

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V (nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA)**

Wirkstoff: Linagliptin

nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA

Datum der Veröffentlichung: 1. März 2013

Linagliptin (neues Anwendungsgebiet)

Zugelassenes Anwendungsgebiet – nur Anwendungsgebietserweiterung vom 24.10.2012

Trajenta® ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

- in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA trotz Aufforderung nicht vorgelegt. Die in § 35a Abs.1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreicht, bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist:

- die Zweifachkombination von Metformin + Humaninsulin.

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

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

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die zu untersuchende Zielpopulation gemäß Zulassung für die Kombinationstherapien mit Insulin ergibt sich zunächst aus dem formulierten Anwendungsgebiet der Fachinformation von Trajenta®: Trajenta (Wirkstoff: Linagliptin) ist bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert als Kombinationstherapie mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlungen alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.

Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Typ 2 Diabetes mellitus gehört zu den häufigsten chronischen Erkrankungen mit weltweit wachsender Prävalenz und Inzidenz. Auch in der Bundesrepublik Deutschland nimmt die Zahl der Betroffenen seit Jahrzehnten ständig zu³. Weltweit ist eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit für Diabetes mellitus zu beobachten. Während in einigen Ländern hinreichend exakte Angaben zur Häufigkeit des Diabetes mellitus und der assoziierten Erkrankungen vorliegen, ist die Datenlage aus epidemiologischer Sicht für die meisten Länder in Europa, so auch in Deutschland, lückenhaft. Im deutschen Gesundheitswesen werden Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus nicht systematisch erfasst, ebenso fehlen für die deutsche Bevölkerung aktuelle, verlässliche Schätzungen zur Diabetesprävalenz⁸.

Es wurde zunächst eine Handrecherche in öffentlich verfügbaren Datenbanken; Internetseiten von KBV und GKV, Fachportalen oder Institutionen (wie z.B. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert Koch-Institut, etc.) durchgeführt sowie eine systematische Literaturrecherche in OVID (Medline, Embase) durchgeführt. Die Recherche ergab insgesamt 18 Treffer, die auf Themenrelevanz überprüft wurden, davon wurden 9 Referenzen mit in den Bericht aufgenommen.

Für die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung wurden folgende Datenquellen berücksichtigt: der bundesweite Datensatz einer Krankenkasse mit insgesamt 5,43 Millionen Versicherten und der Diabetes Atlas der International Diabetes Federation (IDF), 5. Auflage. Basierend auf dem bundesweiten Datensatz einer Krankenkasse mit insgesamt 5,43 Millionen Versicherten wurden für das Jahr 2008 die alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) in Deutschland analysiert⁹. Der IDF Atlas lieferte aktuelle Daten für das Jahr 2011 und 2012⁶. Unter Beachtung von methodischen Limitationen und der Berücksichtigung von Annahmen zur zukünftigen Bevölkerungsentwicklung erlaubt der IDF Atlas zudem eine Einschätzung der Entwicklung der Patientenzahlen für die kommenden Jahrzehnte. Die vorliegenden Quellen sind hinsichtlich ihrer Angaben zum Typ 2 Diabetes mellitus umfassend und hinreichend transparent bei der Darstellung der gewählten methodischen Vorgehensweise.

In Deutschland sind aktuell mehr als 85 % der Bevölkerung in 156 gesetzlichen Krankenkassen versichert (Stand 31.12.2011)². Die vorliegenden Daten beruhen auf einem bundesweiten GKV-Datensatz einer Krankenkasse mit insgesamt 5,43 Millionen Versicherten (Daten aus den Jahren 2006–2008) die alters- und geschlechtsspezifische DM2-Prävalenz und -Inzidenz in Deutschland und den jeweiligen Bundesländern analysiert. Dabei erfolgte die Identifikation der DM2-Fälle diagnosebezogen, insofern wurden lediglich ärztlich diagnostizierte Fälle betrachtet.

Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2

Ein Patient wurde als Typ 2-Diabetiker klassifiziert, wenn zumindest zwei gesicherte ambulante DM2-Diagnosen (ICD-10 E11) in zwei verschiedenen Quartalen und/oder eine gesicherte stationäre Diagnose zwischen dem 1.1.2006 und dem 31.12.2008 für den Patienten dokumentiert wurden.

Inzidenz von Diabetes mellitus Typ 2

Ein Patient wurde dann als DM2-inzident im Jahr 2008 klassifiziert, wenn er drei Merkmale aufwies:

1. Zwischen dem 01.01.2006 und dem 31.12.2007 wurden für den Patienten keine stationären DM2- Diagnosen bzw. maximal eine ambulante DM2-Diagnose dokumentiert.
2. Dem Patienten wurden in den Jahren 2006 und 2007 keine oralen Antidiabetika und kein Insulin verschrieben.
3. Für den Patienten wurde in 2008 bei einer ambulanten DM2-Diagnose in 2006/07 die zweite gesicherte ambulante DM2-Diagnose diagnostiziert. Bei fehlender DM2-Diagnose in 2006/07 wurden zwei gesicherte ambulante DM2-Diagnosen in zwei unterschiedlichen Quartalen in 2008 und/oder eine stationäre DM2-Diagnose in 2008 dokumentiert. Von den 254 524 DM2-prävalenten Patienten (mindestens eine stationäre oder zwei gesicherte ambulante Diagnosen) wurden ca. 52,5 % der Patienten mit oralen Antidiabetika und 22,2 % mit Insulin behandelt.

Tab. 1: Charakteristika der 5428589 Versicherten (mittleres Alter 39,4 Jahre, 48,4% weiblich).

Variable	DM2-Patienten 2006–2008 (Prävalenz)	Neu diagnostiziert 2008 (Inzidenz)
N	254 524	11 750
Mittleres Alter ¹	64,8 ± 11,7	62,19 ± 13,62
Geschlecht		
Weiblich	85 586 (33,63 %)	4306 (36,65 %)
Männlich	168 937 (66,37 %)	7444 (63,35 %)
Ø Anzahl der verordneten Wirkstoffe (2006–2008)	12,9 ± 8,04	4,9 ± 3,50
Ø Charlson Comorbidity Index ²	3,03 ± 2,23	3,30 ± 2,43
Häufigste Komorbiditäten		
Essentielle Hypertonie (ICD 10 I10)	198 127 (77,8 %)	8461 (72,0 %)
Störung des Lipoproteinstoffwechsels (ICD 10 E78)	145 121 (57,0 %)	6222 (53,0 %)
Akkommodationsstörungen und Refraktionsfehler (ICD 10 H52)	130 180 (51,1 %)	4412 (37,5 %)
Rückenschmerzen (ICD 10 M54)	94 296 (37,0 %)	4179 (35,6 %)
Adipositas (ICD 10 E66)	84 072 (33,0 %)	3434 (29,2 %)
Am häufigsten verordnete Wirkstoffklassen ³ (Anzahl/Anteil Patienten mit Verordnung)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Antidiabetika (ATC Code A10-) <ul style="list-style-type: none"> davon: orale Antidiabetika (ATC Code A10B-) 133 736 (52,5 %) davon: Insuline (ATC Code A10A-) 56 419 (22,2 %) ▪ Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System (ATC-Code C09-) 160 434 (63,0 %) ▪ Beta-Adrenozeptoren-Antagonisten (ATC-Code C07-) 119 966 (47,1 %) ▪ Mittel zur Beeinflussung des Lipidstoffwechsels (ATC-Code C10-) 97 908 (38,5 %) ▪ Antiphlogistika und Antirheumatika (ATC-Code M01-) 84 157 (33,1 %) ▪ Diuretika (ATC-Code C03-) 68 154 (26,8 %) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 161 750 (63,5 %) ▪ 133 736 (52,5 %) ▪ 56 419 (22,2 %) ▪ 160 434 (63,0 %) ▪ 119 966 (47,1 %) ▪ 97 908 (38,5 %) ▪ 84 157 (33,1 %) ▪ 68 154 (26,8 %) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 3268 (27,8 %) ▪ 1780 (65,1 %) ▪ 1636 (13,9 %) ▪ 5516 (46,9 %) ▪ 4299 (36,6 %) ▪ 2949 (25,1 %) ▪ 1737 (14,8 %) ▪ 2241 (19,1 %)
¹ Basis: 31.12.2008; Gesamtes Sample: Durchschnitt der jeweiligen Altersklasse		
² Score Wert 1: ischämische Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, periphere Gefäßkrankheit, zerebrovaskuläre Krankheit, Demenz, chronische Lungenerkrankung, Kollagenose, Ulkuskrankheit, leichte Lebererkrankung, Diabetes ohne Endorganschäden; Score Wert 2: Diabetes mit Endorganschäden, Hemiplegie, mäßige bis schwere Nierenerkrankung, Tumorerkrankung ohne Metastasen; Score Wert 3: mäßige bis schwere Lebererkrankung; Score Wert 6: metastasierter solider Tumor, AIDS		
³ Nur Dauermedikationen, mindestens 2 Verordnungen pro Wirkstoff pro Patient		

