker bei [29].

In der ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease*)-Studie, in der 11.140 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 im Durchschnitt 5 Jahre lang beobachtet wurden, hatten Patienten mit schweren Hypoglykämien ein signifikant höheres Risiko für vaskuläre Ereignisse und Mortalität. Die *hazard ratio* für schwere makrovaskuläre Ereignisse betrug 2,88 (95%-KI 2,01-4,12), für schwere mikrovaskuläre Ereignisse 1,81 (95%-KI 1,19-2,74), für den kardiovaskulären Tod 2,68 (95%-KI 1,72-4,19) und für den Tod aufgrund jeder Ursache bei 2,69 (95%-KI 1,97-3,67). Der p-Wert war <0,001 für alle Vergleiche [29].

Der Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und akuten kardiovaskulären Ereignissen wurde außerdem in einer großen retrospektiven US-Amerikanischen Studie an ca. 860.000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gezeigt: Die *hazard ratio* für akute kardiovaskuläre Ereignisse betrug 1,79 (95%-KI 1,69-1,89) für Patienten mit Diabetes und dokumentierten Hypoglykämien verglichen mit Patienten ohne dokumentierten Hypoglykämien [30].

Wiederholt auftretende Hypoglykämien begünstigen darüber hinaus das Risiko für kognitive Störungen bis hin zur Entwicklung einer Demenz [31].

Die für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zur Verfügung stehenden OAD unterscheiden sich im Risiko für Hypoglykämien. Sulfonylharnstoffe, Glinide, aber auch Insuline weisen ein deutlich erhöhtes Hypoglykämierisiko auf. DPP-4-Inhibitoren haben im Gegensatz hierzu kein relevantes Hypoglykämierisiko [17]. Dies ist auf den Wirkmechanismus der DPP-4-Inhibitoren zurückzuführen (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

Ein weiteres wichtiges Therapieziel stellt die Vermeidung einer Gewichtszunahme dar. Nach den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist die abdominelle Adipositas ein wichtiges Hauptmerkmal des metabolischen Syndroms und führt zusammen mit Dyslipidämie und Bewegungsarmut zur peripheren Insulinresistenz. Da das metabolische Syndrom bei Typ 2-Diabetikern wesentlich zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko beiträgt, sollte eine Gewichtszunahme unter diesem Aspekt vermieden werden [10]. Eine Therapie mit Insulinen, Sulfonylharnstoffen, Gliniden oder Glitazonen führt zu einer unerwünschten Gewichtszunahme, während es unter Behandlung mit Metformin eher zu einer Gewichtsabnahme kommt [9, 17]. Linagliptin ist als Vertreter der DPP-4-Inhibitoren gewichtsneutral [10].

Kontraindikationen und Unverträglichkeiten

Zahlreiche Therapien können aufgrund von Kontraindikationen und Unverträglichkeiten nicht eingesetzt werden. Im Folgenden werden die Kontraindikationen und Unverträglichkeiten arzneistoffbezogen dargestellt.

Metformin [32]

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen Metforminhydrochlorid
- Diabetische Ketoazidose
- Diabetisches Präkoma
- Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [KrCl] <60 ml/min)
- Akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z. B. Dehydratation, schwere Infektionen, Schock
- Intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln
- Akute oder chronische Erkrankungen, die zu einer Gewebshypoxie führen können, wie kardiale oder respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock
- Leberinsuffizienz, akute Alkoholintoxikation, Alkoholismus
- Stillzeit

Unverträglichkeiten können sich durch folgende Nebenwirkungen ergeben:

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (sehr seltene Ausbildung von Laktatazidose),
- Erkrankungen des Nervensystems (häufige Beeinträchtigung des Geschmacksinns),
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. sehr häufige Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen),
- Leber und Gallenerkrankungen (sehr seltene Beeinflussung der Leberfunktion oder Hepatitis) und
- Hautreaktionen (sehr seltene Erytheme, Pruritus, Urtikaria).

Sulfonylharnstoffe

Glimepirid [33]

Kontraindikation

- Überempfindlichkeit gegenüber Glimepirid, anderen Sulfonylharnstoffen oder Sulfonamiden
- Insulinpflichtiger Diabetes
- Diabetisches Koma
- Ketoazidose
- Schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörungen

Bei schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist ein Wechsel zur Behandlung mit Insulin erforderlich. Werden Mahlzeiten in unregelmäßigen Abständen eingenommen oder völlig ausgelassen, kann es während der Behandlung mit Glimepirid zu einer Hypoglykämie kommen.

Unverträglichkeiten können sich durch folgende Nebenwirkungen ergeben:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z.B. seltene Thrombozytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie),
- Erkrankungen des Immunsystems (sehr selten leichte Überempfindlichkeitsreaktionen),
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (seltene, teils schwerwiegende Hypoglykämien),
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (sehr selten Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Druck- und Völlegefühl) und
- sehr selten Verringerung der Natriumkonzentration im Blut.

Glibenclamid [34]

Kontraindikation

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff
- Überempfindlichkeit gegenüber anderen Sulfonylharnstoffen, Sulfonamiden, Sulfonamid-Diuretika und Probenecid, da Kreuzreaktionen möglich sind
- In folgenden Fällen des Diabetes mellitus, in denen Insulin erforderlich ist: insulinabhängiger Diabetes mellitus Typ I, bei komplettem Sekundärversagen der Glibenclamid-Therapie bei Diabetes mellitus Typ II, bei azidotischer Stoffwechsellage, bei Präcoma oder Coma diabeticum, Pankreasresektion

- Schwere Leberfunktionsstörung
- Schwere Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten im höheren Lebensalter besteht die Gefahr einer prolongierten Hypoglykämie.

Unverträglichkeiten können sich durch folgende Nebenwirkungen ergeben:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (z.B. seltene Thrombozytopenie und sehr seltene Leuko-, Erythro- und Granulozytopenie),
- Augenerkrankungen (sehr selten vorübergehende Seh- und Akkomodationsstörungen),
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (gelegentlich Übelkeit, Magendruck, Völlegefühl, Erbrechen, Bauchschmerzen)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (gelegentlich z.B. Pruritus, Urtikaria und Erythema nodosum),
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (häufig Hypoglykämien sowie Gewichtszunahme),
- Leber- und Gallenerkrankungen (sehr seltene Erhöhung der Leberenzyme, die rückbildungsfähig ist) und
- sehr selten schwach diuretische Wirkung.

Alpha-Glucosidase-Hemmer

Acarbose [35]

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen Acarbose
- Chronische Darmerkrankungen, die mit deutlichen Verdauungs- und Resorptionsstörungen einhergehen
- Zustände, die sich durch eine vermehrte Gasbildung im Darm verschlechtern können (z.B. Roemheldscher Symptomenkomplex, größere Hernien, Verengungen und Geschwüre des Darms)
- Schwere Niereninsuffizienz (KrCl <25 ml/min)
- Schwere Leberfunktionsstörungen

Unverträglichkeiten können sich durch folgende Nebenwirkungen ergeben:

- Gefäßerkrankungen (selten Ödeme),
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (sehr häufige Flatulenz, häufige Diarrhoe und gastrointestinale sowie abdominale Schmerzen, gelegentliche Übelkeit und Verdauungsstörungen), die schwerwiegend und ausgeprägt sein können und
- Leberfunktionsstörungen (gelegentlich erhöhte Leberenzym Spiegel bis hin zu Leberversagen).

GLP-1 Agonisten [36, 37]

Kontraindikationen

Bei Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion (KrCl 30 – 50 ml/min) sollte die Dosis eskalation von 5 µg auf 10 µg konservativ erfolgen.

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (KrCl < 30ml/min) nicht empfohlen.

Unverträglichkeiten von Exenatide können sich durch folgende Nebenwirkungen ergeben:

- Erkrankungen des Nervensystems (häufige Kopfschmerzen und häufiger Schwindel)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (sehr häufige/s Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe; häufige abdominale Beschwerden, gastroösophagealer Reflex, Blähungen und gastrointestinale sowie abdominale Schmerzen, gelegentliche Übelkeit und Verdauungsstörungen),
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (bei Byetta® häufig Gefühl der inneren Unruhe und Schwäche, bei Bydureon® sehr häufig Juckreiz an Injektionsstelle und häufig Rötung oder Ausschlag an der Injektionsstelle sowie Müdigkeit und Schläfrigkeit).

Unverträglichkeiten von Liraglutid können sich durch folgende Nebenwirkungen ergeben:

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (häufige Nasopharyngitis)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (häufige Anorexie und häufig verminderter Appetit)

- Erkrankungen des Nervensystems (sehr häufig bis häufig Kopfschmerzen, häufig Schwindel)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (sehr häufig Übelkeit und Durchfall, häufig Erbrechen, Dyspepsie und Obstipation)

Insulin [38]

Kontraindikationen

- Hypoglykämie
- Überempfindlichkeit gegen Insulin human

Unverträglichkeiten von Insulin können sich durch folgende Nebenwirkungen ergeben:

- Erkrankungen des Nervensystems (gelegentliche periphere Neuropathie),
- Augenerkrankungen (gelegentlich Refraktionsanomalien und sehr selten diabetische Retinopathien),
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (gelegentlich Lipodystrophie an Einstichstelle),
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (gelegentlich lokale Überempfindlichkeitsreaktionen an der Injektionsstelle sowie Ödeme) und
- Erkrankungen des Immunsystems (gelegentlich Urtikaria, Exanthem).

DDP-4-Inhibitoren [10, 39-41]

Alle bislang zugelassenen DDP-4 Inhibitoren (Sita-, Vilda-, Saxa- und Linagliptin) haben lediglich eine

Kontraindikation

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

Unverträglichkeiten können sich durch folgende Nebenwirkungen ergeben:

für Sitagliptin [40]

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (häufig Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis),
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Hypoglykämien: Häufig [bis sehr häufig bei Einnahme in Verbindung mit anderen Antidiabetika]),
- Erkrankungen des Nervensystems (häufig Kopfschmerzen, gelegentlich Schwindel),
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (gelegentlich Obstipation),
- Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen (häufig Osteoarthritis und Schmerzen in den Extremitäten),

wobei die „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen“ ungeachtet eines Kausalzusammenhangs auftraten.

für Vildagliptin [39]

- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (gelegentlich Hypoglykämien),
- Erkrankungen des Nervensystems (häufig Schwindel, gelegentlich Kopfschmerzen),
- Gefäßerkrankungen (gelegentlich periphere Ödeme),
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (gelegentlich Verstopfung),
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (gelegentlich Arthralgie).

für Saxagliptin [41]

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (häufig Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Gastroenteritis, Sinusitis),
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (gelegentlich Hypoglykämien),
- Erkrankungen des Nervensystems (häufig Kopfschmerzen),
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (häufig Erbrechen und Übelkeit, gelegentlich Pankreatitis),
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (gelegentlich Dermatitis, Pruritus und Urtikaria).

für Linagliptin [10]

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (gelegentlich Nasopharyngitis),
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (sehr häufig Hypoglykämien bei zusätzlicher Einnahme von Metformin und einem Sulfonylharnstoff),
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (gelegentlich Husten).

Häufigste Kontraindikation „Niereninsuffizienz“

Die häufigste Kontraindikation für die Therapie mit OAD stellt die Niereninsuffizienz dar, die sich bei 20-40% der Diabetiker im Verlauf der Erkrankung (definiert ab Mikroalbuminurie) entwickelt (für weitere Daten bzgl. Epidemiologie der Niereninsuffizienz siehe Kapitel 3.2.1)[6].

In der evidenzbasierten Leitlinie der DDG [9] wird für Metformin und Sulfonylharnstoffe (Ausnahme: Therapie mit Gliquidon unter strenger Überwachung und ggf. zusätzlicher Diagnostik) die Kontraindikation eingeschränkte Nierenfunktion (Grenzwert der $KrCl$ 60 ml/min) angegeben.

DPP-4-Inhibitoren

Im Jahr 2010 wurde die Anwendung der bislang im Markt verfügbaren DPP-4-Inhibitoren von der Zulassungsbehörde bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder bei Dialysepatienten wegen unzureichender Erfahrung nicht empfohlen [9, 11]. Inzwischen änderten sich die Zulassungen für Sita-, Vilda- und Saxagliptin hinsichtlich der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Sie sehen eine Dosisanpassung bei der Behandlung von Patienten mit mäßig oder stärker eingeschränkter Nierenfunktion vor [39-41]. Bei Sitagliptin ist bei mäßiger Nierenfunktionsstörung ($KrCl < 50$ ml/min) eine Halbierung der Tagesdosis empfohlen, bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium ist ein Viertel der Dosis empfohlen [39]. Bei Vildagliptin können Patienten mit mittlerer und schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit Nierenerkrankung im Endstadium mit der Hälfte der üblichen Dosis behandelt werden [40]. Das nicht für die Monotherapie zugelassene Saxagliptin kann bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz mit halber Dosis eingesetzt werden; eine Behandlung von Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium ist hingegen nicht empfohlen [41].

Anders als Saxa-, Vilda- und Sitagliptin wird Linagliptin nur zu etwa 5% über die Niere und weitgehend unverändert über die Galle und den Darm ausgeschieden (Tabelle 3-A). Daher ist bei Linagliptin auch bei Patienten mit unterschiedlichem Grad der Nierenfunktionsstörung bis hin zu niereninsuffizienten Patienten keine Dosisanpassung erforderlich [42]. Dies wurde in der Studie 1218.43 gezeigt. Diese pivotale Studie zeigte eine signifikante und anhaltende Reduktion der Blutzuckerwerte über 52 Wochen hinweg bei Typ 2-Diabetikern mit schwerer Nierenfunktionsstörung. Linagliptin wies zudem eine gute Verträglichkeit und kein erhöhtes Hypoglykämierisiko auf [43].

Tabelle 3-A: Anteil der renalen Elimination von DPP-4-Inhibitoren

DPP-4-Inhibitor	Anteil in %
Sitagliptin	87%
Vildagliptin	85%
Saxagliptin	75%
Linagliptin	5%

Quelle: [10, 41, 44]

DPP-4-Inhibitoren sollen gemäß der Therapiehinweise des G-BA bei Patienten eingesetzt werden, die für eine Insulintherapie nicht geeignet sind oder bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, wenn eine Therapie mit Metformin und/oder Sulfonylharnstoff nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt oder wegen Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten nicht indiziert ist [11-13]. Der DPP-4-Inhibitor Linagliptin zeichnet sich durch seine entero-hepatische Elimination aus. Daher kann Linagliptin auch bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung ohne die Gefahr von Hypoglykämien, ohne die Notwendigkeit einer Dosisanpassung oder des Risikos einer Gewichtszunahme angewendet werden [43, 45].

Eine weitere wichtige Kontraindikation vieler OAD stellt das Vorliegen einer schweren Leberfunktionsstörung (Glimepirid, Glibenclamid, Alpha-Glucosidase-Hemmer) oder Leberinsuffizienz (Metformin) dar. In der nachfolgenden Tabelle 3-B ist die Einsetzbarkeit der DPP-4-Inhibitoren bei unterschiedlichen Graden der Leberfunktionsstörung aufgeführt [32-35].

Tabelle 3-B: Einsetzbarkeit der verschiedenen DPP-4-Inhibitoren bei Leberfunktionsstörung

Leberfunktionsstörung	Sitagliptin *	Anwendung	Vildagliptin *	Anwendung	Saxagliptin *	Anwendung	Linagliptin *	Anwendung
Keine	100 mg (1x)	Normale	100 mg (2x)	Normale	5 mg (1x)	Normale	5 mg (1x)	Normale
Leichte bis mäßige	100 mg (1x)	Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung benötigen keine Dosisanpassung	–	Soll bei Leberfunktionsstörungen, die einen erhöhten ALT- oder AST-Level auf mehr als das Dreifache der normalen Obergrenze vor Therapiebeginn einschließt, nicht angewendet werden	5 mg (1x)	Für Patienten mit leichter oder mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich	5 mg (1x)	Pharmakokinetische Studien weisen daraufhin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich ist.
Schwere	–	Januvia wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung untersucht.	–	Soll bei Leberfunktionsstörungen, die einen erhöhten ALT- oder AST-Level auf mehr als das Dreifache der normalen Obergrenze vor Therapiebeginn einschließt, nicht angewendet werden	–	Anwendung wird nicht empfohlen	5 mg (1x)	Pharmakokinetische Studien weisen daraufhin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich ist.

* Aus Fachinformation entnommen [32-35]

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.

Zusammenfassung 3.2.3

Die Datenlage in Deutschland hinsichtlich der Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 ist sehr heterogen. Trotz mehrerer epidemiologischer Arbeiten in diesem Indikationsgebiet liegen noch erhebliche Datenlücken vor.

Zur Beschreibung der Zielpopulation hat Boehringer Ingelheim zwischen Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie differenziert und die Medikation der 2.946.418 mit OAD behandelten Patienten in Deutschland detailliert aufgeschlüsselt. Für die Zielpopulation nach Zulassung ergeben sich dabei insgesamt 1.258.941 GKV-Patienten. Boehringer Ingelheim hält es zur Abbildung der realen Versorgungssituation jedoch für angemessener, die maximale GKV-relevante Population gemäß der Therapiehinweise des G-BA zu verwenden, die sich auf 900.152 Patienten beläuft. Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergeben sich – analog zu Tabelle 3-2 – folgende Werte:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Linagliptin	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichte und Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert war und die nicht für eine Therapie mit Sulfonylharnstoff geeignet sind (Monotherapie)	nicht quantifizierbar	148.697
	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten (Kombination mit Metformin)	beträchtlich	681.919
	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie bestehend aus Metformin und Sulfonylharnstoff zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten und noch nicht für eine Therapieeskalation auf Insulin geeignet sind (Kombination mit Metformin + Sulfonylharnstoff)	nicht quantifizierbar	69.536

Boehringer Ingelheim hat im Rahmen der Erstellung der Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 111 „Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Linagliptin“ [46] zur Frage der Inzidenz und Prävalenz eine systematische Literaturrecherche durchgeführt [47], deren Ergebnisse hier berichtet werden.

Die Literaturrecherche wurde auf Basis folgender Quellen durchgeführt: PubMed, Deutsche Diabetes Gesellschaft, Statistisches Bundesamt/ Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch Institut und Google.

Prävalenz

In den Quellen wurden durch eine jeweils entsprechend angepasste Suchstrategie, nachfolgende Informationen zur Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 für Deutschland identifiziert: Gesundheitssurvey 2008/2009, DETECT-Studie, GEMACS, IDF Atlas, KORA 4 F-Studie, Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010 & 2011, RKI Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung 2005 und 2012 sowie IMS *Health Disease Analyzer*-Studie.

