

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 Modul 3 – allgemeine Informationen.....	7
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	29
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	31
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen	36
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	36
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	40
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	50
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	64
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	65
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	66
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	71
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	71
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	75
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	76
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	77
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	83
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	85
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	91
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	91
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	105
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	105
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	106

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	52
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	64
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	74
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	75
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	76
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	80
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).....	82
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	84

Tabelle 3-A: Verzerrungspotential auf Studienebene - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	15
Tabelle 3-B: Veränderung HbA1c und FPG von vom Ausgangswert nach 104 Wochen Behandlung – FAS (LOCF)	15
Tabelle 3-C: Zulassungsstatus verschiedener OAD.....	24
Tabelle 3-D: Zulassungsbedingungen für Sitagliptin und Linagliptin hinsichtlich verschiedener Therapieregime	25
Tabelle 3-E: Anteil der renalen Elimination von DPP-4-Inhibitoren	49
Tabelle 3-F: Prävalenz des Diabetes mellitus	50
Tabelle 3-G: Altersabhängige Prävalenz des Diabetes mellitus	51
Tabelle 3-H: Inzidenzrate des Diabetes mellitus.....	51
Tabelle 3-I: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten nach Therapie	54
Tabelle 3-J: Häufigkeit von Monotherapie mit verschiedenen oralen Antidiabetika	56
Tabelle 3-K: Häufigkeit von Zweifachtherapie mit verschiedenen oralen Antidiabetika	58
Tabelle 3-L: Häufigkeit von Dreifachtherapie mit verschiedenen oralen Antidiabetika	60
Tabelle 3-M: Geschätzte Entwicklung der Versorgungsanteile von Linagliptin bis 2016	86
Tabelle 3-N: Jahrestherapiekosten für Linagliptin im Jahr 2016	90
Tabelle 3-O: Risk Management Plan	100

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Veränderung des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert in der post-hoc per protocol-Analyse	16
Abbildung 3-2: Relative Risiken kardiovaskulärer Ereignisse, adjustiert von einem Clinical Event Committee	17
Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.....	39
Abbildung 3-4: Schematische Darstellung der möglichen Patientengruppen.....	56
Abbildung 3-5: Verteilung der Patienten innerhalb des OAD Monotherapieregime.....	58
Abbildung 3-6: Verteilung der Patienten innerhalb des OAD Zweifachtherapieregime	60
Abbildung 3-7: Verteilung der Patienten innerhalb des OAD Dreifachtherapieregime	62

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
95%-KI	95%-Konfidenzintervall
97,5%-KI	97,5%-Konfidenzintervall
AAP	Apothekenabgabepreis
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
AUC	Area under the curve
CDA	Canadian Diabetes Association
CKD	Chronic kidney disease (chronische Nierenerkrankung)
CSII	Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (kontinuierliche subkutane Insulininfusion, Insulinpumpentherapie)
CT	Conventional therapy (konventionelle Therapie)
CYP	Cytochrome P450
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease Management Program
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Association
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate

Abkürzung	Bedeutung
GIP	Glucoseabhängiges insulinotropes Polypeptid
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glukagon-like-peptide-1
HbA1c	Subfraktion „c“ des glykierten Hämoglobins
ICT	Intensified Conventional Therapy (intensivierte konventionelle Therapie)
IDF	International Diabetes Federation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KI	Kontraindikation
KrCl	Kreatinin-Clearance
LOCF	Last Observation Carried Forward
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OAD	Orale Antidiabetika
OCT	Organic Cationic Transporter
OR	Odds Ratio
PKV	Private Krankenversicherung
PPAR	Peroxisomen Proliferator-Aktivierter Rezeptor
QuaSi-NIERE	Nierenbehandlungsregister
SGB	Sozialgesetzbuch
SH	Sulfonylharnstoff
SHA	Sulfonylharnstoff-Analogon
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
UV	Unverträglichkeit
WHO	World Health Organization

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin in der Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie ist Sitagliptin.