Von den 254 524 DM2-prävalenten Patienten (mindestens eine stationäre oder zwei gesicherte ambulante Diagnosen) wurden ca. 52,5 % der Patienten mit oralen Antidiabetika und 22,2 % mit Insulin behandelt (siehe Tab. 1).

Die Untersuchung der alters-/geschlechtsstandardisierten DM2-Prävalenz in den einzelnen Bundesländern ergab, dass speziell in den neuen Bundesländern eine erhöhte DM2-Prävalenz festzustellen ist. Die drei höchsten Werte wurden in Sachsen (8,20 %), Sachsen-Anhalt (7,94 %), und Thüringen (7,06 %) ermittelt. Die höchsten DM2-Inzidenzen konnten im Saarland (5,987 Fälle pro 1000 PJ), gefolgt von Sachsen-Anhalt (5,498 Fälle pro 1000 PJ) und Rheinland-Pfalz (4,768 Fälle pro 1000 PJ) identifiziert werden (Tab. 2) ⁹.

Tab. 2 Alters- und geschlechtsstandardisierte DM2-Prävalenz und Inzidenz auf Bundeslandebene.

	DM2-Prävalenz ¹		DM2-Inzidenz in 1000 Personenjah- ren ¹	
	Gesamt	95 %-KI	Gesamt	95 %-KI
Baden-Württemberg	4,85 %	4,80–4,91 %	3,732	3,727–3,737
Bayern	5,21 %	5,15–5,28 %	3,635	3,630–3,641
Berlin	5,36 %	5,26–5,45 %	4,189	4,180–4,197
Brandenburg	6,76 %	6,55–6,97 %	4,599	4,581–4,618
Bremen	5,45 %	5,22–5,67 %	3,639	3,620–3,658
Hamburg	4,23 %	4,12–4,34 %	3,223	3,213–3,233
Hessen	5,24 %	5,17–5,31 %	4,017	4,011–4,024
Mecklenburg-Vorpommern	6,27 %	6,02–6,53 %	3,913	3,890–3,936
Niedersachsen	5,41 %	5,28–5,53 %	3,964	3,958–3,970
Nordrhein-Westfalen	5,45 %	5,37–5,53 %	4,110	4,106–4,114
Rheinland-Pfalz	5,85 %	5,65–6,04 %	4,768	4,758–4,778
Saarland	6,97 %	6,58–7,36 %	5,987	5,963–6,010
Sachsen	8,20 %	8,01–8,39 %	4,767	4,749–4,784
Sachsen-Anhalt	7,94 %	7,53–8,35 %	5,498	5,470–5,527
Schleswig-Holstein	4,85 %	4,66–5,04 %	3,574	3,565–3,583
Thüringen	7,06 %	6,61–7,52 %	4,348	4,329–4,366
Deutschland gesamt	5,48 %	5,44–5,52 %	4,066	4,064–4,068

¹ Alters- und geschlechtsstandardisiert: Standardpopulation = deutsche Bevölkerung nach Alter, Geschlecht und Bundesland per 31.12.2008.