Im aktuellen telefonischen Gesundheitssurvey „Gesundheit in Deutschland aktuell“ wurden zwischen Juli 2008 und Juni 2009 über 21.000 Menschen im Alter ab 18 Jahren zu ihrer Gesundheit und ihrer Lebenssituation befragt. Danach gaben 7,3% der Befragten einen ärztlich diagnostizierten Diabetes mellitus an. Dabei wurde allerdings keine Unterscheidung zwischen Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 getroffen [48]. Anhand der entsprechenden Lebenszeitprävalenz von Diabetes in Höhe von 8,8% konnte die Prävalenz auf die erwachsene Bevölkerung Deutschlands (Stichtag 31.12.2007) hochgerechnet werden. Demzufolge wurde insgesamt bei 5,98 Millionen Erwachsenen jemals ein Diabetes festgestellt [49].

In der DETECT-Studie wurde die Prävalenz der gesicherten Arzt Diagnosen (Diabetes mellitus Typ 2) nach Alter (von 18 bis > 75 Jahre) für das Jahr 2003 untersucht. Dabei konnte auch der deutliche Anstieg der Erkrankungsprävalenz im Alter bestätigt werden [50].

Die Ergebnisse der DETECT-Studie werden in der Literatur nicht einheitlich wiedergegeben. Die Publikation von Huppertz et al. (2009) beziffert die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 auf 8.188 Patienten bei einer Studienpopulation von 55.518. Dies entspricht einer Prävalenz von 14,7%. [51]. Pittrow et al. (2007) – die Publikation beruht ebenfalls auf Daten der DETECT-Studie – gibt allerdings eine Gesamtprävalenz der Arzt Diagnose Diabetes mellitus von 14,7% an sowie 14,2% für Diabetes mellitus Typ 2 [50].

Die Prävalenz des Diabetes mellitus ist eine altersabhängige Größe wie Tabelle 3-C zeigt. Während in der Gruppe der 30-40-jährigen die Prävalenz noch bei ca. 1% liegt, beträgt sie in der Altersgruppe der 60-70-Jährigen schon etwa 23%.

Tabelle 3-C: Altersabhängige Prävalenz des Diabetes mellitus

Prävalenz der gesicherten Arzt Diagnosen Diabetes mellitus Typ 2 nach Alter und Geschlecht						
	Gesamt (N =55.518)		Männer (N = 22.679)		Frauen (N = 32.839)	
Alter	N	%	N	%	N	%
18-24	7	0,2	2	0,1	5	0,2
25-29	10	0,4	3	0,4	7	0,5
30-34	26	0,9	8	0,8	18	1
35-39	77	1,1	32	1,9	45	1,6
40-44	168	3,5	86	4,8	82	2,7
45-49	317	6,6	181	9,4	136	4,8
50-54	576	11,5	321	15,2	255	8,8
55-59	682	15,6	365	19,4	317	12,8
60-64	1315	20,2	695	23,3	620	17,6
65-69	1685	25,2	889	29,2	796	21,7
70-74	1457	28	696	30,6	761	26
>75	1868	27,9	712	28,7	1156	27,5
Gesamt	8188		3990		4198	

% gewichtet nach der regionalen Verteilung der Ärzte im Bundesgebiet; Quelle: DETECT Studie [50]

Die GEMACS-Studie untersuchte 35.869 Personen, von denen 12,2% (altersstandardisiert auf die deutsche Bevölkerung von 2003) Diabetes mellitus Typ 2 hatten [52]. Die Angaben der GEMACS-Studie sind mit den Angaben aus dem Diabetes Atlas der IDF (*International Diabetes Federation*) vergleichbar [52-54].

Der Diabetes Atlas der IDF hat für das Jahr 2010 eine Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland von 12,0% angegeben und projiziert einen Anstieg auf 13,5% in den nächsten 20 Jahren [53, 54]. Nach IDF wird die Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten vom Jahr 2010 (7,4943 Millionen) bis zum Jahr 2030 (8,0137 Millionen) um rund 6,9% steigen. Dies entspricht einer jährlichen Steigerung von 0,34%. Eine Betrachtung der Altersgruppen ergibt, dass die Zahl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sich in den Altersgruppen 20-39 Jahre und 40-59 Jahre verringern wird (siehe Tabelle 3-D). Eine deutliche Erhöhung ist in der Altersgruppe der 60- bis 79-jährigen zu finden [53, 54]. Insgesamt ist die Prävalenz in der Altersgruppe 60-79 Jahre deutlich höher als in der Gruppe 20-39 Jahre. Es leiden etwas mehr Männer als Frauen an Diabetes mellitus Typ 2.

Tabelle 3-D: Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland

Jahr	Prävalenz	Männer (in Tsd)	Frauen (in Tsd)	20-39 Jahre (in Tsd)	40-59 Jahre (in Tsd)	60-79 Jahre (in Tsd)
2010	12,0 %	3.966,7	3.527,6	651,9	2.792,1	4.050,4
2030	13,5 %	4.226,8	3.786,9	559,9	2.207,4	5.246,5

Tsd = Tausend; Quelle: IDF Diabetes Atlas 4th Edition [53, 54]

Die Ergebnisse der KORA-Studie aus dem Jahr 2000 bei einer Stichprobe von 1.353 Personen aus der Region Augsburg zeigten in der Altersgruppe der 55-74-Jährigen, dass 40% aller Personen entweder bereits einen Diabetes mellitus Typ 2 oder eine gestörte Glukosetoleranz hatten [55].

Die KORA 4F-Studie untersuchte in den Jahren 2006-2008 in einer Population von 1.653 Personen (Region Augsburg) der Altersgruppe 35-59 Jahre die Prävalenz und Inzidenz des Diabetes Mellitus Typ 2. Hierbei zeigte sich, dass ca. 16% der Studienpopulation entweder bereits einen manifesten Diabetes hatten oder eine gestörte Glukosetoleranz aufwiesen [56].

Die Behandlungsprävalenz des Diabetes mellitus nach Standardisierung für die Bevölkerung Deutschlands, die im Jahr 1998 bei 5,9 Prozent lag, ist seitdem kontinuierlich auf 8,9 Prozent im Jahr 2007 angestiegen [57]. Derzeitige Schätzungen gehen von 4 Mio. Diabetikern (alle Diabetestypen) in Deutschland aus. Davon sind etwa 80-90% Typ 2-Diabetiker [58, 59].

Der Anteil der Diabetiker (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2), der sich im Jahr 2007 in Behandlung befand, beläuft sich nach Hauner auf ca. 8,9% [60]. Bei einem Bevölkerungsstand von 82,002 Mio. [61] sind dies 7,3 Mio. (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2), bzw. 6,6 Mio. Patienten, die sich aufgrund Diabetes mellitus Typ 2 (90% aller Diabetiker [60]) in Behandlung befinden. Somit beläuft sich die Behandlungsprävalenz für Diabetes mellitus Typ 2 nach Hauner auf ca. 8%.

Erste Ergebnisse der vom Robert Koch Institut in den Jahren 2008-2011 an 7.116 Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren durchgeführten „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS) zeigen eine Lebenszeitprävalenz für Diabetes mellitus von 7,2% (7,4% Frauen, 7,0% Männer [62]).

Die *Disease Analyzer*-Studie von IMS aus 2011 identifizierte 5,58 Millionen Patienten, die sich aufgrund Diabetes mellitus Typ 2 in Behandlung befanden [63]. Die geringere Anzahl der Patienten (im Vergleich zu den 5,98 Millionen des telefonischen Gesundheitssurveys) lässt sich dadurch erklären, dass im Rahmen der *Disease Analyzer*-Auswertung nur Diabetes mellitus Typ 2 Patienten berücksichtigt wurden. Rechnet man Diabetes mellitus Typ 1 Patienten aus dem Ergebnis des Gesundheitssurveys von 2009 heraus, sind die Patientenzahlen mit denen der *Disease Analyzer*-Auswertung vergleichbar.

Boehringer Ingelheim hat sich in den Betrachtungen zur Berechnung der Zielpopulation und der zu erwartenden Veränderungen bei Versorgungsanteilen bis zum Jahr 2018 aufgrund der notwendigen Tiefe auf Wirkstoffebene für die Daten der Patientendatenbank IMS *Disease Analyzer* (repräsentative Datenbank [64]) entschieden.

Inzidenz

In Deutschland liegen nur wenige Studien zur Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 bzw. zur Veränderung der Inzidenz vor. [65]. Rathmann und Meisinger beziffern die gemessene Inzidenzrate bei 55-74-jährigen Männern auf 20,2, bei Frauen dieser Altersgruppe auf 11,3 pro 1.000 Personenjahre, gemessen zu Beginn (1999-2001) und am Ende (2006-2008) der siebenjährigen Beobachtungszeit. Dies entspricht etwa 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der älteren deutschen Bevölkerung [66].

Tabelle 3-E: Inzidenzrate des Diabetes mellitus

Inzidenzrate für Diabetes mellitus Typ 2 (55-74 Jahre) pro 1.000 Personenjahren		
Gesamt	Männer	Frauen
15,5	20,2	11,3
Inzidenz absolut		
Gesamt		
270.000		

Quelle: Rathmann, W., Meisinger, C. (2010) [66]

Meisinger et al. geben in einer Publikation zur MONICA/KORA-Studie eine durchschnittliche Inzidenz unter Männern und Frauen von 71,4 pro 10.000 Personenjahre für Diabetes mellitus Typ 2 an [67]. Weitere Publikationen zur MONICA/KORA-Studie berichten auf einen längeren *Follow-up*-Zeitraum bezogene Inzidenzzahlen. Dabei wurden ausgehend von der Studienpopulation nur die Patienten betrachtet, bei denen kein bekannter Diabetes vorlag.

Darüber hinaus konnten in der Recherche weitere Inzidenzangaben identifiziert werden, die unterschiedliche Altersgruppen bzw. Patientenpopulationen in verschiedenen langen Zeiträumen betrachten. Es findet sich in den identifizierten Dokumenten aber keine Angabe der Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2 insgesamt in Deutschland. Auch konnten keine Publikationen identifiziert werden, die Informationen dazu liefern, welche Faktoren (außer demographische Faktoren) die Inzidenz in Zukunft beeinflussen werden und wie sich diese in den nächsten Jahren voraussichtlich entwickeln wird.

Eine Zunahme der Inzidenz über die demographische Veränderung hinaus ist anhand der vorliegenden Studienergebnisse fraglich [65].

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 Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 20 Jahre wurden bereits weiter oben in diesem Abschnitt beschrieben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Linagliptin (Trajenta®)	Gesamt	1.258.941*
	Monotherapie	507.486
	Zweifachtherapie	681.919
	Dreifachtherapie	69.536

*Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation stellt die maximal mögliche Zahl an GKV-Patienten für eine Behandlung mit Linagliptin dar.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Datenbasis

Wie die vorher beschriebenen Ergebnisse zur Prävalenz und Inzidenz zeigen, ist die Datenlage heterogen und unvollständig.

Zur Bestimmung der Zielpopulation wurden deshalb die Zahlen zur Verteilung der OAD auf die Therapieregime einer repräsentativen IMS *Disease Analyzer*-Studie [68] herangezogen (hierbei handelt es sich um die größte medizinische Datenbank weltweit mit Arzt- und Patienten-Informationen auf Langzeitbasis. Dort besteht Zugriff auf Daten aus Deutschland von mehr als 1.000 verschiedenen Praxen mit insgesamt mehr als 8 Mio. Patienten und mehr als 100 Mio. Verordnungen unterschiedlicher Beobachtungszeiträume [64]). Im Rahmen dieser Studie wurden Verschreibungsdaten (GKV und PKV) von Hausärzten in Deutschland nach der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 im Zeitraum zwischen Januar 2011 und Dezember 2011 ausgewertet. Für alle folgenden Rechnungen wurden nur die GKV-Patienten berücksichtigt.

Die in der *Disease Analyzer*-Studie erfassten Patientenzahlen wurden zur Berechnung der Patientenzahl in Deutschland verwendet. Dadurch kann es im Folgenden bei den aus der *Disease Analyzer*-Studie verwendeten Zahlen beim Runden der Patientenzahlen dazu kommen, dass die Summe der gerundeten Zahlen nicht mehr der gerundeten Summe der ungerundeten Zahlen entspricht. Dieser Effekt führt zu Abweichungen von maximal einem Patient.

Definition der Zielpopulation

Die Definition der Zielpopulation als Anzahl der Patienten, die gemäß Zulassung eines Arzneimittels in Frage kommen, ist im Falle zahlreicher etablierter Therapieoptionen und Verordnungshinweisen nicht zielführend. Sie stellt das maximal mögliche Potential an GKV-Patienten dar. Bei der Therapieentscheidung sind jedoch die gültigen evidenzbasierten Leitlinien und die Therapiehinweise des G-BA zu beachten. Deshalb wird im Folgenden sowohl die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach der G-BA Vorlage als auch ergänzend eine maximale GKV-relevante Population, für die DPP-4-Inhibitoren nach den Therapiehinweisen des G-BA [9, 11-13, 17] in Frage kommen, hergeleitet.

Für die Darstellung der Versorgungssituation wurden für die Mono- und Dreifachtherapie sowohl der Zulassungsstatus als auch die Therapiehinweise berücksichtigt, die sich auf die DPP-4-Inhibitoren beziehen [11-13].

In der Zweifachtherapie ergibt sich für die Kombination von Metformin + Linagliptin ein beträchtlicher Zusatznutzen im Vergleich zur vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoffe) (siehe Modul 4 Abschnitt 4.4.2). Damit wäre die Situation gegeben, dass die Therapie mit Metformin + Linagliptin die Therapie mit Metformin + Sulfonylharnstoffe in der Therapiekaskade ersetzen könnte. Deshalb wird in der Zweifachtherapie die Zielpopulation gemäß Zulassung berücksichtigt.

Begründung für die Wahl der Therapiekaskade

Die Angaben in den Therapiehinweisen wurden herangezogen, um die Reihenfolge bei der Therapieentscheidung abbilden zu können. So sind in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 nach den Therapiehinweisen des G-BA Metformin und Sulfonylharnstoffe „orale Antidiabetika der ersten Wahl“ [13]. Für den Fall, dass eine Kontraindikation, Unverträglichkeit oder keine ausreichende Wirkung für Metformin oder Sulfonylharnstoffe vorliegt, werden andere Antidiabetika verabreicht.

Ergebnisse der Disease-Analyser-Studie

Laut der *Disease Analyzer*-Studie beläuft sich die Anzahl diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2 GKV-Patienten auf 5.239.029 in Deutschland. Innerhalb aller Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die eine Behandlung erhalten, werden 2.946.418 GKV-Patienten mit einer reinen OAD-Therapie versorgt (siehe Tabelle 3-F). Die GKV-Patienten in der OAD-Therapie verteilen sich wiederum mit 72,9% (2.147.730) auf die Mono-, mit 24,3% (715.500) auf die Zweifach- und mit 2,8% (81.832) auf die Dreifachtherapie. 424.848 GKV-Patienten erhalten eine Kombination aus Insulin und OAD.

Tabelle 3-F: Diabetes mellitus Typ 2 Therapieformen der GKV-Patienten

Therapieregime	Patienten	Anteil
OAD Therapie	2.946.418	100,0%
Monotherapie	2.147.730	72,9%
Zweifachtherapie	715.500	24,3%
Dreifachtherapie	81.832	2,8%
Mehrfachtherapie (vier und mehr OAD)	1.357	0,0%
Insulin + OAD	424.848	100,0%
Insulin + ein OAD	322.706	76,0%
Insulin + zwei OAD	92.347	21,7%
Insulin + mehr als zwei OAD	9.795	2,3%

OAD: Orale Antidiabetika; Quelle: *Disease Analyzer* 2011 [68]

Reihenfolge bei der Therapieentscheidung

Laut Entwurf des Therapiehinweises zu DPP-4-Inhibitoren und den bereits verabschiedeten Therapiehinweisen zu Sitagliptin und Vildagliptin sollen DPP-4-Inhibitoren nur eingesetzt werden, wenn Metformin und Sulfonylharnstoffe unverträglich oder kontraindiziert sind oder nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führen [11-13]. Aufgrund dieser Therapiehinweise des G-BA ergeben sich, wie in Abbildung 3-1 dargestellt, für die Therapie mit OAD zwei dichotome Aufteilungen in die entsprechenden Therapiearme. Die erste Aufteilung fragt nach der Verträglichkeit von Metformin, da Metformin als Therapeutikum der ersten Wahl eingesetzt werden soll. Die Patienten werden in den Therapiearm

- keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin („Metformin geeignet“)

und in den Therapiearm von Patienten mit

- Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin („UV/KI-Metformin“)

aufgeteilt.

Folgende Annahmen liegen der Aufteilung zu Grunde:

Entsprechend der deutschen Leitlinien [9, 17] und unter Berücksichtigung der Therapiehinweise zu Gliptinen [11-13] erhalten alle GKV-Patienten zuerst eine Metformin-Therapie, wenn sie für Metformin geeignet sind. Für die Patienten, die nach der *Disease Analyzer*-Auswertung keine Metformin-Therapie bekommen, wird eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin angenommen (Gruppe „UV/KI-Metformin“).

Aufgrund des Zulassungsstatus von Linagliptin in der Monotherapie (bei Unverträglichkeit für Metformin und Kontraindikation für Metformin aufgrund von Niereninsuffizienz) wäre für die Monotherapie eine weitere Differenzierung der Gruppe „UV/KI-Metformin“ in die drei Teilgruppen Unverträglichkeit für Metformin, Kontraindikation aufgrund von Niereninsuffizienz bzw. Kontraindikation wegen sonstiger Gründe nötig. In der Literatur wurden keine Informationen dazu gefunden, wie groß der Anteil der Patienten ist, bei denen eine Unverträglichkeit für Metformin, eine Kontraindikation aufgrund von Niereninsuffizienz bzw. eine Kontraindikation wegen sonstiger Gründe vorliegt. Daher kann keine weitere Differenzierung der Gruppe „UV/KI-Metformin“ vorgenommen werden. D.h. die Gruppe „UV/KI-Metformin“ stellt eine Überschätzung der Zielpopulation dar.

Die zweite Aufzweigung teilt die Patienten der oben dargestellten Therapiearme auf jeweils zwei weitere Untertherapiearme, die sich nach den Leitlinien [9, 17] und den Therapiehinweisen [11-13] ergeben:

- Keine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Sulfonylharnstoffe („Sulfonylharnstoffe geeignet“)

und

- Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Sulfonylharnstoffe („UV/KI-Sulfonylharnstoffe“).