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 vorgeschlagen [1]:

- **Monotherapie (Linagliptin)**

Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

- **Zweifachkombination (Linagliptin + Metformin)**

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)

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

Metformin + Humaninsulin

Abweichend vom Ergebnis des G-BA-Beratungsgesprächs wird als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin, einem Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor, der in dieser Wirkstoffklasse (ATC A10BH [2]) vorherrschende Therapiestandard **Sitagliptin** gewählt.

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 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. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Eine Alternative zu Sitagliptin gibt es jedoch nicht, wie im Anschluss aufgezeigt wird. Bei der Auswahl der Vergleichstherapie spielt daher die Wirtschaftlichkeit keine Rolle.

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 sowie die Therapiehinweise des G-BA zu Sitagliptin [5] und Vildagliptin [6] und der sich aktuell im Anhörungsverfahren befindliche Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren vom 07.12.2010 [7] maßgeblich, die nach eigener Aussage des Gemeinsamen Bundesausschusses die evidenzbasierte Medizin widerspiegeln.

Wir werden im Anschluss aufzeigen, wie durch die/das

- I. Identifizierung der Vergleichstherapie für die Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie anhand der Standards der evidenzbasierten Medizin bzw. des Stands der medizinischen Erkenntnisse,
- II. Postulat der Übereinstimmung der Anwendungsgebiete zwischen dem zu prüfenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie,
- III. Berücksichtigung von Vergleichstherapien, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde und
- IV. Wirtschaftlichkeitsgebot

nur Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie möglich ist, da es die geforderten Kriterien erfüllt.

- V. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als Vergleichstherapie für Linagliptin nicht in Betracht, da die Zulassung die Anwendung nur bei nicht ausreichender Blutzuckersenkung durch Diät und körperliche Bewegung vorsieht.

I. Identifizierung der Vergleichstherapie für die Monotherapie, Zweifach- und Dreifachkombination anhand der Standards der evidenzbasierten Medizin bzw. des Stands der medizinischen Erkenntnisse

Boehringer Ingelheim hat die zu Beginn des Kapitels 3.1 genannten gesetzlichen Vorgaben und die in der Verfahrensordnung des G-BA präzierte Vorgehensweise angewendet, um die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie zu identifizieren.

A) Monotherapie

Um diese Forderung des Gesetzgebers (siehe AM-NutzenV §6 [3]) zu erfüllen, sind zunächst die maßgeblichen Leitlinien zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 identifiziert worden. Hierbei ist insbesondere der Vorbericht des IQWiG zur Leitlinienrecherche und –bewertung für das Disease Management Program (DMP) bei Diabetes mellitus Typ 2 herangezogen worden. [8] Darin werden für die primäre Monotherapie folgende Wirkstoffe zur blutzuckersenkenden Behandlung angegeben:

- a) Metformin (bei übergewichtigen Patientinnen/Patienten),
- b) Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid; bei nicht übergewichtigen Patientinnen/Patienten),
- c) Humaninsulin.

Nachfolgend erfolgt die Besprechung einzelner für die Monotherapie zugelassener Antidiabetika hinsichtlich ihrer Eignung als zweckmäßige Vergleichstherapie.

- Metformin

In der Therapieempfehlung der AkdÄ heißt es: Aufgrund der belegten Wirksamkeit hinsichtlich Stoffwechseleinstellung, des geringen Einflusses auf Gewicht und Hypoglykämierate, wird heute Metformin als Antidiabetikum der ersten Wahl angesehen. [9] Zudem sind eine signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen, eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für diabetesbedingte Mortalität und eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für Myokardinfarkt in einer prospektiven randomisierten Studie (UKPDS) nachgewiesen und in die Fachinformation aufgenommen worden [10]. Sowohl in der Empfehlung der AkdÄ [9] als auch in der Leitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) [11] wird für die Monotherapie Metformin empfohlen.