Im IDF Atlas werden folgende Zahlen zur Prävalenz für die Jahre 2011 und 2012 mit dem Datenstand vom Dezember 2012 angegeben (Tab.3). Die Schätzungen zur Prävalenz des bekannten Diabetes in Deutschland, welche im IDF Atlas dargestellt sind, beruhen auf drei heterogenen Studienpopulationen: einer regionalen Studie Versicherter⁵ einer Krankenkasse, einer bundesweiten Untersuchung von allgemeinärztlichen Patienten⁴ und dem regionalen bevölkerungsbezogenen KORA Survey S4⁷. Von der Arbeitsgruppe „Epidemiologie“ der DDG wurden die Prävalenzzahlen in Ihrer Stellungnahme zum vierten IDF Diabetes-Atlas in Frage gestellt. Die Arbeitsgruppe weist darauf hin, dass eine Extrapolation der regionalen Prävalenzzahlen aus verschiedenen Studien auf die gesamtdeutsche Bevölkerung, aufgrund der heterogenen Studiendesigns der in Deutschland durchgeführten epidemiologischen Studien methodisch fragwürdig sei¹.

Tab. 3: Anzahl Patienten und Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland in den Jahren 2011 und 2012.

Jahr	Anzahl Patienten	Prävalenz
2011	5.022,230 ¹	8,05% ¹
2012	5.248,75 ¹	8,37% ¹

Quellen: IDF Diabetes Atlas, 5. Auflage (2012)⁶; ¹Bezogen auf die Bevölkerung ≥20 - <80 Jahre (ca. 62,4 Millionen).

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

Tab. 4: Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland in den Jahren 2011 und 2012 sowie die erwartete Entwicklung bis 2030.

Jahr	Prävalenz	Gesamt (in Tsd)	Männer (in Tsd)	Frauen (in Tsd)	Gesamt (in Tsd) städtisches Umfeld	Gesamt (in Tsd) ländliches Umfeld	20-39 Jahre (in Tsd)	40-59 Jahre (in Tsd)	60-79 Jahre (in Tsd)
2011	8,05%	5.022,23	2.674,26	2.347,97	3.853,85	1.168,38	176,46	1.661,72	3.184,06
2012	8,37%	5.248,75	2.797,69	2.451,06	4.050,55	1.198,20	183,14	1.744,74	3.320,87
2030	9,54%	5.585,06	3.043,26	2.541,80	4.510,08	1074,98	153,07	1.326,46	4.105,53

Tsd = Tausend;
Quelle: IDF Diabetes Atlas 5th edition⁶

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation:

Für die Anzahl der Patienten der Zielpopulation können anhand der vorliegenden epidemiologischen Daten lediglich Näherungswerte angegeben werden. Der Schätzung der Zielpopulation wird die Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus von 8,37% zugrunde gelegt (Tabelle 4), was in etwa 5,248 Mio. Patienten in Deutschland entspricht.

Zur Ableitung der Patientenzahl für das zu bewertende Anwendungsgebiet: „*Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin, wenn diese Behandlung alleine mit Diät und Bewegung zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen.*“ wird der bundesweite Datensatz einer Krankenkasse mit insgesamt 254 524 Diabetes mellitus Typ 2 - prävalenten Patienten herangezogen, von denen ca. 22% mit Insulin behandelt wurden.