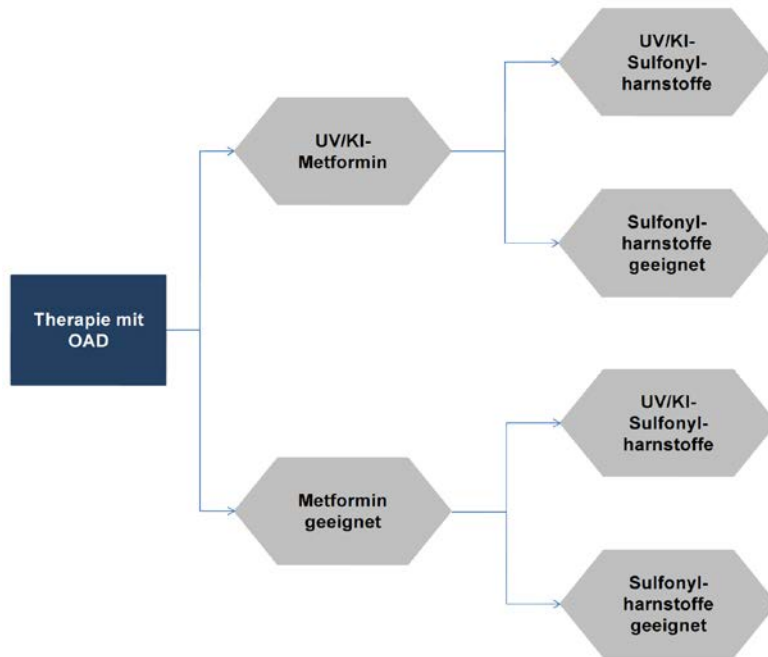
Folgende Annahmen liegen der Aufteilung zu Grunde:

Um eine maximale GKV-relevante Population gemäß der Therapiehinweise zu bestimmen, ist es notwendig, auch Annahmen über die Anzahl der Patienten mit und ohne Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Sulfonylharnstoffe zu machen. Zur Größe dieser Anteile liegen keine Daten vor. Deshalb wird für alle Patienten, die keine Sulfonylharnstoffe bekommen, angenommen, dass bei diesen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten für Sulfonylharnstoffe vorliegen. Es wird somit unterstellt, dass alle Patienten gemäß der Therapiehinweise versorgt werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass auch diese Annahme zu einer Überschätzung der maximalen GKV-relevanten Population gemäß der Therapiehinweise führt.

Aus diesen Annahmen ergeben sich folgende vier mögliche Patientengruppen:

- „Metformin geeignet + Sulfonylharnstoffe geeignet“
- „Metformin geeignet + UV/KI-Sulfonylharnstoffe“
- „UV/KI-Metformin + Sulfonylharnstoffe geeignet“
- „UV/KI-Metformin + UV/KI-Sulfonylharnstoffe“

Abbildung 3-1 zeigt diese Einteilung schematisch.



OAD: Orale Antidiabetika, UV: Unverträglichkeit, KI: Kontraindikation, SH: Sulfonylharnstoff.

Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der möglichen Patientengruppen

Monotherapie

Die Versorgungssituation in der Monotherapie stellt sich laut *Disease Analyzer*-Studie wie in Tabelle 3-G dar.

Tabelle 3-G: Häufigkeit von Monotherapie mit verschiedenen oralen Antidiabetika

Medikation	Patienten	Anteil
OAD Monotherapie	2.147.730	100,0%
Metformin	1.640.244	76,4%
Sulfonylharnstoffe	358.789	16,7%
DPP-4-Inhibitoren	72.038	3,4%
Sonstige*	76.659	3,6%

*hierunter fallen v.a. Glitazone, Alpha-Glucosidase-Hemmer und Glinide

Therapiearm „Metformin geeignet“

1.640.244 GKV-Patienten erhielten eine Monotherapie mit Metformin. Sie werden aufgrund der oben dargestellten Annahmen als „Metformin geeignet“ eingestuft.

Therapiearm „UV/KI-Metformin“

Die restlichen 507.486 GKV-Patienten mit Monotherapie werden dem Therapiearm „UV/KI-Metformin“ zugeordnet. Diese GKV-Patienten wären entsprechend der Zulassung für Linagliptin geeignet.

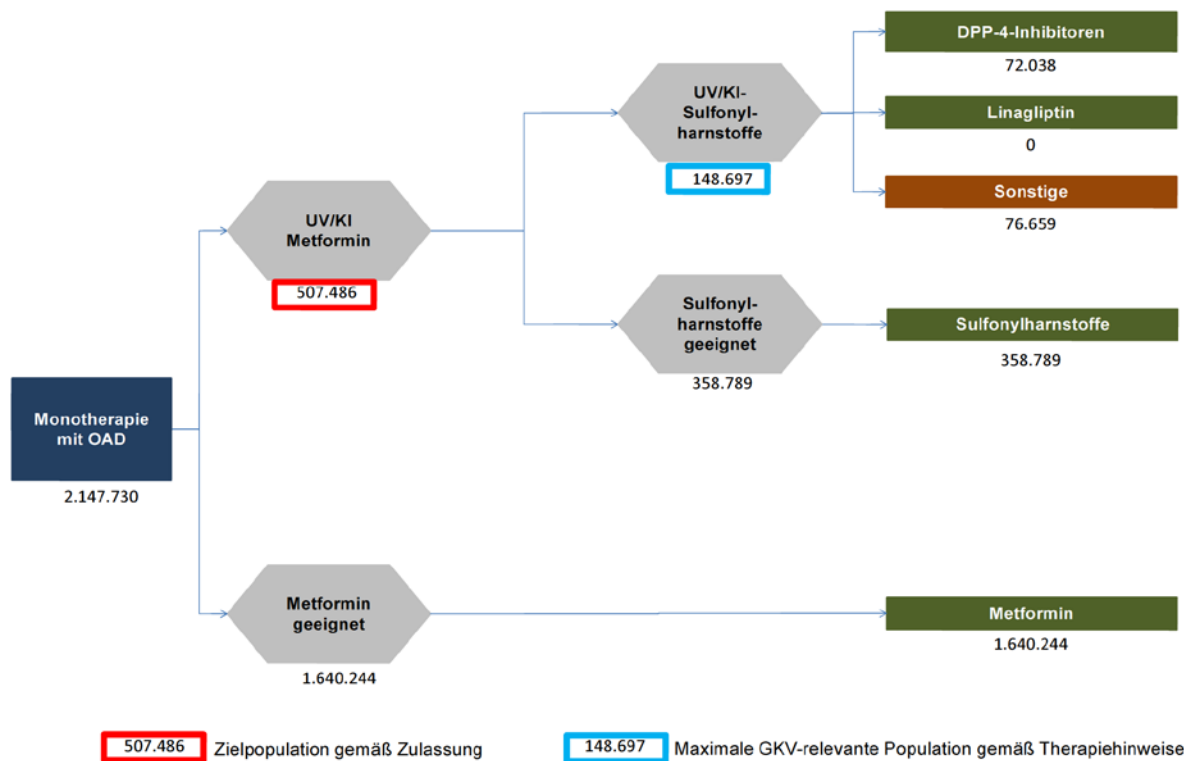
Gruppe „UV/KI-Metformin + UV/KI-Sulfonylharnstoffe“

Diese Gruppe von 148.697 GKV-Patienten verteilt sich auf 72.038 Patienten mit DPP-4-Inhibitoren und 76.659 Patienten mit „Sonstige“-Therapie (hierunter fallen v.a. Glitazone, Alpha-Glucosidase-Hemmer und Glinide). Diese GKV-Patienten bilden die maximale GKV-relevante Population gemäß der Therapiehinweise, unter der Annahme, dass für diese eine Insulintherapie nicht geeignet oder noch nicht angezeigt ist.

Gruppe „UV/KI-Metformin + Sulfonylharnstoffe geeignet“

Die 358.789 GKV-Patienten, die Sulfonylharnstoffe erhalten, können unter der Annahme, dass Sulfonylharnstoffe nur im Falle einer Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin gegeben werden, komplett der Gruppe „UV/KI-Metformin + Sulfonylharnstoffe geeignet“ zugeordnet werden.

Die Aufteilung der GKV-Patienten, die eine Monotherapie mit OAD bekommen, auf die jeweiligen medikamentösen Therapieregime zeigt Abbildung 3-2.



OAD: Orale Antidiabetika, UV: Unverträglichkeit, KI: Kontraindikation.

Abbildung 3-2: Verteilung der Patienten auf die OAD Monotherapieregime

Zweifachtherapie

Tabelle 3-H zeigt die Versorgungssituation in der Zweifachtherapie laut *Disease Analyzer*-Studie.

Tabelle 3-H: Häufigkeit von Zweifachtherapie mit verschiedenen oralen Antidiabetika

Medikation	Patienten	Anteil
OAD Zweifachtherapie	715.500	100,0%
Metformin + Sulfonylharnstoffe	286.963	40,1%
Metformin + DPP-4-Inhibitoren	348.613	48,7%
Metformin + Sonstige*	46.343	6,5%
Sulfonylharnstoffe + DPP-4-Inhibitoren	19.928	2,8%
Sulfonylharnstoffe + Sonstige*	9.074	1,3%
DPP-4-Inhibitoren + Sonstige*	4.240	0,6%
Sonstige*	339	0,0%

*hierunter fallen v.a. Glitazone, Alpha-Glucosidase-Hemmer und Glinide

Die in Modul 4 dargestellten neuen Erkenntnisse zum Zusatznutzen von Linagliptin in der Zweifachtherapie beinhalten einen Informationsgewinn, der zum Zeitpunkt der Erstellung der Therapiehinweise des G-BA noch nicht vorgelegen hat. Daher sollte für die Zweifachtherapie eine Anpassung der Therapiehinweise in Erwägung gezogen werden.

Deshalb wird die maximale GKV-relevante Population gemäß der bisherigen Therapiehinweise nicht gesondert dargestellt, sondern nur die Zielpopulation gemäß Zulassung.

Therapiearm „Metformin geeignet“

Laut der Auswertung der *Disease Analyzer*-Studie werden 681.919 GKV-Patienten mit einer Zweifachtherapie behandelt, die Metformin als Bestandteil hat. Diese GKV-Patienten wären entsprechend der Zulassung für Linagliptin geeignet.

Gruppe „Metformin geeignet + UV/KI-Sulfonylharnstoffe“

Diese Gruppe mit 394.956 GKV-Patienten verteilt sich auf 348.613 Patienten mit „Metformin + DPP-4-Inhibitoren“ und 46.343 mit „Metformin + Sonstige“.

Gruppe „Metformin geeignet + Sulfonylharnstoffe geeignet“

Die 286.963 GKV-Patienten, die „Metformin + Sulfonylharnstoffe“ erhalten, können komplett der Gruppe „Metformin geeignet + Sulfonylharnstoffe geeignet“ zugeordnet werden.

Therapiearm „UV/KI-Metformin“

Von allen 715.500 GKV-Patienten, die eine Zweifachtherapie erhalten, werden 681.919 GKV-Patienten mit einer Metformin-Kombinationstherapie behandelt. Für die restlichen 33.581 GKV-Patienten wird entsprechend eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin angenommen.

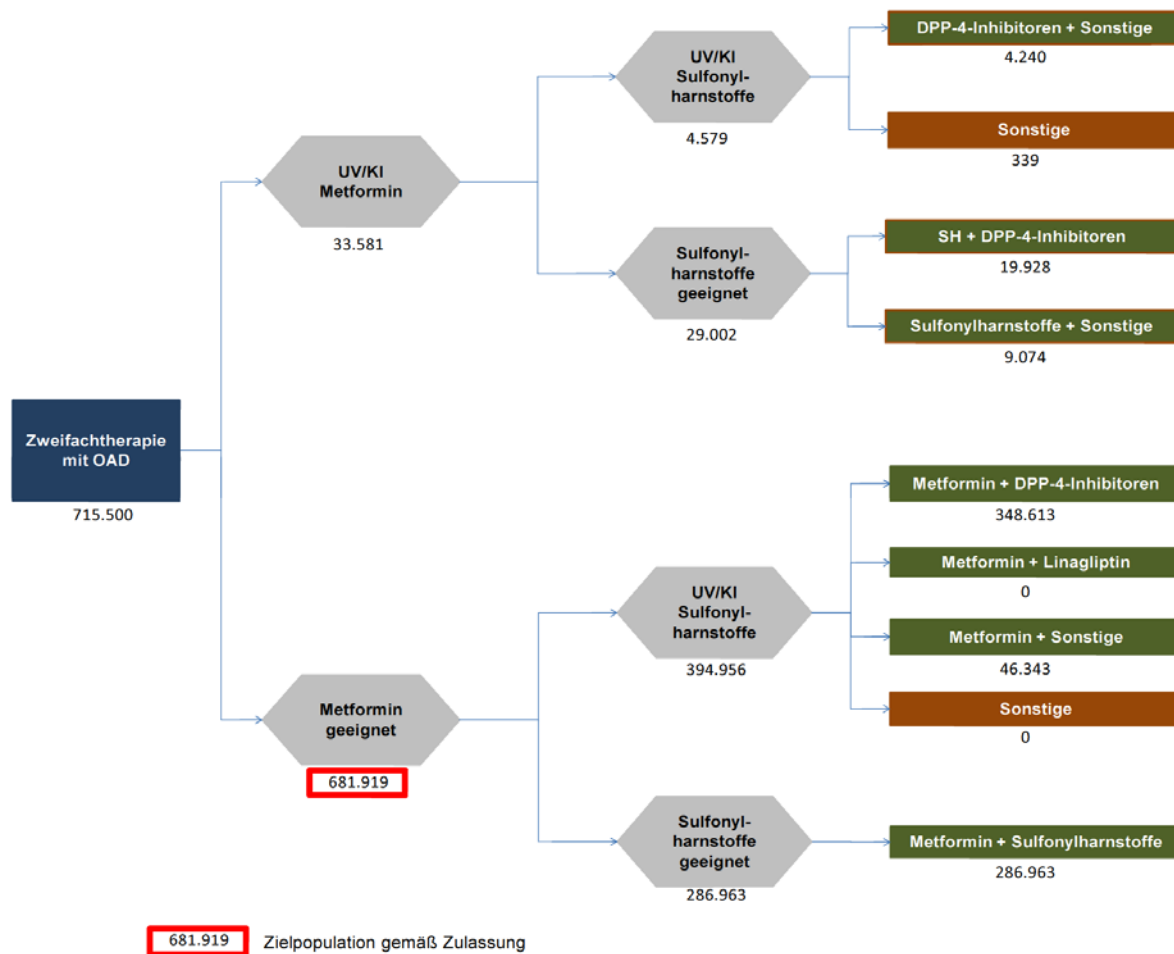
Gruppe „UV/KI Metformin + Sulfonylharnstoffe geeignet“

In diese Gruppe befinden sich 19.928 „Sulfonylharnstoffe + DPP-4-Inhibitoren“-GKV-Patienten und 9.074 GKV-Patienten, die mit „Sulfonylharnstoffe + Sonstige“ behandelt werden.

Gruppe „UV/KI Metformin + UV/KI Sulfonylharnstoffe“

In dieser Gruppe finden sich 4.240 GKV-Patienten, die mit DPP-4-Inhibitoren behandelt werden, und 339 Patienten, die mit „Sonstige“-Therapie behandelt werden.

Die Aufteilung der GKV-Patienten, die eine Zweifachtherapie mit OAD bekommen, auf die jeweiligen medikamentösen Therapieregime zeigt Abbildung 3-3.



OAD: Orale Antidiabetika, UV: Unverträglichkeit, KI: Kontraindikation.

Abbildung 3-3: Verteilung der Patienten auf die OAD Zweifachtherapieregime

Daraus ergibt sich eine GKV-relevante Zielpopulation von 681.919 Patienten. Aufgrund des nachgewiesenen Zusatznutzens in der Zweifachtherapie (siehe Abschnitt 4.4.2 und 4.4.3 in Modul 4) entspricht die Population der Patienten mit therapeutischem Zusatznutzen der Zielpopulation gemäß Zulassung.

Dreifachtherapie

Die Versorgungssituation in der Dreifachtherapie stellt sich laut *Disease Analyzer*-Studie wie in Tabelle 3-I dar.

Tabelle 3-I: Häufigkeit von Dreifachtherapie mit verschiedenen oralen Antidiabetika

Medikation	Patienten	Anteil
OAD Dreifachtherapie	81.832	100,0%
Metformin + Sulfonylharnstoffe + DPP-4-Inhibitoren	60.717	74,2%
Metformin + Sulfonylharnstoffe + Sonstige*	8.819	10,8%
Metformin + DPP-4-Inhibitoren + Sonstige*	11.109	13,6%
Metformin + Sonstige* + Sonstige*	509	0,6%
Sulfonylharnstoffe + Sonstige* + Sonstige*	594	0,7%
Sonstige*	85	0,1%

*hierunter fallen v.a. Glitazone, Alpha-Glucosidase-Hemmer und Glinide

Therapiearm „Metformin geeignet“

Nach der Auswertung der *Disease Analyzer*-Studie werden 81.832 GKV-Patienten mit einer Dreifachtherapie behandelt, die Metformin als Bestandteil hat.

Gruppe „Metformin geeignet + Sulfonylharnstoffe geeignet“

Sowohl die 60.717 GKV-Patienten, die „Metformin + Sulfonylharnstoffe + DPP-4-Inhibitoren“ erhalten, als auch die 8.819 GKV-Patienten, die „Metformin + Sulfonylharnstoffe + Sonstige“ bekommen, können der Gruppe „Metformin geeignet + Sulfonylharnstoffe geeignet“ zugeordnet werden. Diese 69.536 GKV-Patienten wären entsprechend der Zulassung für Linagliptin geeignet und bilden gleichzeitig die maximale GKV-relevante Population gemäß der Therapiehinweise, unter der Annahme, dass für diese eine Insulintherapie nicht geeignet oder noch nicht angezeigt ist.

Gruppe „Metformin geeignet + UV/KI-Sulfonylharnstoffe“

In dieser Gruppe finden sich die 11.109 GKV-Patienten, die eine Therapie mit „Metformin + DPP-4-Inhibitoren + Sonstige“ erhalten, sowie die 509 GKV-Patienten, die eine Therapie mit „Metformin + Sonstige + Sonstige“ erhalten.

Therapiearm „UV/KI-Metformin“

Von allen 81.832 GKV-Patienten, die eine Dreifachtherapie erhalten, werden 678 GKV-Patienten nicht mit einer Metformin-Kombinationstherapie behandelt.