Da Metformin den Standard in der Erstlinientherapie [11] darstellt und Linagliptin nur die Zulassung bei Metformin-Unverträglichkeit hat, kann Metformin nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen.

- Sulfonylharnstoffe

Im Falle einer Metforminunverträglichkeit ist gemäß DDG Leitlinie und AkdÄ Therapieempfehlung eine Sulfonylharnstofftherapie zu prüfen. In der aktuellen Leitlinie der DDG [11] heißt es hierzu: „Liegt eine Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit für Metformin vor, wird die Therapie mit einer Substanz empfohlen, die für die Monotherapie zugelassen ist [...], falls der HbA1c nach 3-6 Monaten unter nicht pharmakologischer Therapie > 6,5% beträgt.“ Bei gleichzeitiger Sulfonylharnstoff-Unverträglichkeit kommen weitere Therapieoptionen mit oralen Antidiabetika (OAD) wie Alpha-Glucosidase-Hemmer oder DPP-4-Hemmer in Betracht [9, 11].

Im Folgenden hat Boehringer Ingelheim in Bezug auf die Empfehlung des G-BAs zur zweckmäßigen Vergleichstherapie untersucht, ob für den deutschen Versorgungskontext Sulfonylharnstoffe tatsächlich als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Monotherapie sowie Zweifachkombination mit Metformin gelten können.

Die nach Aussagen des G-BA nach evidenzbasierten Standards erstellten Therapiehinweise zu Sitagliptin [5] und Vildagliptin [6] sowie der im Anhörungsverfahren befindliche Therapiehinweis zu DPP-4-Inhibitoren [7] sehen den Einsatz von DPP-4 Inhibitoren erst vor, wenn eine Kombination von Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt oder wegen Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten nicht indiziert ist. In diesen Fällen kann die Kombinationstherapie mit einem Gliptin bei Patienten in Betracht kommen, die für eine Insulintherapie nicht geeignet sind oder bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.

DPP-4 Inhibitoren sind deshalb in der evidenzbasierten, vom G-BA empfohlenen Therapiekaskade hinter Sulfonylharnstoffen anzusiedeln.

Nach Auskunft der Mitarbeiter der Geschäftsstelle des G-BA während des Beratungsgesprächs liegen der Einschätzung der Sulfonylharnstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie bei der Mono- und Zweifachtherapie in erster Linie die Ergebnisse der UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) zu Grunde.

Die Validität der Ergebnisse der UKPD-Studie wird jedoch in der wissenschaftlichen Community kontrovers diskutiert [12, 13]. In der nachfolgenden Analyse der UKPD-Studie werden die im Kontext des Dossiers zur Nutzenbewertung wichtigsten Limitationen dieser Studie zusammengetragen.

- o In seinem aktuellen Rapid Report „Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2“ kommt das IQWiG zu folgenden Schluss: „Bei der UKPDS wurde vor allem aufgrund der wiederholt angepassten Fallzahlplanung und Änderungen der Endpunkte das Potenzial für Verzerrung als hoch erachtet. So wurde während der Studie die Fallzahlplanung wiederholt geändert, mit wechselnden Endpunkten, die in ihrer Kombination

zugenommen und in ihrer klinischen Relevanz abgenommen haben. Somit ist zwar die Berichterstattung im engeren Sinne nicht als ergebnisgesteuert zu betrachten, es kann aber nicht sicher ausgeschlossen werden, dass die Entscheidung zur Erweiterung völlig unabhängig von den beobachteten Ergebnissen war, denn zumindest Teilergebnisse lagen zum Zeitpunkt der Studienerweiterung bereits vor.“ [14]