Unter der Annahme, dass die mit Insulin behandelten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ebenso eine Kombinationstherapie von Insulin mit oralen Antidiabetika erhalten können, wird diese Population als potentielle Zielpopulation für das zu bewertende Anwendungsgebiet von Linagliptin zu Grunde gelegt.

Die Schätzung berücksichtigt nicht, dass für einen Teil dieser Patienten eine Insulin-Behandlung, mit oder ohne Metformin, ausreichend ist und eine Therapie mit einem zusätzlichen oralen Antidiabetikum, entsprechend des zu bewertenden Anwendungsgebietes, nicht erforderlich ist.

Ausgehend von einer Prävalenz von 5,248 Mio. Patienten in Deutschland mit Diabetes mellitus Typ 2 (Tabelle 4) wird angenommen, dass 1,154 Mio. Patienten mit Insulin behandelt werden (ca. 22%).

Von dieser Gesamtzahl werden die nicht in der GKV versicherten Patienten, deren Anteil mit 10% angenommen wird, abgezogen.

Folglich ergibt sich eine maximale Obergrenze von ca. 1,038 Mio. Patienten als GKV-Zielpopulation für das zu bewertende Anwendungsgebiet.

Referenzliste

1. **Deutschen Diabetes-Gesellschaft, AG Epidemiologie.** Stellungnahme der AG Epidemiologie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zum IDF Diabetes Atlas: Wie häufig ist Typ 2-Diabetes in Deutschland? Deutsche Diabetes-Gesellschaft 2012; http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_AG_EPI_310511.pdf, Zugriff am 05.02.2013.
2. **GKV-Spitzenverband.** Krankenkassenliste, Stand:05.02.2013. GKV-Spitzenverband 2013; <http://www.gkv-spitzenverband.de/krankenkassenliste.pdf>, Zugriff am 05.02.2013.
3. **Hauner H.** Epidemiologie und Kostenaspekte des Diabetes mellitus in Deutschland. Dtsch Med Wochenschr 2005; 130 64-5.
4. **Hauner H, Hanisch J, Bramlage P, Steinhagen-Thiessen E, Schunkert H, Jockel KH, Wasem J, Moebus S.** 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.
5. **Hauner H.** Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. Eine Analyse der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004. Dtsch Arztebl 2007; 104 (41): A 2799-805. http://www.sekundaerdaten.de/pdf/03_publicationen/diabetes_hauner_2007.pdf, Zugriff am 05.02.2013.
6. **International Diabetes Federation.** IDF Diabetes Atlas 5th Edition: Diabetes Atlas 2012 update. Brüssel (Belgium): International Diabetes Federation 2013; <http://www.idf.org/diabetes-atlas-2012-update-out-now>, Zugriff am 29.01.2013.
7. **Rathmann W, Haastert B, Icks A, Lowel H, Meisinger C, Holle R, Giani G.** High prevalence of undiagnosed diabetes mellitus in Southern Germany: target populations for efficient screening. The KORA survey 2000. Diabetologia 2003; 46 (2): 182-9.
8. **Schulze M, Rathmann W, Giani G, Joost HG.** Diabetesprävalenz: Verlässliche Schätzungen stehen noch aus. Deutsches Ärzteblatt 2010; 36 1694-6.
9. **Wilke T, Ahrendt P, Schwartz D, Linder R, Ahrens S, Verheyen F.** Inzidenz und Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland Eine Analyse auf Basis von 5,43 Mio. Patientendaten. Dtsch Med Wochenschr 2013; 138 69-75.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation werden als Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benannt. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Trajenta® (Wirkstoff: Linagliptin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10.01.2013): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf

Die EMA hat im September 2012 eine Änderung der Produktinformation für Trajenta® verfügt, in der auf das erhöhte Risiko für das Auftreten von Pankreatitis hingewiesen wird.