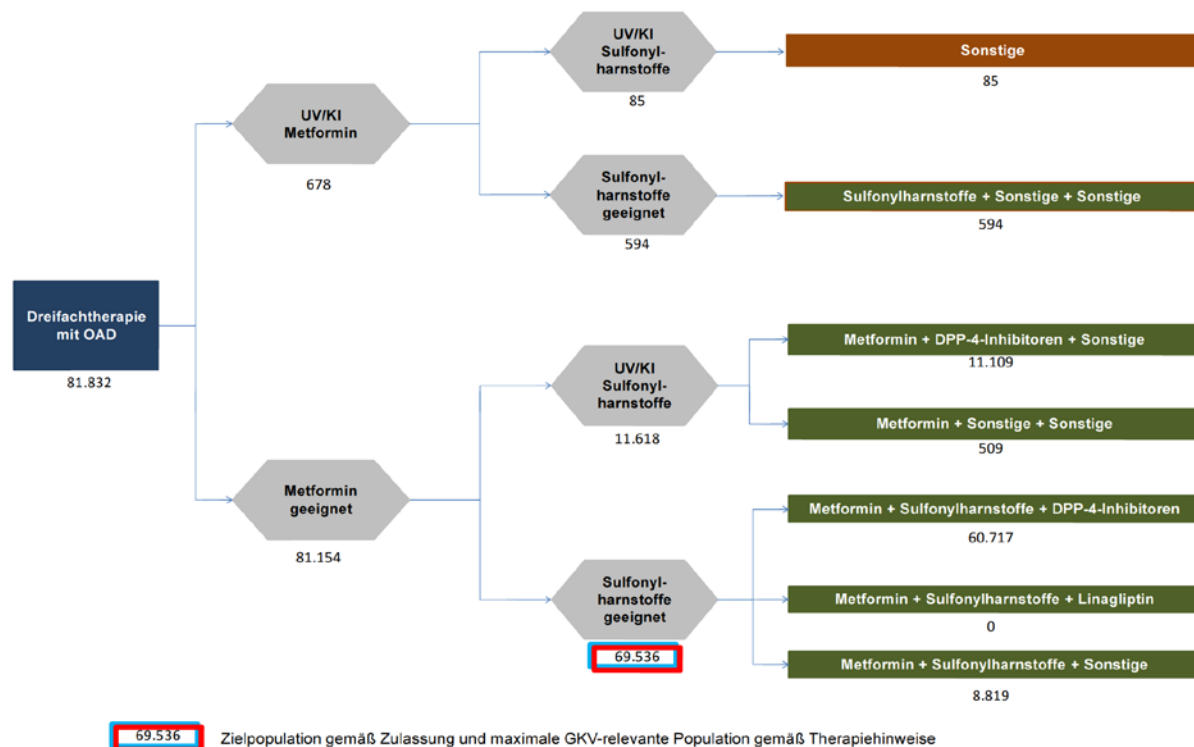
Gruppe „UV/KI Metformin + Sulfonylharnstoffe geeignet“

In diese Gruppe befinden sich alle 594 „Sulfonylharnstoffe + Sonstige + Sonstige“-GKV-Patienten.

Gruppe „UV/KI Metformin + UV/KI Sulfonylharnstoffe“

In dieser Gruppe finden sich die 85 GKV-Patienten, die mit „Sonstige“-Therapie behandelt werden.

Die Aufteilung der GKV-Patienten, die eine Dreifachtherapie mit OAD bekommen, auf die jeweiligen medikamentösen Therapieregime zeigt Abbildung 3-4.



OAD: Orale Antidiabetika, UV: Unverträglichkeit, KI: Kontraindikation.

Abbildung 3-4: Verteilung der Patienten auf die OAD Dreifachtherapieregime

Zielpopulation nach Zulassung

Linagliptin ist für die Monotherapie, die Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin und die Dreifachtherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff zugelassen. Analog zu den oben entwickelten Zahlen ergeben sich folgende Zuteilungen zu den Therapieregimen:

Monotherapie

- Diabetes mellitus Typ 2 Patienten, die aufgrund einer Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation in der Monotherapie nicht mit Metformin behandelt werden können: 507.486 GKV-Patienten

358.789 „Sulfonylharnstoffe“
+ 72.038 „DPP-4-Inhibitoren“
+ 76.659 „Sonstige“

Zweifachtherapie

- Diabetes mellitus Typ 2 Patienten, für die eine Zweifachtherapie mit Metformin in Frage kommt:

681.919 GKV-Patienten

286.963 „Metformin + Sulfonylharnstoffe“
+ 348.613 „Metformin + DPP-4-Inhibitoren“
+ 46.343 „Metformin + Sonstige“

Dreifachtherapie

- Diabetes mellitus Typ 2 Patienten, für die eine Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff in Frage kommt:

69.536 GKV-Patienten

60.717 „Metformin + Sulfonylharnstoffe + DPP-4-Inhibitoren“
+ 8.819 „Metformin + Sulfonylharnstoffe + Sonstige“)

Demnach ergeben sich für die Zielpopulation nach Zulassung insgesamt 1.258.941 GKV-Patienten.

Maximale GKV-relevante Population gemäß der Therapiehinweise

Unter Berücksichtigung des Entwurfs des Therapiehinweises für DPP-4-Inhibitoren des G-BA [11] und der bereits verabschiedeten Therapiehinweise [12, 13] ist die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren in der Monotherapie auf die Patienten zu beschränken, bei denen sowohl Metformin als auch Sulfonylharnstoffe zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikation oder Unverträglichkeit nicht eingesetzt werden können.

Bei der Betrachtung der Zweifachtherapie wird wieder die Zielpopulation betrachtet, da die Therapie mit Metformin + Linagliptin aufgrund des gezeigten Zusatznutzens (siehe Modul 4 Abschnitt 4.4.2) die Therapie mit Metformin + Sulfonylharnstoffen in der Therapiekaskade ersetzen könnte.

In der Dreifachtherapie kann ein DPP-4-Inhibitor gemäß der Therapiehinweise [12, 13] mit einer Kombination von Metformin und einem Sulfonylharnstoff eingesetzt werden, wenn

diese Kombination allein nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.

Analog zur Zielpopulation ergeben sich folgende Zuteilungen zu den Therapieregimen:

Monotherapie

- Diabetes mellitus Typ 2 Patienten, die aufgrund einer Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation in der Monotherapie nicht mit Metformin oder Sulfonylharnstoffen behandelt werden können:

148.697 GKV-Patienten

72.038 „DPP-4-Inhibitoren“

+ 76.659 „Sonstige“

Zweifachtherapie

- Diabetes mellitus Typ 2 Patienten, für die eine Zweifachtherapie mit Metformin in Frage kommt:

681.919 GKV-Patienten

286.963 „Metformin + Sulfonylharnstoffe“

+ 348.613 „Metformin + DPP-4-Inhibitoren“

+ 46.343 „Metformin + Sonstige“

Dreifachtherapie

- Die Anzahl der Patienten, die gemäß der Therapiehinweise einer Dreifachtherapie bedürfen, ist identisch mit der Patientenzahl gemäß Zulassung.
- Diabetes mellitus Typ 2 Patienten, für die eine Dreifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff in Frage kommt:

69.536 GKV-Patienten

60.717 „Metformin + Sulfonylharnstoffe + DPP-4-Inhibitoren“

+ 8.819 „Metformin + Sulfonylharnstoffe + Sonstige“)

Demnach ergeben sich für die maximale GKV-relevante Population gemäß der Therapiehinweise insgesamt 900.152 GKV-Patienten.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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.

Die Verfahrensordnung des G-BA Kapitel 5 1. Abschnitt § 3 Abs. 1 [69] definiert einen Zusatznutzen wie folgt:

Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hinsichtlich der Parameter:

Verbesserung des Gesundheitszustandes

Verkürzung der Krankheitsdauer

Verlängerung des Überlebens

Verringerung von Nebenwirkungen

Verbesserung von Lebensqualität.

Das Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich dieser Parameter wird ebenfalls in der Verfahrensordnung definiert:

Erheblicher Zusatznutzen

Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen nach § 4 Absatz 13 AMG und 4. Kapitel § 26 Absatz 1 VerfO des Gemeinsamen Bundesausschusses [69].

Zur Abgrenzung schwerwiegender Nebenwirkungen (gegenüber anderer Nebenwirkungen) wird die Definition des AMG §4 Abs.13 in der Verfahrensordnung des G-BA verwendet:

Schwerwiegende Nebenwirkung

- Tödlich oder lebensbedrohlich
- Eine stationäre Behandlung oder Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich macht

- Eine bleibende oder schwerwiegende Behinderung oder Invalidität
- Eine kongenitale Anomalie bzw. ein Geburtsfehler.

Beträchtlicher Zusatznutzen

Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 erreicht wird, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome, eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Linderung der Erkrankung, eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen oder eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen [69].

Geringer Zusatznutzen

Wenn eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne §3 Abs.1 erreicht wird, insbesondere hinsichtlich einer Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Lebensdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität; insbesondere eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung oder eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen [69].

Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen

Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt [69].

Dieser Kriterienkatalog umfasst verschiedene Alternativkonstellationen, die bei Vorliegen signifikanter Ergebnisse zu einer entsprechenden Nutzenkategorisierung der Endpunkte führen.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Linagliptin	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichte und Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert war und die nicht für eine Therapie mit Sulfonylharnstoff geeignet sind (Monotherapie)	nicht quantifizierbar	148.697
	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten (Kombination mit Metformin)	beträchtlich	681.919
	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, bei denen Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie bestehend aus Metformin und Sulfonylharnstoff zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichten und noch nicht für eine Therapieeskalation auf Insulin geeignet sind (Kombination mit Metformin + Sulfonylharnstoff)	nicht quantifizierbar	69.536

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

Monotherapie

In der Monotherapie war es aus methodischen Gründen nicht möglich, einen adäquaten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchzuführen, weshalb der Zusatznutzen im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen nicht quantifiziert werden kann.

Wie im Folgenden beschrieben wird, ergibt sich für Patienten, die nur einer oralen Monotherapie bedürfen, allerdings aufgrund einer KI/UV weder mit Metformin noch mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden können, ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

Nach Nichterreichen der Therapieziele durch nicht-medikamentöse Maßnahmen ist laut den Therapieempfehlungen der AkdÄ [17] und der DDG-Leitlinie [9] Metformin Mittel der 1. Wahl. Bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit gegenüber Metformin werden als 2. Wahl Sulfonylharnstoffe empfohlen. Als Alternativoptionen in der dritten Linie listet die Therapieempfehlung der AkdÄ in alphabetischer Reihenfolge Alpha-Glukosidase-Hemmer, Glinide, Glitazone und Insulin auf. Diese können aufgrund von Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder Risiken bei besonderen Patientengruppen jedoch nicht uneingeschränkt eingesetzt werden:

Metformin [32]

- Kontraindikation bei Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- Kontraindikation bei Leberinsuffizienz
- potentiell therapielimitierende (sehr häufig vorkommende) gastrointestinale Nebenwirkungen

Sulfonylharnstoffe [33, 34]

- Warnhinweise/Kontraindikation bei (schwerer) Nierenfunktionsstörung
- Kontraindikation bei schwerer Leberinsuffizienz
- Warnhinweise existieren darüber hinaus für Patienten mit erhöhtem Hypoglykämierisiko

Alpha-Glucosidase-Hemmer [35]

- Kontraindikation bei schwerer Nierenfunktionsstörung
- Kontraindikation bei schwerer Leberinsuffizienz
- Häufig bis sehr häufig auftretende gastrointestinale Nebenwirkungen wie etwa Übelkeit, Völlegefühl oder Blähungen zurückzuführen [70, 71].

Alle bisher betrachteten Medikamente lassen sich aufgrund von Kontraindikationen bei schwerer Nierenfunktionsstörung und schwerer Leberinsuffizienz nicht einsetzen.

Glinide

Für Glinide gilt generell ein Ausschluss aus der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV. „Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist“ [18].

Glitazone

Für Glitazone gilt bis auf begründete Einzelfälle ein Ausschluss aus der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV [19].

GLP-1-Analoga [36, 37]

GLP-1-Analoga sind nicht für die Monotherapie zugelassen.

Insulin [9]

In der Leitlinie der DDG ist der Patient, für den die Einleitung einer Insulintherapie empfohlen wird, charakterisiert durch erstens einen HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ und zweitens durch eine fortgeschrittene Phase der Erkrankung, die einen Insulinmangel aufweist.

Durch diese Ausführungen zeigt sich, dass zahlreiche Patienten die zunächst eine Monotherapie benötigen, diese nicht mit einem Insulin beginnen sollten.

DPP-4-Inhibitoren [10, 39, 40]

Obwohl DPP-4-Inhibitoren in der Monotherapie in den nationalen Leitlinien bislang nicht vorgesehen sind, sind Sitagliptin, Vildagliptin und Linagliptin für die eingeschränkte Monotherapie zum Einsatz bei Patienten, für die Metformin nicht geeignet ist, zugelassen. Ein Einsatz von Sitagliptin bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Nierenfunktionsstörung ist jedoch nur unter Dosisreduktion empfohlen. Hinsichtlich der Verwendung von Sitagliptin bei schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Daten vor [40]. Für Vildagliptin wird bei mäßiger bis terminaler Nierenfunktionsstörung ebenfalls eine Dosisreduktion empfohlen. Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung sollte Vildagliptin nicht eingenommen werden [39].

Wie in der oben stehenden Kaskade aufgezeigt, verbleibt für Patienten mit besonderen Therapieanforderungen, insbesondere bei Nieren- und Leberfunktionsstörungen in unterschiedlichem Ausmaß, nur Linagliptin als Therapieoption. Linagliptin erfüllt außerdem die neuen Kriterien der (amerikanischen) Zulassungsbehörden hinsichtlich einer hinreichenden Sicherheit bezüglich kardiovaskulärer Risiken, was auch entsprechend in der Fachinformation beschrieben ist [10, 72, 73].

Bei den oben beschriebenen Patienten ist auch eine Therapie mit Metformin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff nicht angezeigt. Insofern ergibt sich für die Gruppe von Patienten, welche nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie darüber hinaus mit keinem anderen Therapeutikum behandelt werden können, ein Alleinstellungsmerkmal von Linagliptin in der Monotherapie.

Aufgrund dieses Solitärstatus existiert ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen von Linagliptin in der Monotherapie.

Zweifachtherapie

In der Zweifachtherapie besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber Glimperid. Daher liegt für alle Patienten, die mit einer oralen Zweifachtherapie behandelt werden müssen, ein insgesamt beträchtlicher Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen vor.

Die Studiendaten zeigen, dass Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor allem hinsichtlich der Vermeidung von unerwünschten Ereignissen als Folge der Erkrankung oder der medikamentösen Therapie, insbesondere auch alternativer Antidiabetika, einen teils erheblichen und in der Gesamtschau beträchtlichen Zusatznutzen aufweist (Abschnitt 4.4.2 in Modul 4). Die Ergebnisse für mehrere Endpunkte zeigen statistisch signifikant, dass schwerwiegende Nebenwirkungen wie etwa schwere Hypoglykämien oder kardiovaskuläre Ereignisse durch Linagliptin im Vergleich zu Glimperid (zweckmäßige Vergleichstherapie) weitestgehend vermieden werden können.

Darüber hinaus werden aber auch nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen/unerwünschte Ereignisse wie etwa Hypoglykämien oder eine Gewichtszunahme durch Linagliptin im Vergleich zu Glimperid signifikant und in einem bedeutsamen Ausmaß vermieden. Hierbei handelt es sich um unerwünschte Ereignisse, welche einen Einfluss auf die Lebenserwartung reduzierende Parameter (zum Beispiel Gewichtszunahme → Zunahme der Insulinresistenz, metabolisches Syndrom, Erhöhung des kardiovaskulären Risikos) wie aber auch auf die Lebensqualität der Patienten haben.

Dreifachtherapie

In der Dreifachtherapie liegt für die Patienten ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor. Bei dieser Population handelt es sich um jene Patienten, die, wie bereits auch im Therapiehinweis des G-BA dargestellt, aufgrund einer nicht ausreichenden Blutzuckereinstellung unter einer Zweifachtherapie einer Therapieeskalation bedürfen. Dafür kommen folgende Dreifachkombinationen sowie die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Insulin in Betracht, wobei therapierelevante Einschränkungen zu beachten sind:

Metformin + Sulfonylharnstoff + Alpha-Glukosidase-Hemmer

Für Alpha-Glukosidase-Hemmer bestehen die Kontraindikationen schwere Nierenfunktionsstörung und schwere Leberinsuffizienz

Metformin + Sulfonylharnstoff + Glinide

Für Glinide gilt generell ein Ausschluss aus der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV. „Ausgenommen ist die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 25 ml / min mit Repaglinid, soweit keine anderen oralen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist“ [18].

Metformin + Sulfonylharnstoff + Glitazone

Für Glitazone gilt bis auf begründete Einzelfälle ein Ausschluss aus der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV [19].

Metformin + Sulfonylharnstoff + Insulin

In der Leitlinie der DDG ist der Patient, für den die Einleitung einer Insulintherapie empfohlen wird, charakterisiert durch erstens einen HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ und zweitens durch eine fortgeschrittene Phase der Erkrankung, die einen Insulinmangel aufweist [9]. Da Sulfonylharnstoffe und Insuline jeweils ein ausgeprägtes substanzeigenes Hypoglykämierisiko haben, bedarf diese Kombination einer besonders strengen Indikation und ärztlichen Überwachung [33, 74].

Metformin + Sulfonylharnstoff + GLP-1-Analoga

Siehe Argumentation GLP-1-Analoga in der Monotherapie.

Metformin + Insulin

In der Leitlinie der DDG ist der Patient, für den die Einleitung einer Insulintherapie empfohlen wird, charakterisiert durch erstens einen HbA1c-Wert $\geq 7,5\%$ und zweitens durch eine fortgeschrittene Phase der Erkrankung, die einen Insulinmangel aufweist [9].

Speziell für Patienten, mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko oder Patienten, die aus beruflichen Gründen ein hohes Risiko für Eigen- oder Fremdgefährdung durch Hypoglykämien haben, bedarf die Einleitung einer Insulintherapie einer strengen Indikation [75].

Die Zulassungsstudie 1218.18 mit Linagliptin vs. Placebo zusätzlich zu einer Basistherapie mit Metformin + Sulfonylharnstoff hat den medizinischen Nutzen der Dreifachtherapie mit Linagliptin gezeigt. Für Patienten mit unzureichender glykämischer Kontrolle unter Metformin + Sulfonylharnstoff und einer noch nicht indizierten Insulintherapie aufgrund des Krankheitsstadiums oder einer Fremd- oder Eigengefährdung durch das hohe Insulin-bedingte Hypoglykämierisiko, haben DPP-4-Inhibitoren wie Linagliptin ein Alleinstellungsmerkmal. Hieraus ergibt sich für die Dreifachtherapie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

Im ersten Schritt wurde nach relevanten Informationen auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de), IQWiG (www.iqwig.de), der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) (www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de) sowie der *International Diabetes Federation* (www.idf.org) und Weltgesundheitsorganisation (www.who.int/topics/diabetes_mellitus/en/) recherchiert. Des Weiteren wurden Fachbücher zu Diabetes, Artikel aus der Fachpresse und Beiträge für die DDG-Tagung 2012 bzgl. benötigter Informationen durchgesehen und geprüft.

Für einen kurzen Überblick über die Erkrankung, ihre Ätiologie, Pathogenese und Komplikationen wurden Fachbuchinformationen zu Diabetes [1, 2] sowie relevanten Publikationen aus Fachzeitschriften der Diabetologie [3] und dem Deutschen Ärzteblatt [76] herangezogen. Daten bzgl. diabetischer Neuropathien entstammen der Nationalen Versorgungsleitlinie zu Neuropathien bei Diabetes im Erwachsenenalter [5]. Daten bzgl. diabetischer Nephropathie entstammen der Nationalen Versorgungsleitlinie zu Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter [6] sowie einem relevanten Beitrag auf der letzten Tagung der Deutschen Diabetes Gesellschaft [8].