- o Die UKPD-Studie wurde in einem unverblindeten Studiendesign durchgeführt [15]. Eine Verzerrung der Studienergebnisse kann daher nicht ausgeschlossen werden.
- o Die Daten der Studie erlauben aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien nur Rückschlüsse auf eine sehr begrenzte Gruppe von Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2. So wurden in der UKPD-Studie lediglich frisch manifeste Patienten unter 65 Jahren und ohne wesentliche kardiovaskuläre Komplikationen eingeschlossen.
- o Die Ergebnisse der UKPD-Studie belegen einzig die klinische Bedeutung einer Blutzuckeroptimierung im Hinblick auf die Entwicklung mikrovaskulärer Komplikationen. Für die Kombination von Sulfonylharnstoffen mit Metformin wurden im Gegensatz Hinweise für eine therapieassoziierte Steigerung der Mortalität beobachtet [16].
- o Das Studiendesign lässt keine Aussage zum Effekt einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen im Vergleich zu den anderen Therapien zu [17]. Die Therapie mit Sulfonylharnstoffen wurde auch in der Gruppe mit konventioneller Therapie bei mindestens einem Drittel der Patienten zu einem späteren Zeitpunkt eingeleitet; in der Gruppe mit intensivierter Therapie blieben von ursprünglich 1.573 mit einem Sulfonylharnstoff behandelten Patienten nur noch 966 auf Monotherapie, die restlichen Patienten erhielten Insulin oder zusätzlich Metformin. Daher war das Studiendesign eher dafür geeignet, Unterschiede zwischen einer intensivierten und einer weniger intensiven Therapie mit Sulfonylharnstoffen plus Insulin aufzuzeigen.
- o Der Nachweis eines Langzeitnutzens von Sulfonylharnstoffen basiert lediglich auf den unterschiedlichen Raten photokoagulationspflichtiger Retinopathien in der Sulfonylharnstoff-Gruppe und der Gruppe mit konventioneller Therapie (Diät, Bewegung) in der UKPD-Studie. In Bezug auf andere Endpunkte konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden [17]. Des Weiteren wurden die Ergebnisse für zwei Sulfonylharnstoffe berichtet, deren Bedeutung für den Deutschen Markt stark eingeschränkt ist: Chlorpropamid ist derzeit in Deutschland nicht verfügbar und Glibenclamid wurde in Dosierungen von 2,5 bis 20 mg [17] verwendet. Die in Deutschland zugelassene maximale Dosierung von Glibenclamid beträgt jedoch 10,5 mg täglich [18, 19]. Es liegen keine Daten vor, wie viele Patienten mit welcher Glibenclamid-Dosierung behandelt wurden.

Aufgrund dieser Limitationen der UKPDS und einer bisher nicht erfolgten Nutzenbewertung der Sulfonylharnstoffe durch den G-BA werden die Vertreter dieser Arzneimittelklasse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Linagliptin eingestuft.

Diese Sichtweise steht im Einklang mit den Fachinformationen für Glimepirid-ratiopharm [20] und Glibenclamid STADA [18], in die im Unterschied zur Fachinformation für Metformin keine Ergebnisse aus den zahlreichen Untersuchungen der UKPDS aufgenommen wurden.

Boehringer Ingelheim erachtet aufgrund der vorstehenden Argumente einzig Sitagliptin als adäquate Vergleichstherapie.

Dennoch wird seitens Boehringer Ingelheim nachstehend die Datenlage eines direkten Vergleichs zwischen Linagliptin und Sulfonylharnstoffen (hier Glimepirid) kurz dargestellt:

Monotherapie

Vergleichsstudie 1218. 50 (analog Monotherapie Modul 4: Siehe Sitagliptinvergleich)

Zweifachtherapie

Vergleichsstudie 1218.20 (Details - siehe Anhang Modul 5)

Studie 1218.20:

Linagliptin als Add-on-Therapie zu Metformin im Vergleich zu Glimepirid

Studiendesign

Multinationale, multizentrische, randomisierte doppelblinde (double dummy) Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin (5 mg einmal täglich) im Vergleich zu Glimepirid (1 - 4 mg einmal täglich) über 104 Wochen. In der Linagliptin-Gruppe nahmen 776, in der Glimepirid-Gruppe 775 Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation ein. Primärer Zielparameter war die Änderung des HbA1c-Wertes nach 104 Wochen Behandlung gegenüber dem Ausgangswert. Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied. Der Unterschied der adjustierten mittleren Änderung zwischen den Behandlungen betrug 0,20% (95%-KI 0,094-0,299) für das FAS (LOCF)-Kollektiv (alle Patienten, für die mindestens ein Wert unter Therapie vorlag; fehlende Werte wurden durch den letzten dokumentierten Wert ersetzt). Basierend auf einer vordefinierten Non-Inferiority-Grenze von 0,35% konnte die Nicht-Unterlegenheit von Linagliptin gegenüber Glimepirid gezeigt werden (p-Wert, einseitig, für Nicht-Unterlegenheit 0,0004). Überlegenheit gegenüber Glimepirid konnte nicht gezeigt werden (p-Wert, 2-seitig, für Überlegenheit Glimepirid <0,0001). [21-23]

Tabelle 3-A: Verzerrungspotential auf Studienebene - RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungs-potenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
1218.20	ja	ja	ja	ja	nein	nein	niedrig

Quelle: Clinical Trial Report 1218.20 [23]

Wirksamkeit

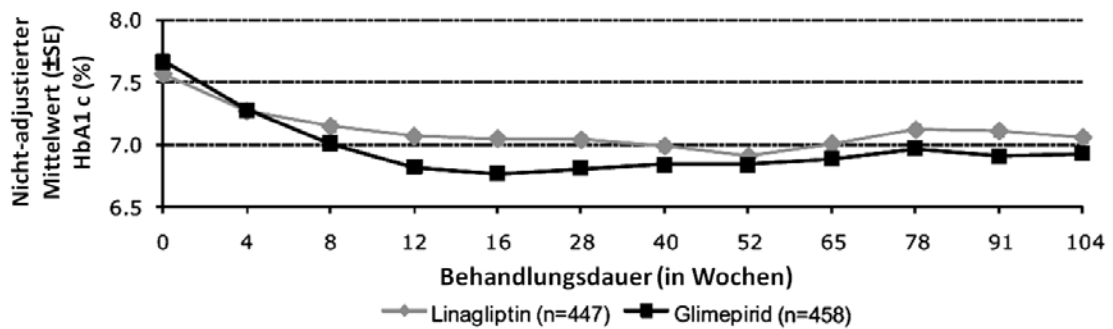
Der primäre Zielparameter – die mittlere Abnahme von HbA1c – betrug -0,16% bei Linagliptin (HbA1c-Ausgangsmittelwert 7,69%) und -0,36% bei Glimepirid (HbA1c-Ausgangsmittelwert 7,69 %) mit einer durchschnittlichen Therapiedifferenz von 0,20% (97,5%-KI; 0,09-0,299) (siehe Tabelle 3-B). [21-23]

Tabelle 3-B: Veränderung HbA1c und FPG von vom Ausgangswert nach 104 Wochen Behandlung – FAS (LOCF)

	Baseline	Adjustierte† mittlere Veränderung von baseline	Adjustierte Mittelwertsdifferenz, Linagliptin vs. Glimepirid (95%-KI)
HbA1c, %			
Linagliptin + Metformin (n=764)	7,69 ± 0,03	-0,16	0,20 (0,11-0,29)*
Glimepirid + Metformin (n=755)	7,69 ± 0,03	-0,36	
FPG, mg/dL			
Linagliptin + Metformin (n=733)	164,33 ± 1,58	-2,34	6,38 (2,51-10,25)**
Glimepirid + Metformin (n=725)	166,08 ± 1,55	-8,72	

†Nicht-Inferiorität des Behandlungseffektes basiert auf der prädefinierten Grenze des HbA1c von 0,35%; **P=0,0012; Anteil der Patienten die den HbA1c-Zielwert <7% nach 104 Wochen Behandlung erreichen: Linagliptin + Metformin, 30% and Glimepirid + Metformin, 35% - FAS (non-completers considered failure), FPG: Nüchternblutzucker (Fasting plasma glucose). Quelle: [23]