EMA/H/C/002110/II/0004/G).¹ Auch die US-Zulassungsbehörde FDA hat im selben Monat einen entsprechenden Hinweis verfügt.²

4. Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2013 für Metformin, NPH-Insulin und Human-Insulin; 15. August 2012 für Linagliptin).

Zur Darstellung des Verbrauchs

Hinsichtlich des Verbrauchs wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten / I.E. ermittelt. Es wurden die in den Fachinformationen empfohlenen Tagesdosen als Berechnungsgrundlage herangezogen und, falls erforderlich, entsprechende Spannen gebildet. Auf die gesonderte Darstellung der ggf. erforderlichen Titrationsphasen wurde verzichtet, da es sich bei der antidiabetischen Therapie um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und der Dosierung für Linagliptin und Metformin wurden den entsprechenden Fachinformationen³ entnommen. Für Linagliptin wird eine einmal tägliche Dosierung von 5 mg empfohlen. Für Metformin in Kombination mit Insulin werden Anfangsdosierungen von 500 mg oder 850 mg zwei- bis dreimal täglich empfohlen, jedoch sind Dosissteigerungen von bis zu 3 g Metformin täglich, verteilt über 2 - 3 Tagesdosen, möglich. Für die Kostendarstellung wird deshalb eine Wirkstärke von 1000 mg Metformin/Tablette zugrunde gelegt.

Für die Insulintherapie ist eine Vielzahl an verschiedenen Insulindosierschemata möglich. Zudem ist gemäß dem verwendeten Insulindosierschema die Menge an Insulin und Applikationshäufigkeit individuell entsprechend der körperlichen Aktivität und der Lebensweise des Patienten abzustimmen. Um eine Vergleichbarkeit der Kosten zu gewährleisten, sind für die Darstellung der Behandlungsdauer und Dosierung vereinfachte Annahmen getroffen worden. In der Tabelle „Behandlungsdauer“ ist der Behandlungsmodus als „kontinuierlich, 1 - 2 x täglich“ dargestellt, auch wenn die Applikationshäufigkeit bei den einzelnen Patienten abweichen kann. Gemäß Fachinformation⁴ liegt der durchschnittliche Insulinbedarf oft bei 0,5 – 1,0 I.E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Diese Angaben wurden der Berechnung der Dosis Insulin pro Patient zugrunde gelegt. Für das Körpergewicht wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 75,6 kg entsprechend der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2009“ angenommen. Gewichtsunterschiede zwischen Frauen und Männern sowie der Sachverhalt, dass das Körpergewicht bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 über diesem Durchschnittswert liegen kann, wurden für die Kostenberechnung nicht berücksichtigt.

1 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002110/WC500135743.pdf

2 FDA (2012) Tradjenta (linagliptin) Highlights of the Prescribing Information. Revised 9/2012

3 www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002110/WC500115745.pdf ; Fachinformation Glucophage, Stand Oktober 2010

4 Fachinformation zu Insuman® Basal, Stand Juli 2012

Für die Kombination von Linagliptin mit Insulin bzw. Metformin mit Insulin wurde bei den Kosten für die Insulintherapie die Kosten für Humaninsulin basal NPH zugrunde gelegt.

Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin oder einer Metformin Unverträglichkeit ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen (also einer Humaninsulin-Zubereitung in einem bestimmten Mischungsverhältnis von 30% Normalinsulin zu 70% Basalinsulin) zugrunde gelegt.

Zur Darstellung der Kosten

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der aufgerundeten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V, erhoben.

Bei der Kostenberechnung für Festbetragsarzneimittel wurde standardmäßig, ausgehend vom Festbetrag, der Apothekenabschlag von 2,05 € und ein 10%iger Abschlag vom Herstellerabgabepreis nach §130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn ggf. für manche festbetragsgeregelte Arzneimittel dieser Herstellerrabatt entfallen kann.