Der Stufenplan der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wurde der entsprechenden Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft entnommen [9].

Für die Ziele der Diabetesbehandlung wurde die St. Vincent Deklaration [15], die aktuelle Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [9] sowie der Vorbericht des IQWiG „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2“ [16] herangezogen.

Die Aussage, dass kaum Endpunktstudien hinsichtlich des Potentials der Reduktion makrovaskulärer Komplikationen zu den verfügbaren Antidiabetika vorliegen, wurde zwei Leitlinien entnommen [9, 17]. Die Informationen hinsichtlich der Forderung der FDA, Daten zur kardiovaskulären Sicherheit vorzulegen, wurden direkt auf der Homepage der FDA recherchiert und einer Publikation eines Mitglieds des entsprechenden FDA-Komitees entnommen [20-22].

Informationen bzgl. des Auftretens von Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurden einer aktuellen Analyse der Daten eines deutschen Diabetes-Registers entnommen, die durch das Screening der DDG-Tagungsbeiträge identifiziert wurde und anschließend als Vollpublikation erschien [25]. Weitere relevante Quellen zu Hypoglykämien [27, 29-31] wurden mittels einer gezielten Recherche in renommierten wissenschaftlichen Fachzeitschriften identifiziert.

Daten bzgl. des Risikos von Hypoglykämien unter verschiedenen Therapien basieren auf dem Fachbuch Diabetes [28], der Leitlinie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft „Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“ [17] und einem Fachartikel [27] sowie der Fachinformation Trajenta® [10].

Die Auswirkungen der antihyperglykämischen Therapie auf das Körpergewicht wurden den Leitlinien [9, 17] sowie der Fachinformation von Trajenta® [10] entnommen.

Informationen bzgl. Kontraindikationen und Unverträglichkeiten für verschiedene antihyperglykämische Therapien wurden den entsprechenden Fachinformationen (recherchiert unter <http://www.fachinfo.de/>) entnommen [10, 32, 38-41]. Therapieeinschränkungen bei einzelnen Berufsgruppen wurden einer Empfehlung der Deutschen Diabetes Gesellschaft entnommen [75].

Daten zu Anwendung von DPP-4-Inhibitoren bei Nierenfunktionsstörungen entstammen der Leitlinie zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 [9], den Therapiehinweisen des G-BA zu Gliptinen [11-13], den Fachinformationen von den sich aktuell auf dem Markt befindenden DPP-4-Inhibitoren [39-41] sowie den Informationen der European Medicines Agency (EMA) zu Sitagliptin [44]. Informationen zur Anwendung von Linagliptin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden entsprechenden klinischen Studien entnommen [42, 43, 45].

Die detaillierten Informationen zur Literaturrecherche zu Prävalenz und Inzidenz findet sich in der Stellungnahme von Boehringer Ingelheim zur vom IQWiG am 28.12.2011 fertig gestellten Nutzenbewertung zu Linagliptin [47] und in den dort erbrachten Referenzen [48, 49, 52, 55, 57, 59, 60, 65].

Daten zur Epidemiologie des Diabetes mellitus entstammen dem Diabetes Atlas der *International Diabetes Federation* [53, 54], dem Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes [57], dem Statistischen Bundesamt [61], dem Weißbuch Diabetes [65] und der deutschen epidemiologischen Studie DETECT [50, 51, 58, 62].

Zur Abschätzung der Patientenpopulationen, wurden die Therapiehinweise des G-BA zu Gliptinen herangezogen [11-13] sowie die *Disease Analyzer*-Studie von IMS Health [64, 68].

Für die Erörterung des Solitärstatus von Linagliptin wurden Beschlüsse des gemeinsamen Bundesausschusses [18, 19], eine in einer internationalen Fachzeitschrift veröffentlichte Publikation zur kardiovaskulären Sicherheit von Linagliptin [72] sowie eine Leitlinie der FDA zum kardiovaskulären Risiko bei Diabetes mellitus [73] verwendet.

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] Kellerer M, Häring HU. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H, Hrsg. Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart 2011. S. 73-84.
- [2] Janka HU. Allgemeiner Überblick über Gefäßkrankheiten bei Diabetes mellitus. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H, Hrsg. Diabetologie in Klinik und Praxis. Stuttgart 2011. S. 354-64.
- [3] Sämann A, Tajiyeva O, Müller N, Tschauner T, Hoyer H, Wolf G, et al. Prevalence of the diabetic foot syndrome at the primary care level in Germany: a cross-sectional study. *Diabet Med.* 2008;25:557-63.
- [4] Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998 Jul 23;339(4):229-34.
- [5] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung. Version 1.2 basierend auf der Fassung vom August 2011 (Stand 28.11.2011). 2011. Verfügbar unter: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_neuro/pdf/nvl-t2d-neuro-lang.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
- [6] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung. 1. Auflage. Version 1.3. basierend auf der Fassung von September 2010 (Stand November 2011). 2011. Verfügbar unter: <http://www.deutsche-diabetes->

- gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/NVL-DM2-Nephro-lang-ddg-1.3-111121.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
- [7] Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007. 2008. Verfügbar unter: http://www.bundesverband-niere.de/files/QuaSi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
- [8] Merker L, Gallwitz B, Waldeck B, Schoene K, editors. Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei Menschen mit Typ-2-Diabetes in Deutschland - Ergebnisse einer bundesweiten repräsentativen Erhebung. 47. Jahrestagung Deutsche-Diabetes-Gesellschaft. 2012 16.-19. Mai 2012; Stuttgart.
- [9] Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie. 2009;4:32-64.
- [10] Boehringer Ingelheim. Fachinformation Trajenta. 2011. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/> (abgerufen am: 26.07.2012).
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren vom 7. Dezember 2010. 2010. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1509/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine_TrG.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin vom 18. Dezember. 2008. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin vom 10. April 2008. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_BAnz.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 SGB V – Linagliptin; 29. März. 2012. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1472/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin.pdf. (abgerufen am: 19.07.2012).
- [15] Regionalbüros von W. H. O. und I. D. F. Diabetes Mellitus in Europa: Ein Problem in jedem Lebensalter und in allen Ländern. Ein Modell zur Prävention und Selbstbetreuung. Die St. Vincent Deklaration. 1989. Verfügbar unter: http://www.diabetiker-hannover.de/diab_hannover/archiv/svd.htm (abgerufen am: 19.07.2012).
- [16] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Vorbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ-2.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).

- [17] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. 2009. Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/PDF/Diabetes2.pdf> (abgerufen am: 19.07.2012).
- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glinide zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, Vom 17. Juni 2010. 2010. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1260/2010-06-17_AM-RL3_Glinide_TrG.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
- [19] Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III - Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ, vom 17. Juni. 2010. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
- [20] Food and Drug Administration. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting, April 1-2. 2009. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM149248.pdf> (abgerufen am: 19.07.2012).
- [21] Food and Drug Administration. Summary Minutes: Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee July 1-2. 2008. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/minutes/2008-4368m-Final.pdf> (abgerufen am: 19.07.2012).
- [22] Goldfine AB. Assessing the Cardiovascular Safety of Diabetes Therapies. *New Eng J Med.* 2008;359(11):1092-5.
- [23] Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J.* 2011 Aug;32(15):1900-8.
- [24] Roumie C.L., Hung A.M., Liu X., Greevy R.A., Grijalva C., Murff H.J., et al. Incident Oral Antidiabetic Drugs and Risk of Cardiovascular Events. *Circulation.* 2011;124: A12985.
- [25] Tschöpe D, Bramlage P, Binz C, Krekler M, Plate T, Deeg E, et al. Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients - an analysis of the DiaRegis registry. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10(66).
- [26] Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Jun;4(6):1121-7.
- [27] Holstein A, Egberts EH. Risk of Hypoglycaemia with Oral Antidiabetic Agents in Patients with Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003;111:405-14.
- [28] Gallwitz B, Joost HG, Klein H, Matthaei S. Insulinotrope orale Antidiabetika und inkretinbasierte Therapieformen. In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H, Hrsg. *Diabetologie in Klinik und Praxis.* Stuttgart 2011. S. 167-80.

- [29] Zoungas S, Patel A, Chalmers J, Galan BE, Qiang L, Billot L, et al. Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *New Eng J Med.* 2010;363(15):1410-8.
- [30] Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(5):1164-70.
- [31] Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009;301(15):1565-72.
- [32] Merck Serono GmbH. Fachinformation Glucophage. 2010. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [33] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl. 2011. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [34] STADAPharm GmbH. Fachinformation Glibenclamid STADA. 2010. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [35] AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Acarbose AbZ. 2010. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [36] Eli Lilly Nederland B. V. Fachinformation Byetta. 2012. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [37] Novo Nordisk. Fachinformation Victoza. 2012. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [38] Novo Nordisk. Fachinformation Actrapid. 2011. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [39] Novartis Pharma. Fachinformation Galvus. 2012. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [40] Merck Sharp & Dohme. Fachinformation Januvia. 2012. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 25.05.2012).
- [41] AstraZeneca Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Onglyza. 2011. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [42] Blech S, Ludwig-Schwelling E, Grafe-Mody EU, Withopf B, Wagner K. The metabolism and disposition of the oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, linagliptin, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(4):667-78.
- [43] Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.43. Document number: U11-3170-01. (Data on file) 2011.
- [44] European Medicines Agency. Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Sitagliptin. 2012. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
- [45] Gräfe-Mody U, Friedrich C, Port A, Ring A, Retlich S, Heise T, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diab Obes Met.* 2011(13):939-46.
- [46] Boehringer Ingelheim. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Linagliptin (Trajenta®). 2011. Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/20/> (abgerufen am: 19.07.2012).
- [47] Boehringer Ingelheim und Lilly Deutschland. Stellungnahme von Boehringer Ingelheim und Lilly Deutschland zur Nutzenbewertung des Linagliptin (Trajenta®) Dossiers durch das IQWiG, IQWiG-Berichte – Nr. 111 2012. Verfügbar unter:

- http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1919/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin_ZD.pdf.
- [48] Robert Koch-Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2009“. 2011. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=13126&p_sprache=d&p_uid=&p_aid=&p_lfd_nr=1 (abgerufen am: 19.07.2012).
- [49] Robert Koch-Institut. GBE kompakt: Diabetes mellitus in Deutschland. 2011. Verfügbar unter: <http://edoc.rki.de/series/gbe-kompakt/2011-8/PDF/8.pdf> (abgerufen am: 19.07.2012).
- [50] Pittrow D, Wittchen HU, Pieper L, Klotsche J. DETECT: Ergebnisse einer klinisch-epidemiologische Querschnitts- und Verlaufsstudie mit 50.000 Patienten in 3.000 Hausarztpraxen. München. 2007.
- [51] Huppertz E, Pieper L, Klotsche J, Stridde E, Pittrow D, Bohler S, et al. Diabetes Mellitus in German Primary Care: quality of glycaemic control and subpopulations not well controlled - results of the DETECT study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(1):6-14.
- [52] Hauner H, Hanisch J, Bramlage P, Steinhagen-Thiessen E, Schunkert H, Jockel KH. Prevalence of undiagnosed Type-2-diabetes mellitus and impaired fasting glucose in German primary care: data from the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(1):18-25.
- [53] International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 4th edition - Diabetes estimates (2010). 2010. Verfügbar unter: http://www.idf.org/sites/default/files/DM%202010_7%20regions.xls (abgerufen am: 19.07.2012).
- [54] International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 4th edition - Diabetes estimates (2030). 2010. Verfügbar unter: http://www.idf.org/sites/default/files/DM%202030_7%20regions.xls (abgerufen am: 19.07.2012).
- [55] Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, et al. High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. *The KORA survey 2000. Diabetologia*. 2003 Feb;46(2):182-9.
- [56] Meisinger C, Strassburger K, Heier M, Thorand B, Baumeister SE, Giani G, et al. Prevalence of undiagnosed diabetes and impaired glucose regulation in 35-59-year-old individuals in Southern Germany: the KORA F4 Study. *Diabet Med*. 2010 Mar;27(3):360-2.
- [57] DiabetesDe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes. 2011. Verfügbar unter: http://profi.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_Texte/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2011_Imprimatur_20_10_2010.pdf (abgerufen am: 30.07.2012).
- [58] Böhler S, Detect Study Group. Versorgungsqualität bei Typ 2 Diabetes: Ergebnisse der DETECT –Studie. 2006. Verfügbar unter: http://www.detect-studie.de/publikationen/boehler_ikfe_mainz.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
- [59] Robert Koch-Institut, Statistisches Bundesamt. Diabetes Mellitus (Heft 24). 2005. Verfügbar unter: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/ren4T3cctjHcA/PDF/20Vo4CXYDBpeQ_47.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).

- [60] Hauner H. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. In: Deutsche Diabetes-Union, Hrsg. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010. Mainz: Kirchheim Verlag; 2010. S. 8-13.
- [61] Statistisches Bundesamt. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit: Bevölkerungsfortschreibung 2008. 2010. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsst and/Bevoelkerungsfortschreibung2010130087004.pdf? blob=publicationFile> (abgerufen am: 19.07.2012).
- [62] Kurth B-M. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). Bundesgesundheitsbl 2012. Robert Koch Institut. 2012. Verfügbar unter: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/Degs/BGBL_2012_55_BM_Kurth.pdf? blob=publicationFile (abgerufen am: 19.07.2012).
- [63] IMS. Presentation: Market Insights concerning Diabetes, based on IMS © Disease Analyzer and IMS © LRx. Data on file. 2011.
- [64] Becher H, Kostev K, Schroder-Bernhardi D. Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009;47(10):617-26.
- [65] Häussler B, Klein S, Hagenmeyer EG. Epidemiologie des Diabetes und seiner Folgeerkrankungen. In: Häussler B, Klein S, Hagenmayer EG, Hrsg. Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven. Stuttgart: Thieme; 2010. S. 1-17.
- [66] Rathmann W, Meisinger C. Wie häufig ist Typ-2-Diabetes in Deutschland? Ergebnisse aus den MONICA/KORA-Studien. Diabetologie. 2010;6(3):170-6.
- [67] Meisinger C, Kandler U, Ladwig KH. Living alone is associated with an increased risk of type 2 diabetes mellitus in men but not women from the general population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. Psychosom Med. 2009 Sep;71(7):784-8.
- [68] IMS. Presentation: Market Insights concerning Diabetes, based on IMS © Disease Analyzer and IMS © LRx. Data on file. 2012.
- [69] Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand 19.01.2012). 2008. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-598/VerfO_2012-01-19.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
- [70] Bayer Vital GmbH. Fachinformation Glucobay. 2011. Verfügbar unter: www.fachinfo.de (abgerufen am: 30.07.2012).
- [71] Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). Diabetes Care. 1999 Jun;22(6):960-4.
- [72] Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. Cardiovasc Diabetol. 2012;11:3.
- [73] Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. 2008. Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/G uidances/UCM071627.pdf> (abgerufen am: 19.07.2012).
- [74] Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Huminsulin. 2010. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).

- [75] Deutsche Diabetes Gesellschaft. Ausschuss Soziales der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. Empfehlungen zur Beurteilung beruflicher Möglichkeiten von Personen mit Diabetes 2004. Verfügbar unter: <http://www.ddb-bw.de/Freigegebene%20Dokumente/Empfehlungen%20zur%20Beurteilung%20beruflicher%20M%C3%B6glichkeiten%20von%20Personen%20mit%20Diabetes.pdf> (abgerufen am: 19.07.2012).
- [76] Seufert J. Kardiovaskuläre Endpunktstudien in der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus. Dtsch Ärztebl. 2006;103(14):A934-A42.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Zusammenfassung 3.3

Diabetes mellitus Typ 2 Patienten werden mit Linagliptin 5 mg (Trajenta®) kontinuierlich mit einer Tablette pro Tag behandelt. Linagliptin (Trajenta®) wird in Packungsgrößen von 30, 60 und 100 Tabletten angeboten.

Die GKV-relevanten Jahrestherapiekosten pro Patient für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ergeben sich wie folgt (Datenauszug aus Tabelle 3-10):

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Anzahl der Patienten	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - Zu bewertendes Arzneimittel		
<u>Monotherapie</u> Linagliptin (Trajenta®, Boehringer Ingelheim)	148.697	607,21 €
<u>Zweifachtherapie</u> Linagliptin (Trajenta®, Boehringer Ingelheim) + Metformin	681.919	638,88 €- 702,23 €
<u>Dreifachtherapie</u> Linagliptin (Trajenta®, Boehringer Ingelheim) + Metformin + Glimepirid	69.536	667,96 €- 853,93 €
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - Zweckmäßige Vergleichstherapie		
<u>Monotherapie</u> Glimepirid	148.697	29,08 €- 151,70 €
<u>Zweifachtherapie</u> Glimepirid + Metformin	681.919	60,75 €- 246,72 €
<u>Kombination mit Insulin</u> Metformin + Humaninsulin	69.536	376,09 €- 783,85 €

Boehringer Ingelheim erwartet bis 2018 eine Anzahl von 63.514 Patienten, die mit Linagliptin behandelt werden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation 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 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Zielpopulation – zu bewertendes Arzneimittel				
Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim)	<p>Zielpopulation: Trajenta[®] ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:</p> <p>Als Monotherapie: bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.</p> <p>Als Kombinationstherapie: in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [1].</p>	Kontinuierlich: einmal täglich	Kontinuierlich	365 Tage

Zielpopulation – zweckmäßige Vergleichstherapie				
Glimepirid	Als Kombinationstherapie: bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [2].	Kontinuierlich: einmal täglich	Kontinuierlich	365 Tage
Metformin + Humaninsulin	Als Kombinationstherapie: bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [3, 4].	Kontinuierlich: 1-3 mal täglich	kontinuierlich	365 Tage
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen – zu bewertendes Arzneimittel				
Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim)	Zielpopulation: Trajenta [®] ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als Monotherapie: bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. Als Kombinationstherapie: in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [1].	Kontinuierlich: einmal täglich	Kontinuierlich	365 Tage
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen – zweckmäßige Vergleichstherapie				

Glimepirid	Als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend und die wegen Unverträglichkeit nicht mit Metformin behandelt werden können Als Kombinationstherapie: bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [2].	Kontinuierlich: einmal täglich	Kontinuierlich	365 Tage
Metformin + Humaninsulin	Als Kombinationstherapie: bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [3, 4].	Kontinuierlich: 1- 3 mal täglich	Kontinuierlich	365 Tage

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

Die Angaben in Tabelle 3-3 basieren auf den Fachinformationen von Linagliptin, Metformin, Glimepirid und Humaninsulin [1-3, 5] sowie der DDG-Leitlinie [4].

Die Berechnung der erforderlichen Dosis wird in Abschnitt 3.3.2 näher beschrieben.