Zur Untersuchung des vollen klinischen Behandlungseffektes nach 104 Wochen wurden Patienten mit Protokollverletzung oder solche, die z.B. folgende Grenzwerte überschritten (e.g. HbA1c >8,5% zwischen Woche 52–104) bei der Analyse in Abbildung 3-1 ausgeschlossen. [21-23]



SE: Standardfehler, Quelle: Eigene Erstellung basierend auf [22]

Abbildung 3-1: Veränderung des HbA1c gegenüber dem Ausgangswert in der post-hoc per protocol-Analyse

Linagliptin zeigt als add-on Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, welche nicht mehr ausreichend mit Metformin behandelt werden können, vergleichbare Ergebnisse in der Langzeittherapie (104 Wochen) wie Glimepirid. [21-23]

Hypoglykämien

In der mit Linagliptin behandelten Gruppe traten seltener hypoglykämische Ereignisse auf als unter Glimepirid (7,5% Linagliptin; 36,1% Glimepirid); der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant zugunsten von Linagliptin ($p < 0,0001$). Dies stellt eine Reduktion hypoglykämischer Ereignisse um das 4,8 fache dar. Die Anzahl der schweren Hypoglykämien lag in der Linagliptin-Gruppe bei $n = 1$ in für Glimepirid bei $n = 12$. [21-23]

Gewichtsveränderungen

Der Gewichtsunterschied der beiden Gruppen beträgt 2,9 kg. (Die adjustierte Differenz mit Ausgangs-HbA1c, Ausgangsgewicht und antidiabetischer Vormedikation betrug für Linagliptin -1,39 kg und für Glimepirid +1,29 kg; das Ergebnis ist statistisch signifikant ($< 0,0001$). [21-23]

Unerwünschte Ereignisse

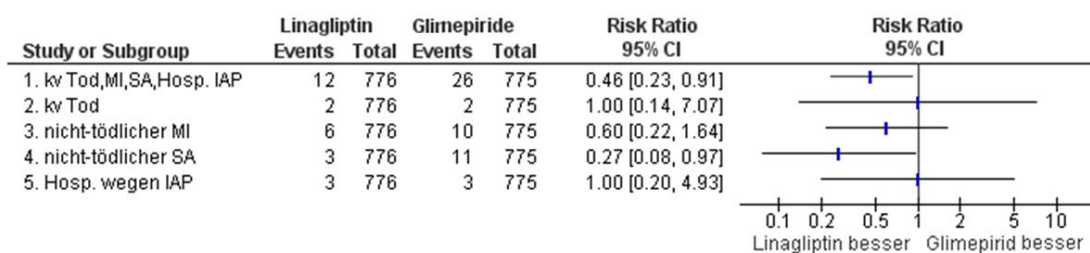
Die Anzahl der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war in der mit Glimepirid plus Metformin behandelten Gruppe höher als in der mit Linagliptin plus Metformin behandelten Gruppe (17,4% Linagliptin; 20,9% Glimepirid). [21-23]

Der Anteil an Patienten, die während der Studie stationär behandelt wurden, war in der mit Glimepirid plus Metformin behandelten Gruppe etwas höher als unter Linagliptin plus Metformin (13,8% vs. 11,5%). [21-23]

Therapieabbrüche kamen unter Glimepirid häufiger vor als unter Linagliptin (11% vs. 7,1%). [21-23]

Kardiovaskuläres Sicherheitsprofil: Während der Studie erlitten n = 12 (1,5%) der Patienten in der Linagliptin-Gruppe und n = 26 (3,4%) der Patienten in der Glimeperid-Gruppe ein, von einem Clinical Event Committee bestätigtes, pre-definiertes kardiales oder zerebrovaskuläres Ereignis, (p=0,0213). Darüber hinaus hatten Patienten in der Linagliptin-Gruppe ein signifikant reduziertes Risiko für nicht tödliche Schlaganfälle (0,4% vs 1,4%; p= 0,0315).