Für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Die Kosten für Blutzuckerteststreifen werden nur bei insulinpflichtigen Diabetikern berücksichtigt. Für nicht insulinpflichtige Diabetiker mit Diabetes mellitus Typ 2 gilt eine Verordnungseinschränkung von Harn- und Blutzuckerteststreifen, weshalb bei Patienten, die nicht mit Insulin behandelt werden, keine Blutzuckermessstreifen bei den zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen berücksichtigt wurden.

Es wird davon ausgegangen, dass bei stabiler Stoffwechsellage Blutglukoseselbstkontrollen 1-3 Mal täglich durchgeführt werden. Aufgrund der Intransparenz der selektivvertraglichen Vereinbarungen zu Blutzuckerteststreifen werden die entsprechenden Kosten auf Grundlage der preisgünstigsten Packung erhoben und auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene ausgewiesen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
zu bewertendes Arzneimittel; Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin				
Linagliptin	kontinuierlich 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich 1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Ggf. Metformin	kontinuierlich 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
zweckmäßige Vergleichstherapie; Metformin mit Humaninsulin, ggf. nur Humaninsulin				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich 1 -2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Metformin	kontinuierlich 2 – 3 x täglich	kontinuierlich	365	365
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist				
<u>Konventionelle Insulintherapie</u>				
Mischinsulin	1 – 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	Menge pro Packung (Tabletten, I.E.) ¹	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten, I.E.)
zu bewertendes Arzneimittel; Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin			
Linagliptin	5 mg	100	365
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E. / ml	3000 I.E.	13 797 I.E. – 27594 I.E.
Ggf. Metformin	1000 mg	180	365 – 1095
zweckmäßige Vergleichstherapie; Metformin mit Humaninsulin			
Humaninsulin (NPH-Insulin)	100 I.E. / ml	3000 I.E.	13 797 – 27594 I.E.
Metformin	1000 mg	180	365 – 1095
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist			
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	100 I.E. / ml	3000 I.E.	13 797 – 27594 I.E.

¹ jeweils größte Packung

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis ¹)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
zu bewertendes Arzneimittel; Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin		
Linagliptin	191,29 €	166,36 € [2,05 € ³ ; 22,88 € ⁴]
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,45 € ²	81,18 € [2,05 € ³ ; 6,22 € ⁴]
Ggf. Metformin	18,59 € ²	15,92 € [2,05 € ³ ; 0,62 € ⁴]
zweckmäßige Vergleichstherapie; Metformin mit Humaninsulin		
Humaninsulin (NPH-Insulin)	89,45 € ²	81,18 € [2,05 € ³ ; 6,22 € ⁴]
Ggf. Metformin	18,59 € ²	15,92 € [2,05 € ³ ; 0,62 € ⁴]
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist		
<u>Konventionelle Insulintherapie</u> Mischinsulin	89,45 € ²	81,18 € [2,05 € ³ ; 6,22 € ⁴]

¹ jeweils größte Packung

² Festbetrag

³ Rabatt nach § 130 SGB V

⁴ Rabatt nach § 130a SGB V

Stand Lauer 15. Januar 2013

(für Linagliptin: Stand Lauer 15. August 2012)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Kosten für Blutzuckerteststreifen:

Bezeichnung der Therapie	Kosten/ Packung*	Anzahl an Teststreifen/ Packung	Anzahl Messungen/ Tag	Verbrauch Teststreifen/ Jahr	Kosten/ Jahr
Humaninsulin + Metformin, ggf. nur Humaninsulin	13,90 €	50	1-3	365 - 1095	101,47 € - 304,41 €

* Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe
Stand Lauer-Taxe: 15.01.2013

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zu bewertendes Arzneimittel; Linagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin	
Linagliptin + Humaninsulin (NPH-Insulin)	980,56 € - 1353,90 €
Linagliptin + Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	1012,79 € - 1450,75 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	405,63 € - 843,54 €
Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam oder unverträglich ist	373,35 € - 746,69 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	
Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutzuckerteststreifen)	101,47 € - 304,41 €