Die Anzahl der Behandlungen pro Jahr resultiert aus der täglichen oralen Einnahme von Metformin, Glimepirid und Linagliptin und der täglichen Injektionsmenge von Humaninsulin. Zur Berechnung der Dosierungen wurden die im G-BA Beschluss vom 29.03.2012 angegebenen Dosen pro Tag der jeweiligen Medikation zu Grunde gelegt [6].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zielpopulation – zu bewertendes Arzneimittel		
Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim)	<p>Zielpopulation: Trajenta[®] ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:</p> <p>Als Monotherapie: bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.</p> <p>Als Kombinationstherapie: in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [1].</p>	365 (tägliche Einnahme)
Zielpopulation – zweckmäßige Vergleichstherapie		
Glimepirid	<p>Glimepirid ist angezeigt:</p> <p>Als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend und die wegen Unverträglichkeit nicht mit Metformin behandelt werden können</p> <p>Als Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [2].</p>	365 (tägliche Einnahme)
Metformin + Humaninsulin	<p>Als Kombinationstherapie: bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [3, 4].</p>	365 (tägliche Einnahme bzw. Injektion)
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen – zu bewertendes Arzneimittel		
Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim)	Zielpopulation: Trajenta [®] ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:	365 (tägliche Einnahme)

	<p>Als Monotherapie: bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.</p> <p>Als Kombinationstherapie: in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [1].</p>	
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen – zweckmäßige Vergleichstherapie		
Glimepirid	<p>Glimepirid ist angezeigt:</p> <p>Als Monotherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend und die wegen Unverträglichkeit nicht mit Metformin behandelt werden können</p> <p>Als Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [2].</p>	365 (tägliche Einnahme)
Metformin + Humaninsulin	<p>Als Kombinationstherapie: bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [3, 4].</p>	365 (tägliche Einnahme bzw. Injektion)

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie 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 3-5: 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)
zu bewertendes Arzneimittel	
<u>Monotherapie:</u> Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim)	Linagliptin 365 DDD = 1.825 mg
<u>Zweifachtherapie:</u> Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim) + Metformin	Linagliptin 365 DDD = 1.825 mg Metformin 365 DDD = 365 – 1.095 g
<u>Dreifachtherapie:</u> Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim) + Metformin + Glimepirid	Linagliptin 365 DDD = 1.825 mg Metformin 365 DDD = 365 – 1.095 g Glimepirid 365 DDD = 365 – 2.190 mg
zweckmäßige Vergleichstherapie	
<u>Monotherapie:</u> Glimepirid	Glimepirid: 365 DDD = 365 mg – 2.190 mg
<u>Zweifachtherapie:</u> Glimepirid + Metformin	Glimepirid 365 DDD = 365 – 2.190 mg Metformin 365 DDD = 365 – 1.095 g
<u>Dreifachtherapie:</u> Humaninsulin + Metformin	Humaninsulin 365 DDD = 12.775– 25.550 IU (internationale Einheit) Metformin 365 DDD = 365 – 1.095 g

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Für Linagliptin wird nur eine Stärke (5 mg) in den Verkehr gebracht. Laut Fachinformation beträgt die Dosierung von Linagliptin 5 mg einmal täglich [1]. Die definierte tägliche Dosis (DDD) von Linagliptin ist somit 5 mg [7].

Für Glimepirid wird eine Stärke zwischen 1 und 6 mg laut Fachinformation zugrunde gelegt [2]. Die DDD von Glimepirid beträgt laut dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2 mg [7].

Für Metformin gilt eine Tagesdosis von 1.000 bis 3.000 mg gemäß Fachinformation [3]. Die DDD beträgt 2.000 mg [7].

Bei Insulin entspricht die Tagesdosis 0,5 bis 1 IU [4] pro kg Körpergewicht, was bei einem angenommenen Körpergewicht von 70 kg [6] eine Dosis von 35 bis 70 IU ergibt. Die DDD laut DIMDI beträgt 40 IU [7].

Die bei der Berechnung der notwendigen Humaninsulindosis zugrunde gelegten 70 kg sind vermutlich stark unterschätzt, da das Körpergewicht in der relevanten Patientenpopulation über dem Durchschnitt liegt. Die Mikrozensus-erhebung 2009 des Statistischen Bundesamtes ergab die in Tabelle 3-J dargestellten Durchschnittsgewichte in der Altersgruppe mit der höchsten T2DM Prävalenz (vgl. Tabelle 3-C).

Tabelle 3-J: Durchschnittliches Gewicht der Altersgruppe 50-75+ nach der Mikrozensus-Erhebung von 2009

Altersgruppe (Jahre)	Männer	Frauen	Gesamt
50-55	85,8 kg	69,4 kg	77,7 kg
55-60	85,9 kg	70,7 kg	78,3 kg
60-65	85,2 kg	71,0 kg	78,1 kg
65-70	84,4 kg	71,2 kg	77,6 kg
70-75	83,3 kg	71,3 kg	77,0 kg
75 und mehr	79,0 kg	67,4 kg	72,0 kg

Nimmt man die Daten der DETECT-Studie, einer mehrstufigen bundesweiten klinisch-epidemiologischen Querschnitts- und Längsschnittstudie aus dem Jahr 2003, hinzu, zeigt sich, dass von 8.188 Typ 2-Diabetikern 39,4% einen als Übergewicht klassifizierten BMI aufwiesen und weitere 43,6% einen als Fettleibigkeit klassifizierten. [8]

Die CHOICE-Studie betrachtete mit Insulin behandelte Diabetiker und fand bei diesen ein Durchschnittsgewicht von 89 kg . Die Daten aus der INSTIGATE-Studie zeigen einen Insulinbedarf von bereits 62,2 IU pro Tag nach 6 Monaten bei Patienten mit interventionsbedürftiger Stoffwechsellage und Adipositas [9].

Insofern ist davon auszugehen, dass das Gewicht der Mehrheit der Diabetiker deutlich über 70 kg liegt und somit die tatsächlich benötigte Humaninsulindosis größer ist, als in den Berechnungen in Tabelle 3-5 angenommen. Wenn man die Daten der CHOICE-Studie berücksichtigt, läge die durchschnittliche Menge des benötigten Insulins eher zwischen 44,5 und 89 IU pro Tag.

Im Folgenden wird die in der Fachinformation genannte Tagesdosis zugrunde gelegt [1], entsprechend des G-BA-Beschlusses vom 29.03.2012 [6].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde wie folgt berechnet:

- Linagliptin

Dosierungsempfehlung pro Tag: 5 mg

Jahresdurchschnittsverbrauch: $5 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 1.825 \text{ mg}$

- Glimepirid

Dosierungsempfehlung pro Tag: 1 mg – 6 mg

Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: $1 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 365 \text{ mg}$

Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: $6 \text{ mg} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 2.190 \text{ mg}$

- Metformin

Dosierungsempfehlung pro Tag: 1.000 mg – 3.000 mg (entsprechend 1 g – 3 g)

Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: $1 \text{ g} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 365 \text{ g}$

Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: $3 \text{ g} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 1.095 \text{ g}$

- Humaninsulin

Dosierungsempfehlung pro Tag: 35 – 70 IU (*aufgrund der oben gemachten Angaben liegt die Obergrenze vermutlich höher als 70 IU*)

Jahresdurchschnittsverbrauch minimal: $35 \text{ IU} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 12.775 \text{ IU}$

Jahresdurchschnittsverbrauch maximal: $70 \text{ IU} \times 365 \text{ Behandlungstage} = 25.550 \text{ IU}$

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 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 3-6: 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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim)	64,74 €(5 mg Filmtabletten, 30 Stück)	58,83 €(5 mg Filmtabletten, 30 Stück)
	118,98 €(5 mg Filmtabletten, 60 Stück)	103,20 €(5 mg Filmtabletten, 60 Stück)
	191,29 €(5 mg Filmtabletten, 100 Stück)	166,36 €(5 mg Filmtabletten, 100 Stück)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Glimepirid*	11,16€(1 mg Filmtabletten, 30 Stück)	9,11 €(1 mg Filmtabletten, 30 Stück)
	16,39 €(1 mg Filmtabletten, 180 Stück)	14,34 €(1 mg Filmtabletten, 180 Stück)
	18,55 €(6 mg Filmtabletten, 30 Stück)	16,44 €(6 mg Filmtabletten, 30 Stück)
	82,04 €(6 mg Filmtablette, 180 Stück)	74,81 €(6 mg Filmtablette, 180 Stück)
Metformin*	15,22 €(1000 mg Filmtabletten, 120 Stück)	12,80 €(1000 mg Filmtabletten, 120 Stück)
	18,29 €(1000 mg Filmtabletten, 180 Stück)	15,62 €(1000 mg Filmtabletten, 180 Stück)
Humaninsulin*	52,22 €(Basal [NPH] f. Pen Ampullen, 5x3 ml)	46,87 €(Basal [NPH] f. Pen Ampullen, 5x3 ml)
	89,15 €(Basal [NPH] f. Pen Ampullen, 10x3 ml)	80,88 €(Basal [NPH] f. Pen Ampullen, 10x3 ml)

* Gemäß des Beschlusses des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin vom 29. März 2012 [6] wurden für die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie die Festbeträge zugrunde gelegt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zur Darstellung der Kosten von Linagliptin, Glimepirid, Metformin und Humaninsulin wurden ausgehend vom Apothekenabgabepreis (AAP) der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (ApU) und der GKV-relevante Preis entsprechend der derzeit gültigen Gesetze und Bestimmungen berechnet.

Sämtliche in der Tabelle 3-6 genannten AAP wurden der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe entnommen (Preis- und Produktstand: 01.07.2012) [10].

Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß §130 und §130a SGB V wie folgt berechnet:

GKV-relevanter Arzneimittelpreis = AAP abzüglich Apotheken- und Herstellerrabatt

Vom Apothekenabgabepreis wurde gemäß §130 SGB V, Abs. 1, ein fixer Apotheken-Abschlag in Höhe von 2,05 Euro pro Packung abgezogen [11].

Der von den Herstellern zu gewährende Herstellerrabatt nach §130a SGB V, Abs. 1, Satz 1, §130a SGB V, Abs. 1a, Satz 1 und §130a SGB V, Abs. 3b, Satz 1 wurde ebenfalls abgezogen. Dieser beträgt für Linagliptin 16% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer. Für Glimepirid, Metformin sowie Humaninsulin wurden aus der Lauer-Taxe die Festbeträge gemäß des Beschlusses des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie, Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Linagliptin vom 29. März 2012 [6] herangezogen. Es wurden jeweils die Artikel mit dem höchsten Herstellerrabatt und den somit niedrigsten GKV-Kosten berücksichtigt, d.h. Glimepirid AL, Metformin KSK sowie Humaninsulin Basal (NPH). Bei Glimepirid AL kommt bei den 30- und 180-Stück-Packungen der 6 mg Filmtabletten ein Herstellerrabatt von 10% zum Tragen, ebenso bei den aufgeführten Metformin- und Insulin-Präparaten (Stand Juli 2012) [12].

Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wurde als kostengünstigste Packung die 100-Stück-Packung von Linagliptin herangezogen.

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 3-7 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 3-7: 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	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
Zielpopulation – Zu bewertendes Arzneimittel				
Monotherapie Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim)	Zielpopulation: Trajenta [®] ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als Monotherapie: bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nieren- funktionsstörung kontraindiziert ist.	Keine zusätzlichen GKV- Leistungen	-	-
Zweifachtherapie Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim) + Metformin	Als Kombinationstherapie: in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Mono- therapie zur Blut- zuckerkontrolle nicht ausreichen.	Keine zusätzlichen GKV- Leistungen	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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
Dreifachtherapie Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim) + Metformin + Glimepirid	Als Kombinationstherapie: in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [1].	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Zielpopulation – Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Monotherapie Glimepirid	Glimepirid ist angezeigt: Als Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Bewegung und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen und eine KI/UV für Metformin vorliegt [2, 4].	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Zweifachtherapie Glimepirid + Metformin	Glimepirid ist angezeigt: Als Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [2, 4]	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Kombination mit Insulin Metformin + Humaninsulin	Als Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und	Blutzucker-Teststreifen	1 – 2 Teststreifen pro Patient mit konventioneller Insulintherapie	365 – 730 Teststreifen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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
	Bewegung sowie eine Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [3, 4].		pro Tag [4]	
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen – Zu bewertendes Arzneimittel				
<u>Monotherapie</u> Linagliptin (Trajenta® , Boehringer Ingelheim)	Zielpopulation: Trajenta® ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als Monotherapie: bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	
<u>Zweifachtherapie</u> Linagliptin (Trajenta® , Boehringer Ingelheim) + Metformin	Als Kombinationstherapie: in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	
<u>Dreifachtherapie</u> Linagliptin (Trajenta® , Boehringer Ingelheim) + Metformin + Glimperid	Als Kombinationstherapie: in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	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
	Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [1]			
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen – Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<u>Monotherapie</u> Glimepirid	Glimepirid ist angezeigt: Als Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Bewegung und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen und eine KI/UV für Metformin vorliegt[2, 4].	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	
<u>Zweifachtherapie</u> Glimepirid + Metformin	Glimepirid ist angezeigt: Als Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [2, 4].	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	
<u>Kombination mit Insulin</u> Metformin + Humaninsulin	Als Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [3, 4].	Blutzucker-Teststreifen	1 – 2 Teststreifen pro Patient mit konventioneller Insulintherapie pro Tag [4]	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei der Gabe von Linagliptin, Glimepirid und Metformin sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich [1-3].

Bei der Gabe von Insulin fallen zusätzliche Kosten für die Blutzucker-Teststreifen an: Pro Patient mit konventioneller Insulintherapie sind pro Tag 1 bis 2 Teststreifen anzunehmen [4, 9].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Einheit in Euro
Blutzucker-Teststreifen (1-2 täglich)	0,60 € pro Teststreifen

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Gabe von Insulin fallen zusätzliche Kosten für die Blutzucker-Teststreifen an. Ein einzelner Teststreifen kostet laut Lauer-Taxe 0,60 € (Beurer GL 40 Blutzuckerteststreifen (AVP = 29,99 € für 50-Stück-Packung; Stand 01.07.2012) [10].

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: 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	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zielpopulation – zu bewertendes Arzneimittel				
<u>Monotherapie</u> Linagliptin (Trajenta®, Boehringer Ingelheim)	Zielpopulation: Trajenta® ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als Monotherapie: <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. 	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
<u>Zweifachtherapie</u> Linagliptin (Trajenta®, Boehringer Ingelheim) + Metformin	Als Kombinationstherapie: <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen. 	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
<u>Dreifachtherapie</u> Linagliptin (Trajenta®, Boehringer Ingelheim) + Metformin + Glimperid	Als Kombinationstherapie: <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [1]. 	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Zielpopulation – Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<u>Monotherapie</u> Glimperid	Glimperid ist angezeigt: Als Monotherapie <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Bewegung und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen und eine KI/UV für Metformin vorliegt [2, 4]. 	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
<u>Zweifachtherapie</u> Glimperid + Metformin	Glimperid ist angezeigt: Als Kombinationstherapie	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
	<ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [2, 4]. 	Leistungen		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Kombination mit Insulin Metformin + Humaninsulin	Als Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [3, 4]	Blutzucker-Teststreifen (wegen Insulin)	219,00 €- 438,00 €	15.228.384,00 – 30.456.768,00 € (n = 69.536 Patienten)
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen – Zu bewertendes Arzneimittel				
<u>Monotherapie</u> Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim)	Zielpopulation: Trajenta [®] ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als Monotherapie: bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
<u>Zweifachtherapie</u> Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim) + Metformin	Als Kombinationstherapie: in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
<u>Dreifachtherapie</u> Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim) + Metformin + Glimpirid	Als Kombinationstherapie: in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [1].	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Zielpopulation – Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<u>Monotherapie</u> Glimpirid	Glimpirid ist angezeigt: Als Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Bewegung und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen und eine KI/UV für Metformin vorliegt [2, 4].	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
<u>Zweifachtherapie</u> Glimepirid + Metformin	Glimepirid ist angezeigt: Als Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [2, 4].	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
<u>Kombination mit Insulin</u> Metformin + Humaninsulin	Als Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [3, 4].	Blutzucker-Teststreifen (wegen Insulin)	219,00 €- 438,00 €	15.228.384,00 – 30.456.768,00 € (n = 69.536 Patienten)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zielpopulation – Zu bewertendes Arzneimittel			
Monotherapie Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim)	Zielpopulation: Trajenta [®] ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als Monotherapie: bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.	607,21 €	308.150.574,06 € (n = 507.486 Patienten) Hinweis: Gemäß der Therapiehinweise ergibt sich eine maximal zu behandelnde Population von 148.697GKV-Patienten = 90.290.305,37 € Jahrestherapiekosten GKV
Zweifachtherapie Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim) + Metformin	Als Kombinationstherapie: in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.	638,88 €- 702,23 €	435.664.410,72 €- 478.863.979,37 € (n = 681.919 Patienten)
Dreifachtherapie Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim) + Metformin + Glimepirid	Als Kombinationstherapie: in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [1].	667,96 €- 853,93 €	46.447.266,56 €- 59.378.876,48 € (n = 69.536 Patienten)
Zielpopulation – Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Monotherapie Glimepirid	Glimepirid ist angezeigt: Als Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Bewegung und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen und eine KI/UV für Metformin vorliegt [2, 4].	29,08 €- 151,70 €	14.757.692,88 €- 76.985.626,20 € (n = 507.486 Patienten)
Zweifachtherapie Glimepirid + Metformin	Glimepirid ist angezeigt: Als Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [2, 4].	60,75 €- 246,72 €	41.426.579,25 €- 168.243.055,68 € (n = 681.919 Patienten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro^a
Kombination mit Insulin Metformin + Humaninsulin	Als Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [3, 4].	376,09 €- 783,85 €	26.151.098,88 €- 54.505.793,60 € (n = 69.536 Patienten)
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen – Zu bewertendes Arzneimittel			
Monotherapie Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim)	Zielpopulation: Trajenta [®] ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: Als Monotherapie: bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichend und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist. Aufgrund der in Abschnitt 3.2.4 genannten Gründe existiert für diese Population ein Solistenstatus = nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	607,21 €	90.290.305,37 € (n = 148.697 Patienten gemäß Therapiehinweis)
Zweifachtherapie Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim) + Metformin	Als Kombinationstherapie: in Kombination mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin- Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.	638,88 €- 702,23 €	435.664.410,72 €- 478.863.979,37 € (n = 681.919 Patienten)
Dreifachtherapie Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim) + Metformin + Glimperid	Als Kombinationstherapie: in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln zur Blutzucker- kontrolle nicht ausreichen [1]. In dieser Gruppe der Patienten, die wegen Selbst- oder Fremdgefährdung nicht/ noch nicht mit Insulin behandelt werden können, liegt ein Solitärstatus von Linagliptin vor.	667,96 €- 853,93 €	46.447.266,56 € - 59.378.876,48 € (n = 69.536 Patienten)
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen – Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Monotherapie Glimperid	Glimperid ist angezeigt: Als Monotherapie zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät, körperliche Bewegung und Gewichtsreduktion alleine nicht ausreichen und eine KI/UV für Metformin vorliegt [2, 4].	29,08 €- 151,70 €	4.324.108,76 € - 22.557.334,90 € (n = 148.697 Patienten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweifachtherapie Glimepirid + Metformin	Glimepirid ist angezeigt: Als Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [2, 4].	60,75 € - 246,72 €	41.426.579,25 € - 168.243.055,68 € (n = 681.919 Patienten)
Kombination mit Insulin Metformin + Humaninsulin	Als Kombinationstherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin- und Sulfonylharnstofftherapie zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen [3, 4]. Aufgrund der in Abschnitt 3.3.2 dargestellten Daten zum Körpergewicht muss davon ausgegangen werden, dass 70 IE unterhalb der tatsächlichen Obergrenze liegen.	376,09 € - 783,85 €	26.151.098,88 € - 54.505.793,60 € (n = 69.536 Patienten)
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 die Berechnung der Jahrestherapiekosten für die GKV wurden die Packungsgrößen mit den niedrigsten Tabletten-/Insulinpreisen verwendet. Basis ist die 100-Stück-Packung für Linagliptin, die 180-Stück-Packung für Glimepirid sowie Metformin und die 30-ml-Packung für Humaninsulin (siehe Abschnitt 3.3.3).