Die zerebrale Morbidität war unter Glimepirid deutlich höher als unter Linagliptin (2,0% vs. 0,5%). [21-23]



kv Tod: kardiovaskulärer Tod, MI: Myokard-Infarkt, SA: Schlaganfall, Hosp.: Hospitalisierungen, IAP: Instabile Angina Pectoris, Quelle: Eigene Erstellung basierend auf [22]

Abbildung 3-2: Relative Risiken kardiovaskulärer Ereignisse, adjustiert von einem Clinical Event Committee

Dreifachtherapie

Hier ist aufgrund der unterschiedlichen Stellung der Arzneimittel innerhalb der Therapiekaskade keine Vergleichbarkeit gegeben.

Aufgrund der Tatsache, dass Linagliptin ein Arzneimittel darstellt, welches sowohl in der Mono-, Zweifach- und vor allem in der Dreifachtherapie nach bzw. zusammen mit Metformin und Sulfonylharnstoffen eingesetzt wird, können Sulfonylharnstoffe nicht als adäquate Vergleichstherapie betrachtet werden. Vielmehr kann einzig Sitagliptin aufgrund der vollständigen Übereinstimmung des Indikationsgebietes (sowie der anderen oben angeführten Argumente) die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen.

Fazit Nutzen/Zusatznutzen zu Sulfonylharnstoffen

Im Therapiehinweis zu Sitagliptin wurde seitens des G-BA bereits der Zusatznutzen von Sitagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen festgestellt. Im vorliegenden Dossier

wurde ein vergleichbarer (bzw. in Einzelparametern marginal höherer) Nutzen von Linagliptin mit Sitagliptin gezeigt. Somit kann davon ausgegangen werden, dass (wie auch in der direkten Vergleichsstudie 1218.20 gezeigt wurde) ein moderater bis beträchtlicher Zusatznutzen von Linagliptin gegenüber Sulfonylharnstoffen existiert.

- Insulin

Laut Therapieempfehlung der AkdÄ, besitzt die primäre Monotherapie mit Insulin keine Vorteile hinsichtlich der Senkung des HbA1c oder der Prognose im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen oder Metformin und führt zudem häufiger zu Hypoglykämien und unerwünschter Gewichtszunahme [9]. Verschiedene Leitlinien wie die der DDG, des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) und der American Diabetes Association (ADA) sowie European Association for the Study of Diabetes (EASD) sehen Insulin nicht als Erstlinientherapie vor, sondern sehen ebenfalls eine Therapie mit einem oralen Antidiabetikum nach Versagen von Diät und Bewegung vor [11, 24, 25]. Aufgrund dieser Sachlage ist Insulin nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

- Glinide (Repaglinid)

Repaglinid senkt den Nüchternblutzucker, den postprandialen Blutzucker und den HbA1c-Wert und kann laut DDG-Leitlinie [11] und AkdÄ-Empfehlung [9] in der Monotherapie eingesetzt werden.

In seiner Entscheidung zum Verordnungs Ausschluss der Glinide hat der G-BA bzw. der Unterausschuss allerdings bereits die Unzweckmäßigkeit der Glinide festgestellt.[26]

„Der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist nach Würdigung des Abschlussberichts des IQWiG und der Beratungen der Arbeitsgruppe „Nutzenbewertung“ zu dem Ergebnis gekommen, dass die tatbestandlichen Voraussetzungen für eine Einschränkung der Verordnungsfähigkeit von Gliniden zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 gemäß § 92 Abs. 1 Satz 1, letzter Halbsatz SGB V erfüllt sind.“ [27]

Aufgrund dieser Verordnungseinschränkung durch den G-BA zu Lasten der GKV können Glinide nur in sehr speziellen Fällen verordnet werden und können deshalb nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Linagliptin angesehen werden.