Die Preisspannen ergeben sich durch die laut Fachinformation variierenden Tagesdosen:

- Bei Glimepirid wird von einer Einmalgabe einer Tablette mit einer Wirkstärke zwischen 1 mg und 6 mg ausgegangen [2]. Bei Metformin wird mit einer Tagesdosis von 1.000 mg bis 3.000 mg [7] gerechnet [3].
- Bei Insulin entspricht die Tagesdosis 0,5 bis 1 IU pro kg Körpergewicht [4], was bei einem angenommenen Körpergewicht von 70 kg eine Dosis von 35 bis 70 IU ergibt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das durchschnittliche Körpergewicht von Typ 2 Diabetikern vermutlich deutlich über 70 kg liegt und sich somit die Tagesdosis entsprechend erhöht (siehe Abschnitt 3.3.2).

Bei den Mehrfachtherapien setzt sich der minimale Preis aus der laut Fachinformation jeweils niedrigsten Dosierung der beteiligten Wirkstoffe zusammen, während der maximale Preis entsprechend auf der jeweils höchsten Dosierung der Wirkstoffe basiert.

Die GKV-relevante Population mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen setzt sich zusammen aus:

- In der Mono- und Dreifachtherapie: der Anzahl der Patienten gemäß Therapiehinweis.
- In der Zweifachtherapie aus der Population der Patienten die sich als Zielpopulation aus der Zulassung ergeben.
 - Monotherapie: 148.697 Patienten
 - Zweifachtherapie: 681.919 Patienten
 - Dreifachtherapie: 69.536 Patienten

In der Mono- und Dreifachtherapie besteht ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen. In der Zweifachtherapie besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aufgrund des höheren Nutzens von Linagliptin gegenüber Glimperid sollten alle Patienten, die einer zweifachen Kombination oraler Antidiabetika bedürfen, den Kombinationspartner Linagliptin zusätzlich zu Metformin erhalten.

Die Jahrestherapiekosten ergeben sich entsprechend der Verteilung dieser Patientenzahl auf die Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie unter Berücksichtigung der oben beschriebenen variierenden Wirkstoffmengen.

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 Markteinführung von Linagliptin und Veränderungen in der Prävalenz und Inzidenz werden künftig zu Veränderungen in der OAD-Versorgungssituation führen. Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, wird die Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten vom Jahr 2010 bis zum Jahr 2030 um rund 6,5% steigen [13, 14]. Dies entspricht einer jährlichen Steigerung von 0,34%. Die steigende Prävalenz ergibt sich unter anderem durch die demographische Entwicklung, nach der die Bevölkerung in Deutschland zunehmend älter wird. Entsprechend dieser Entwicklung wird sich in den kommenden Jahren auch die Inzidenz erhöhen [15]. In der nachfolgenden Tabelle ist die geschätzte Entwicklung der Versorgungsanteile von Linagliptin in den nächsten fünf Jahren dargestellt [16]. Der 5-Jahreszeitraum wurde gewählt,

da angenommen wird, dass nach den 5 Jahren die Marktdurchdringung von Linagliptin abgeschlossen ist. Auf Grundlage dieser Hochrechnung werden im Jahr 2018 ca. 63.514 Patienten mit einer Linagliptin-Therapie behandelt. Es wird für Linagliptin eine Verteilung gemäß der in Tabelle 3- K gemachten Annahmen zur Zielpopulation zugrunde gelegt. Laut den in Abschnitt 3.2.3 durchgeführten Berechnungen ergibt sich daraus ein Anteil für Linagliptin zu 16,52% in der Monotherapie, zu 75,76% in der Zweifach- und zu 7,72% in der Dreifachtherapie.

Tabelle 3- K: Geschätzte Entwicklung der Versorgungsanteile von Linagliptin bis 2018

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Steigerungsrate		0,34%	0,34%	0,34%	0,34%	0,34%	0,34%
Gesamtmarkt reine OAD (ohne OAD+Insuline, etc.) für GKV	2.815.496	2.824.928	2.834.392	2.843.887	2.853.414	2.863.116	2.872.850
Marktanteil Linagliptin in % am gesamten OAD Markt	0,00%	0,24%	0,98%	1,58%	1,99%	2,18%	2,21%
Monotherapie Linagliptin, %	0,00%	0,04%	0,16%	0,26%	0,33%	0,36%	0,37%
Zweifachtherapie Linagliptin, %	0,00%	0,18%	0,74%	1,20%	1,51%	1,65%	1,67%
Dreifachtherapie Linagliptin, %	0,00%	0,02%	0,08%	0,12%	0,15%	0,17%	0,17%
Linagliptin absolut	0	6.855	27.685	44.954	56.858	62.274	63.514
Monotherapie Linagliptin, absolut	0	1.132	4.573	7.426	9.392	10.287	10.492
Zweifachtherapie Linagliptin, absolut	0	5.193	20.973	34.055	43.073	47.176	48.116
Dreifachtherapie Linagliptin, absolut	0	530	2.139	3.473	4.392	4.811	4.906
* Die geschätzten Zahlen für Linagliptin im Jahr 2013 beziehen sich auf die Monate April bis Dezember 2013 OAD: Orale Antidiabetika, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Quelle: Eigene Schätzung [16]							

Im Jahre 2010 wurden ca. 17,5% aller OAD GKV-Patienten mit DPP-4-Inhibitoren behandelt. Das Wachstum der Vertreter der DPP-4-Inhibitoren wurde durch den Ausschluss der Glitazone aus der Verordnung vorangetrieben. Da dieser Umstellungsprozess abgeschlossen ist, wird sich die Dynamik des Wachstums der Vertreter der DPP-4-Inhibitoren nun verlangsamen.

Im Jahre 2012 werden schätzungsweise 20% aller OAD Patienten mit DPP-4-Inhibitoren behandelt werden. Erfahrungen der Verordnungsentwicklung nach Markteinführung von Sitagliptin, Vildagliptin und Saxagliptin liegen vor. Boehringer Ingelheim prognostiziert einen Verlauf der unterhalb von Januvia liegt aber oberhalb von Saxagliptin.

Bei der oben dargestellten Prognose der Verordnungszahlen wird angenommen, dass Linagliptin zunächst vor allem Absatzanteile von anderen DPP-4-Inhibitoren erwerben wird. Es wird angenommen, dass Linagliptin zunächst nur begrenzt als vorrangiger Kombinationspartner mit Metformin verordnet wird.

Die geschätzten Versorgungsanteile könnten durch mögliche Kontraindikationen gegen die sonstigen Bestandteile von Trajenta[®] reduziert werden. Laut Fachinformation ist Linagliptin nur bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Linagliptin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels kontraindiziert. Die sonstigen Bestandteile sind [1]:

- Tablettenkern
 - Mannitol
 - Vorverkleisterte Stärke (Mais)
 - Maisstärke
 - Copovidon
 - Magnesiumstearat

- Tablettenüberzug
 - Hypromellose
 - Titandioxid (E171)
 - Talkum
 - Macrogol
 - Eisen(III)oxid (E172)

Für die Patienten mit einer Linagliptin-Therapie wird die nachfolgende Rate an Therapieabbrüchen erwartet. Im Rahmen der randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studien ergaben sich folgende Therapieabbruchraten für Linagliptin: Monotherapie (Studie 1218.50): 6,0% (zum Vergleich: Placebo: 10,5%) [17]; Linagliptin + Metformin (Studie 1218.17): 6,3% (Placebo: 6,8%) [18]; Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff (Studie 1218.18): 7,3% (Placebo: 7,9%) [19].

Es wurden alle Studienabbrecher betrachtet, außer den Protokollverletzern und den nicht wiedergekommenen („Lost-to-Follow-up“) Patienten, da sich diese beiden Gründe für einen Studienabbruch aufgrund der experimentellen Situation in randomisierten klinischen Studien ergeben und nicht den Behandlungsalltag abbilden.

Es liegen keine Informationen über Patientenpräferenzen vor.

Der Umsatzanteil wird fast ausschließlich im ambulanten Bereich erwartet. Der Umsatz im Krankenhaus an allen DPP-4-Inhibitoren beträgt nur 0,3% [20]. Da für DPP-4-Inhibitoren kein Zusatzentgelt von den Krankenhäusern gezahlt wird, entstehen den GKV für den stationären Bereich keine Kosten für Linagliptin.

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.

Es wird für Linagliptin eine Verteilung gemäß der in Tabelle 3-L gemachten Annahmen zur Zielpopulation zugrunde gelegt. Laut den in Abschnitt 3.2.3 durchgeführten Berechnungen ergibt sich daraus ein Anteil für Linagliptin zu 16,52% in der Monotherapie, zu 75,76% in der Zweifach- und zu 7,72% in der Dreifachtherapie.

Zur genaueren Darstellung der Jahrestherapiekosten ist das Patientenkollektiv in die Gruppe Patienten mit Therapieabbruch und Patienten ohne Therapieabbruch zu differenzieren. Wie dargestellt, wird der Anteil der Patienten mit Therapieabbruch in der Monotherapie auf 6%, in der Zweifachtherapie auf 6,3% und in der Dreifachtherapie auf 7,3% geschätzt. Für die Dauer der Medikationseinnahme unter den Patienten mit Therapieabbruch wird die Behandlungsdauer aus den entsprechenden Studien herangezogen. Somit wird angenommen, dass in der Monotherapie (Studie 1218.50) die Dauer der Medikationseinnahme 18 Wochen (= 126 Tage), in der Zweifachtherapie (Studie 1218.17) 24 Wochen (= 168 Tage) und in der Dreifachtherapie (Studie 1218.18) 24 Wochen (= 168 Tage) beträgt [17-19]. Für die Patienten ohne Therapieabbruch wird eine Medikationseinnahme von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Tabelle 3-L: Jahrestherapiekosten für Linagliptin im Jahr 2018

	Verteilung von Linagliptin auf die Therapieregime (%)	Erwartete Patientenzahlen (n)	Anteil Patienten mit Therapieabbruch (%)	Anteil Patienten ohne Therapieabbruch (%)	Jahrestherapiekosten pro Patient ohne Therapieabbruch (€)	Jahrestherapiekosten GKV (Patienten mit Therapieabbruch) (€)	Jahrestherapiekosten GKV (Patienten ohne Therapieabbruch) (€)	Jahrestherapiekosten GKV (alle Patienten) (€)
Mono-therapie	16,52	10.492	6,00	94,00	607,21	132.317,60	5.988.596,48	6.120.914,08
Zweifach-therapie	75,76	48.116	6,30	93,70	638,88	893.834,79	28.803.708,0	29.697.542,82
Dreifach-therapie	7,72	4.906	7,30	92,70	667,96	110.410,09	3.037.789,90	3.148.199,99
Insgesamt	100,0	63.514				1.136.562,48	37.830.094,41	38.966.656,89

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.

Für die im Abschnitt 3.3 erforderlichen Daten und Angaben war keine systematische Literaturrecherche notwendig. Die Daten wurden vielmehr direkt bei den entsprechenden Quellen recherchiert.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und der Behandlungsdauer basieren auf den entsprechenden Fachinformationen von Linagliptin, Metformin, Glimperid und Humaninsulin [1-3, 5] sowie der Behandlungsleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft [4]. Die DDD wurden beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information abgefragt [3].

Die Preise der Arzneimittel stammen aus der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe [10]. Für die Berechnung der Insulinkosten wurden die im G-BA-Beschluss vom 29.03.2012 gemachten Angaben verwendet [6]. Die Kosten für die Blutzuckerteststreifen wurden anhand der Angaben in der DDG-Leitlinie für die konventionelle Insulintherapie [4], den Ergebnissen der INSTIGATE-Studie [9] und dem in der Lauer-Taxe vorgegebenen Preis berechnet.

Die relevanten Paragraphen zur Höhe des Apotheken-Abschlags und des vom Hersteller zu gewährenden Herstellerrabattes [11, 12] sowie die Packungsgrößenverordnung [7] wurden direkt beim Bundesministerium für Justiz eingesehen.

Die Informationen zu Prävalenz und Inzidenz wurden bereits ausführlich in Abschnitt 3.2 dargestellt [13-15].

Informationen zu den Versorgungsanteilen in Abschnitt 3.3.6 wurden aus einer für Boehringer Ingelheim verfassten Marktforschungsstudie von IMS Health [21] extrahiert. Die Entwicklung der Marktanteile von Linagliptin innerhalb der nächsten 5 Jahre wurde von Boehringer Ingelheim selbst geschätzt [16]. Des Weiteren wurde hierzu der Therapiehinweis zu den Gliptinen verwendet [22].

Die Rate der Therapieabbrüche wurde den vorstehend genannten Studienberichten entnommen [17-19].

Der Umsatzanteil (ambulant vs. stationär) wurde anhand eigener Berechnungen auf Basis der Datenbanken PharmaScope und GPI Krankenhaus-Index (DKM) von IMS Health ermittelt [20].

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] Boehringer Ingelheim. Fachinformation Trajenta. 2011. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/> (abgerufen am: 26.07.2012).
- [2] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Amaryl. 2011. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [3] CT Arzneimittel. Fachinformation Metformin-CT. 2012. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [4] Matthaer S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie. 2009;4:32-64.
- [5] Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Huminsulin. 2010. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de> (abgerufen am: 12.04.2012).
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 SGB V – Linagliptin; 29. März. 2012. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1472/2012-03-29_AM-RL-XII_Linagliptin.pdf. (abgerufen am: 19.07.2012).
- [7] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. 2012. Verfügbar unter:

- <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2012/atc-ddd-amtlich-2012.pdf> (abgerufen am: 19.07.2012).
- [8] Pittrow D, Stalla GK, Zeiher AM, Silber S, März W, Pieper L, et al. Prävalenz, medikamentöse Behandlung und Einstellung des Diabetes mellitus in der Hausarztpraxis. *Med Klin* 2006;101(8):635-44.
- [9] Liebl A, Breitscheidel L, Nicolay C, Happich M. Direct costs and health-related resource utilisation in the 6 months after insulin initiation in German patients with type 2 diabetes mellitus in 2006: INSTIGATE study. *Curr Med Res Opin.* 2008 Aug;24(8):2349-58.
- [10] Lauer-Fischer GmbH. Lauer Taxe Arzneimitteldatenbank. 2012. Verfügbar unter: <http://www.lauer-taxe-online.de/> (abgerufen am: 15.07.2012).
- [11] Bundesministerium der Justiz. SGB V § 130 Rabatt. 2011. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_130.html (abgerufen am: 19.07.2012).
- [12] Bundesministerium der Justiz. SGB V § 130a Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. 2011. Verfügbar unter: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_130a.html (abgerufen am: 19.07.2012).
- [13] International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 4th edition - Diabetes estimates (2030). 2010. Verfügbar unter: http://www.idf.org/sites/default/files/DM%202030_7%20regions.xls (abgerufen am: 19.07.2012).
- [14] International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 4th edition - Diabetes estimates (2010). 2010. Verfügbar unter: http://www.idf.org/sites/default/files/DM%202010_7%20regions.xls (abgerufen am: 19.07.2012).
- [15] Häussler B, Klein S, Hagenmeyer EG. Epidemiologie des Diabetes und seiner Folgeerkrankungen. In: Häussler B, Klein S, Hagenmayer EG, Hrsg. Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven. Stuttgart: Thieme; 2010. S. 1-17.
- [16] Boehringer Ingelheim. Eigene Schätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile von Linagliptin bis zum Jahr 2018. Data on file. 2011.
- [17] Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.50. Document number:U11-1519-01. Data on file. 2011.
- [18] Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.17 Revision 1. Document number: U09-2533-02. Data on file. 2010.
- [19] Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.18 Revision 1. Document number: U09-2458-02. Data on file. 2010.
- [20] Boehringer Ingelheim. Eigene Berechnung auf Basis der Datenbanken PharmaScope und GPI Krankenhaus-Index (DKM) von IMS Health. 2011.
- [21] IMS. Presentation: Market Insights concerning Diabetes, based on IMS © Disease Analyzer and IMS © LRx. Data on file. 2011.
- [22] Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren vom 7. Dezember. 2010. Verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf> (abgerufen am: 19.07.2012).

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Zusammenfassung 3.4

Linagliptin (Trajenta®) zeigt ein aus Patientensicht sehr günstiges Nebenwirkungsprofil. Das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel ist gering. Linagliptin zeigte in klinischen Studien keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glyburid, Simvastatin, Pioglitazon, Warfarin, Digoxin oder orale Kontrazeptiva.

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.

In der Fachinformation von Linagliptin (Trajenta®) werden keine Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer genannt. Es sind keine langfristigen Überwachungsmaßnahmen notwendig. Zudem ist keine Ausrüstung für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen erforderlich. Interaktionen mit Lebensmitteln sind nicht zu beachten.

Nur bei Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff ist unter Umständen eine niedrigere Dosierung in Betracht zu ziehen, um das Risiko von Hypoglykämien zu senken [1, 2].

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Die Dosis von Linagliptin beträgt 5 mg einmal täglich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Linagliptin und Metformin soll die Dosis von Metformin beibehalten werden. Bei Anwendung von Linagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kann unter Umständen eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffes in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist für Trajenta[®] keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörungen

Pharmakokinetische Studien weisen darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich ist. Klinische Erfahrungen bei diesen Patienten liegen jedoch nicht vor.

Ältere Patienten

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich. Klinische Erfahrungen bei Patienten über 75 Jahren sind jedoch begrenzt“ [1]. Die Ergebnisse einer neuen Studie (1218.63) belegen die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 70 Jahre [3].

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Linagliptin bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Art der Anwendung

Trajenta[®] kann zu jeder Tageszeit zu oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden. Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Es sollte keine Einnahme einer doppelten Dosis am gleichen Tag erfolgen [1].

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Beurteilung von Wechselwirkungen

Linagliptin ist ein schwach kompetitiver sowie schwach bis mäßig mechanismusbasierter Inhibitor des CYP-Isoenzym CYP3A4, weist jedoch keine hemmende Wirkung auf andere CYP-Isoenzyme auf. Linagliptin ist kein Induktor von CYP-Isoenzymen.

Linagliptin ist ein P-Glykoprotein-Substrat und ein schwacher Hemmer des P-Glykoprotein-vermittelten Transports von Digoxin. Ausgehend von diesen Ergebnissen und *in-vivo*-Wechselwirkungsstudien gilt es als unwahrscheinlich, dass Linagliptin Wechselwirkungen mit anderen P-Glykoprotein-Substraten hervorruft.

In-vivo-Beurteilung von Wechselwirkungen Wirkungen anderer Arzneimittel auf Linagliptin

Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten lassen darauf schließen, dass das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel gering ist.

Metformin: Die gleichzeitige Anwendung von dreimal täglich 850 mg Metformin zusammen mit einmal täglich 10 mg Linagliptin zeigte bei gesunden Probanden keine klinisch bedeutsame Veränderung der Pharmakokinetik von Linagliptin.

Sulfonylharnstoffe: Die *Steady-State*-Pharmakokinetik von 5 mg Linagliptin wurde durch die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1,75 mg Glibenclamid (Glyburid) nicht verändert.

Ritonavir: Die gleichzeitige Einnahme einer Einzeldosis von 5 mg Linagliptin und mehrfacher Dosen von 200 mg Ritonavir, einem wirksamen Inhibitor von P-Glykoprotein und CYP3A4, erhöhten die AUC- und C_{\max} -Werte von Linagliptin um etwa das 2 bzw. 3fache. Der ungebundene Anteil, üblicherweise weniger als 1% der therapeutischen Dosis von Linagliptin, war nach der gleichzeitigen Anwendung von Ritonavir um das 4 bis 5fache erhöht. Simulationen von *Steady-State*-Plasmakonzentrationen von Linagliptin mit und ohne Ritonavir zeigten, dass der Anstieg der Exposition nicht mit einer erhöhten Akkumulation verbunden ist. Diese pharmakokinetischen Veränderungen bei Linagliptin wurden als klinisch nicht relevant eingestuft. Demnach sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen P-Glykoprotein-/CYP3A4-Inhibitoren nicht zu erwarten.

Rifampicin: Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher Dosen von 5 mg Linagliptin und Rifampicin, einem wirksamen Induktor von P-Glykoprotein und CYP3A4, führte zu einem um 39,6% und 43,8% verringerten AUC- bzw. C_{\max} -Wert von Linagliptin im *Steady-State* sowie einer Verringerung der DPP-4-Inhibition um etwa 30 % bei Vorliegen des Talspiegels. Demnach ist anzunehmen, dass die volle Wirksamkeit von Linagliptin in Kombination mit starken P-Glykoprotein-Induktoren unter Umständen nicht erreicht werden kann, insbesondere wenn diese langfristig angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen starken Induktoren von P-Glykoproteinen und CYP3A4 wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin wurde nicht untersucht.

Wirkungen von Linagliptin auf andere Arzneimittel

In den unten beschriebenen klinischen Studien zeigte Linagliptin keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glyburid, Simvastatin, Warfarin, Digoxin oder orale Kontrazeptiva. Dies belegt *in-vivo*, dass Linagliptin eine geringe Neigung zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-Glykoprotein und organischen Kationentransportern (*organic cationic transporter*, OCT) hat.

Metformin: Die gleichzeitige tägliche Anwendung mehrfacher Dosen von 10 mg Linagliptin mit 850 mg Metformin, ein OCT-Substrat, zeigte keine relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin bei gesunden Probanden. Demnach ist Linagliptin kein Inhibitor von OCT-vermitteltem Transport.

Sulfonylharnstoffe: Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher oraler Dosen von 5 mg Linagliptin und einer oralen Einzeldosis von 1,75 mg Glibenclamid (Glyburid) zeigte eine klinisch nicht relevante Verringerung der AUC- und C_{\max} -Werte von Glibenclamid um 14%. Da Glibenclamid hauptsächlich über CYP2C9 metabolisiert wird, unterstützen diese Daten

ebenso die Schlussfolgerung, dass Linagliptin kein CYP2C9-Inhibitor ist. Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit anderen Sulfonylharnstoffen (z. B. Glipizid, Tolbutamid und Glimperid), die wie Glibenclamid vorwiegend über CYP2C9 abgebaut werden, sind nicht zu erwarten.

Digoxin: Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher Dosen von 5 mg Linagliptin mit mehrfachen Dosen von 0,25 mg Digoxin zeigte bei gesunden Probanden keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Demnach ist Linagliptin *in-vivo* kein Inhibitor des P-Glykoprotein-vermittelten Transports.

Warfarin: Tägliche mehrfache Dosen von 5 mg Linagliptin zeigten keine Änderung der Pharmakokinetik von S(-)/R(+)-Warfarin, ein CYP2C9-Substrat, das als Einzeldosis angewendet wurde.

Simvastatin: Tägliche mehrfache Dosen von Linagliptin hatten bei gesunden Probanden eine minimale Wirkung auf die *Steady-State*-Pharmakokinetik von Simvastatin, einem sensitiven CYP3A4-Substrat. Nach gleichzeitiger Anwendung einer suprathérapeutischen Dosis von 10 mg Linagliptin und 40 mg Simvastatin täglich über einen Zeitraum von 6 Tagen erhöhten sich die Plasma-AUC-Werte von Simvastatin um 34% und die Plasma-C_{max}-Werte um 10%.

Orale Kontrazeptiva: Die gleichzeitige Anwendung mit 5 mg Linagliptin zeigte keine Veränderungen der *Steady-State*-Pharmakokinetik von Levonorgestrel bzw. Ethinylestradiol [1].

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trajenta[®] während der Schwangerschaft vermieden werden [1].

Stillzeit

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Trajenta[®] verzichtet werden soll/die Behandlung mit Trajenta[®] zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen [1].

Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Trajenta[®] wurde an insgesamt 4.687 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus untersucht, von denen 4.040 die therapeutische Dosis von 5 mg erhielten. In Placebo-kontrollierten Studien waren 3.749 Patienten eingeschlossen und 2.566 Patienten wurden mit

der therapeutischen Dosis von 5 mg Linagliptin behandelt. 2.360 Patienten erhielten einmal täglich 5 mg Linagliptin für eine Dauer \geq 12 Wochen.

Die zusammengefasste Auswertung der Placebo-kontrollierten Studien zeigt, dass die Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen bei mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar mit der bei Patienten ist, die 5 mg Linagliptin erhielten (53,8% gegenüber 55,0%). Die Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen war bei Patienten, die Placebo erhielten, im Vergleich zu Patienten, die 5 mg Linagliptin erhielten, höher (3,6% gegenüber 2,3%). Die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung war Hypoglykämie bei der Dreifachkombination Linagliptin und Metformin sowie Sulfonylharnstoff (14,7% gegenüber 7,6% bei Placebo). In Placebo-kontrollierten Studien trat bei 5% der Patienten unter Linagliptin eine Hypoglykämie als Nebenwirkung auf, die bei 86,8% leicht und bei 13,2% mäßig war. Keine der Hypoglykämien wurde als schwer eingestuft [1]. Bei Patienten, die mit Linagliptin behandelt wurden, trat bei 2/2.566 eine Pankreatitis auf; bei Placebo behandelten Patienten trat dieses unerwünschte Ereignis bei 0/1.183 Patienten auf [1]. Allerdings zeigt der *Risk-Management-Plan* (RMP) anhand verschiedener Kohortenstudien, dass Diabetespatienten eine grundsätzlich höhere Inzidenzrate für Pankreatitis aufweisen als Nicht-Diabetiker. Dieser Unterschied lässt sich dadurch erklären, dass bei Typ 2-Diabetespatienten in höherem Maße Risikofaktoren der Pankreatitis, wie etwa Adipositas, hoher Alkoholkonsum, Rauchen, Erkrankungen der Gallenblase und eine höhere Komorbidität zu beobachten sind [4].

Weitere ausführliche Informationen sind der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation, die Modul 5 beigelegt ist, zu entnehmen.

Die Gebrauchsinformation enthält keine Informationen, die über die Fachinformation hinausgehen [1].

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

Für diese Patienten gibt es keine abweichenden Anforderungen.

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.

Der *European Public Assessment Report* (EPAR) weist keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz von Trajenta[®] aus [5].

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

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Der Zulassungsinhaber muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, vor Produkteinführung funktionsfähig etabliert ist.

Der Zulassungsinhaber soll die Pharmakovigilanz-Aktivitäten, beschrieben im Pharmakovigilanzplan, wie vereinbart in der Version 4 des *Risk-Management-Plans* und nachfolgenden, mit CHMP zu vereinbarenden Aktualisierungen, durchführen.

Entsprechend der CHMP Guideline zum *Risk-Management-System* für Arzneimittel, sollte der aktualisierte *Risk-Management-Plan* zur gleichen Zeit wie der nächste *Periodic Safety Update Report* (PSUR) eingereicht werden.

Zusätzlich sollte ein aktualisierter *Risk-Management-Plan* eingereicht werden:

- wenn neue Informationen vorliegen, die Einfluss auf die gegenwärtige Sicherheitsbewertung, Pharmakovigilanzplan oder Risikominimierungen haben könnten
- innerhalb von 60 Tagen, wenn wichtige (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) *Milestones* erreicht wurden
- auf Anfrage der *European Medicines Agency* (EMA)

Der RMP, der Teil der Zulassungsunterlagen ist, sieht folgende Maßnahmen vor.

Tabelle 3-M: Risk Management Plan

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen) (Kapitel in Fachinformation)
Wichtige identifizierte Risiken		
Hypoglykämie	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Analyse der laufenden und geplanten Studien im Hinblick auf Informationen zur Sicherheit	<p><i>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i></p> <p>Hypoglykämie Wenn Linagliptin zur Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff hinzugefügt wurde (zusätzlich zu Metformin), lag die Inzidenz von Hypoglykämien über der von Placebo. Es ist bekannt, dass Sulfonylharnstoffe Hypoglykämien verursachen. Daher ist bei der Anwendung von Linagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff Vorsicht geboten. Eine Reduktion der Sulfonylharnstoffdosis kann in Betracht gezogen werden.</p> <p><i>4.8 Nebenwirkungen</i></p> <p>In Placebo-kontrollierten Studien trat bei 5 % der Patienten unter Linagliptin eine Hypoglykämie als Nebenwirkung auf, die bei 86,8% leicht und bei 13,2% mäßig war. Keine der Hypoglykämien wurde als schwer eingestuft. Hypoglykämie ist bei einer Kombination von Linagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoffen eine sehr häufige Nebenwirkung.</p>
Pankreatitis	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Analyse der laufenden und geplanten Studien im Hinblick auf Informationen zur Sicherheit	<p><i>4.8 Nebenwirkungen</i></p> <p>Pankreatitis wurde öfter bei Patienten berichtet, die Linagliptin zugeteilt wurden (1 pro 538 Patientenjahre gegenüber 0 pro 433 Patientenjahre in der Vergleichsgruppe). Pankreatitis wurde als Nebenwirkung für Linagliptin aufgeführt (Häufigkeit unbekannt), unabhängig von der Kombination mit Metformin, oder Metformin und Sulfonylharnstoff.</p>
Wichtige potentielle Risiken		
Hautläsionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Analyse der laufenden und geplanten Studien im Hinblick auf Informationen zur Sicherheit	Nicht anwendbar.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen) (<i>Kapitel in Fachinformation</i>)
Überempfindlichkeit	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Analyse der laufenden und geplanten Studien im Hinblick auf Informationen zur Sicherheit	<i>4.8 Nebenwirkungen</i> Überempfindlichkeit ist als Nebenwirkung bei der Gabe von Linagliptin (Häufigkeit unbekannt), bei Linagliptin in Kombination mit Metformin (gelegentlich) und bei Linagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff (Häufigkeit unbekannt) bekannt.
Infektionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Analyse der laufenden und geplanten Studien im Hinblick auf Informationen zur Sicherheit	Nicht anwendbar.
Verschlechterung der Nierenfunktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Analyse der laufenden und geplanten Studien im Hinblick auf Informationen zur Sicherheit	Nicht anwendbar.

Quelle: [4, 5]

Sicherheit in nur eingeschränkt untersuchten Subpopulationen

Hochrisikopatienten mit kurz zurückliegenden kardiovaskulären Ereignissen

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden durchgeführt sowie eine geplante Studie zur kardiovaskulären Sicherheit und die 1218.63 Studie [3], die inzwischen abgeschlossen ist. Laufende kardiovaskuläre Metaanalysen der Phase III und IV-Programme folgen zu festgelegten Zeitpunkten [4].

Weitere Informationen:

Pharmakodynamische Eigenschaften - kardiovaskuläres Risiko

Eine prospektive vordefinierte Metaanalyse von unabhängig voneinander beurteilten kardiovaskulären Ereignissen aus 8 Phase III-Studien (Zeitdauer von 18 Wochen bis zu 12 Monaten), an denen 5.239 Patienten mit Typ 2-Diabetes teilnahmen, ergab keinen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Linagliptin und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Der primäre Endpunkt, bestehend aus Auftreten oder Dauer

bis zum erstmaligen Auftreten eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Schlaganfall oder Einlieferung ins Krankenhaus wegen instabiler Angina pectoris, war bei Linagliptin gegenüber kombinierten aktiven und Placebo-Vergleichspräparaten signifikant niedriger (*hazard ratio* 0,34 [95%-Konfidenzintervall 0,17; 0,70]). Insgesamt gab es 11 primäre Ereignisse unter Linagliptin und 23 unter den Vergleichspräparaten [6].

Ältere Patienten (> 80 Jahre)

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden durchgeführt sowie eine geplante Studie zur kardiovaskulären Sicherheit und die 1218.63 Studie [3], die inzwischen abgeschlossen ist.

Weitere Informationen:

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich.

Die populationspharmakokinetische Auswertung von Phase I- und Phase II-Daten ergab, dass das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Linagliptin hatte und daher eine Dosisanpassung bis zu einem Alter von 80 Jahren nicht erforderlich ist. Die Plasmakonzentrationen von Linagliptin waren bei älteren Patienten (65 bis 80 Jahre) - mit einem tatsächlichen Höchstalter von 78 Jahren - vergleichbar mit denen jüngerer Patienten [4].

Patienten mit schweren Nierenschäden

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden durchgeführt sowie die 1218.43 Studie [7], die inzwischen abgeschlossen ist.

Weitere Informationen:

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist für Trajenta[®] keine Dosisanpassung erforderlich.

Zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Linagliptin (5 mg Dosis) wurde eine unverblindete Studie mit Mehrfachdosierung an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade im Vergleich zu gesunden Probanden durchgeführt. An der Studie nahmen Patienten mit Niereninsuffizienz teil, die aufgrund der KrCl als leicht (50 bis < 80 ml/min), mittelschwer (30 bis < 50 ml/min) und schwer (< 30 ml/min) eingestuft wurden, sowie in Hämodialyse-Behandlung befindliche Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz [7].

Darüber hinaus wurde ein Vergleich zwischen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie schwerer Nierenfunktionsstörung (< 30 ml/min) und Patienten mit Diabetes

mellitus Typ 2 mit normaler Nierenfunktion durchgeführt. Die KrCl wurde durch Messungen der KrCl im 24 Stunden-Sammelurin bestimmt bzw. aus dem Serum-Kreatinin anhand der Cockcroft-Gault-Formel berechnet. $KrCl = (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} / 72 \times \text{Serum-Kreatinin} [\times 0,85 \text{ für Frauen}]$, wobei das Alter in Jahren, das Gewicht in kg und Serum-Kreatinin in mg/dl angegeben wird.

Unter *Steady-State*-Bedingungen war die Linagliptin-Exposition bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung vergleichbar mit der bei gesunden Probanden. Bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein moderater Anstieg der Exposition von etwa dem 1,7fachen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Die Exposition bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit schwerer Nierenfunktionsstörung war im Vergleich zu Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit normaler Nierenfunktion etwa um das 1,4fache höher. *Steady-State*-Vorhersagen zur AUC von Linagliptin bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz deuteten auf eine vergleichbare Exposition mit der von Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung hin [7].

Außerdem ist bei Linagliptin nicht von einer therapeutisch signifikanten Ausscheidung durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse auszugehen. Daher ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade nicht erforderlich [7].

Pädiatrische Patienten

Weitere Informationen:

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Linagliptin bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Studien vor.

Bisher wurden keine Studien zur Bestimmung der Pharmakokinetik von Linagliptin bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt [4].

Schwangere und stillende Patientinnen

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden durchgeführt [4].

Weitere Informationen:

Die Anwendung von Linagliptin bei Schwangeren wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trajenta[®] während der Schwangerschaft vermieden werden [4].

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Linagliptin/Metabolite in die Milch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Trajenta[®] verzichtet werden soll/die Behandlung mit Trajenta[®] zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen [4].

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden durchgeführt [4].

Weitere Informationen:

Pharmakokinetische Studien weisen darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich ist. Klinische Erfahrungen bei diesen Patienten liegen jedoch nicht vor [4].

Bei nichtdiabetischen Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberinsuffizienz (gemäß der Child-Pugh-Klassifikation) war der AUC- und C_{max}-Mittelwert von Linagliptin nach Mehrfachgabe von 5 mg Linagliptin ähnlich wie bei vergleichbaren gesunden Probanden. Eine Dosisanpassung von Linagliptin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz ist nicht notwendig [4].

In Bezug auf onkologische, idiosynkratische und immunologische Nebenwirkungen sowie eine begleitende Therapie mit P-Glykoprotein und CYP3A4-Inhibitoren werden die routinemäßigen Pharmakovigilanz-Aktivitäten durchgeführt [4].

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

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem RMP abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt [1, 4].

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

Für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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 Abschnitt 3.4 wurden der Fachinformation von Trajenta® [1] sowie zwei Studienberichten [3, 7] entnommen. Des Weiteren wurden der RMP der Zulassungsunterlagen [4], der *assessment report* der EMA [5] sowie eine Publikation zur kardiovaskulären Sicherheit von Linagliptin [6] 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] Boehringer Ingelheim. Fachinformation Trajenta. 2011. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/> (abgerufen am: 26.07.2012).
- [2] Boehringer Ingelheim. Gebrauchsinformation Trajenta 5 mg Filmtabletten, Linagliptin. Data on file. 2011 (Stand: 11.03.2011).
- [3] Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.63. Document number: U11-1781-02. (Data on file) 2012.
- [4] Boehringer Ingelheim. Risk Management Plan. Document number: U10-1739-04 (data on file) 2011.
- [5] European Medicines Agency. Assessment report Trajenta (linagliptin) (23 June 2011). 2011. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002110/WC500115748.pdf (abgerufen am: 19.07.2012).
- [6] Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, Patel S, Woerle HJ. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pre-specified,

- prospective, and adjudicated meta-analysis of a phase 3 programme. Cardiovasc Diabetol. 2012;11:3.
- [7] Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.43. Document number: U11-3170-01. (Data on file) 2011.