- Glitazone

Gemäß DDG-Leitlinie [11] und AkdÄ-Empfehlung 2009 [9] stellten Glitazone eine Therapieoption für die Monotherapie des Diabetes mellitus Typ 2 dar.

Nachdem die Verordnungsfähigkeit der Glitazone zu Lasten der GKV durch Beschluss des G-BA bis auf begründete Einzelfälle ausgeschlossen wurde [26, 28], kann diese Arzneimittelwirkstoffgruppe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Linagliptin angesehen werden.

- Alpha-Glucosidase-Hemmer

Eine weitere Option für die Monotherapie stellen Alpha-Glucosidase-Hemmer dar. [9, 29] Dem Vorbericht des IQWiG zur Leitlinienrecherche und -bewertung für das DMP Diabetes mellitus Typ 2 sowie z.B. der Leitlinie SIGN oder der Therapiempfehlung der AkdÄ ist zu entnehmen [8, 9, 29], dass Alpha-Glucosidase-Hemmer dosisabhängig die postprandialen Blutzuckerwerte und Acarbose darüber hinaus den Blutzucker und den HbA1c-Wert senken [9, 30].

Nach §6 Absatz 2 AM-NutzenV ist jedoch vorzugsweise eine Therapie zu wählen, die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. Die Wahl eines Alpha-Glucosidase-Hemmers als zweckmäßige Vergleichstherapie widerspricht dem vorherrschenden Therapieverhalten in Deutschland. So sind laut Arzneimittelverordnungsreport 2010 die Verordnungszahl zwischen 2000 und 2009 kontinuierlich von 54 Mio. DDD auf 15 Mio. DDD zurückgegangen. [31] Dies ist möglicherweise auf die, die Lebensqualität der Patienten stark beeinflussenden gastrointestinalen Nebenwirkungen wie etwa Übelkeit, Völlegefühl oder Blähungen zurückzuführen [32]. Dies belegt, dass Alpha-Glucosidase-Hemmer sich in der praktischen Anwendung nicht bewährt haben. Alpha-Glucosidase-Hemmer können daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Linagliptin angesehen werden.

- Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitoren (DPP-4-Inhibitoren)

Zahlreiche Leitlinien (z.B. SIGN, AkdÄ, ADA, EASD, DDG) haben DPP-4-Inhibitoren explizit als Therapieoption auch für die Monotherapie aufgenommen. DPP-4-Inhibitoren senken die Nüchtern glukose, die postprandialen Blutzuckerwerte und den HbA1c [9, 11, 24, 29]. Im Hinblick auf die vorherrschende Evidenz zu den DPP-4-Inhibitoren, so wie sie auch im Vorbericht zur Leitlinienrecherche des IQWiG dargestellt wird, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie ein DPP-4-Inhibitor [8, 9]. Mit vergleichsweise hoher Evidenz wird u.a. in der Leitlinie der AkdÄ [9] empfohlen, die DPP-4-Inhibitoren dann einzusetzen, wenn die Monotherapie mit anderen oralen Antidiabetika ausgeschöpft ist. Mit Sitagliptin handelt es sich um eine Substanz, welche aufgrund des Marktanteils innerhalb der Klasse der oralen Antidiabetika als Standard in der Therapie anzusehen ist [33]. Von allen DPP-4-Inhibitoren weist damit laut Zulassung nur Sitagliptin ein Indikationsspektrum auf, das das für Linagliptin einschließt. So ist Sitagliptin der einzige DPP-4-Inhibitor, der eine Zulassung in der Monotherapie hat.

Aufgrund der oben genannten Beweise kommt einzig Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage.

B) Zweifachtherapie

Boehringer Ingelheim hat im nächsten Schritt die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Zweifachkombination ermittelt. Das Indikationsgebiet ist hierbei identisch zur Monotherapie und der Verlauf zur Identifizierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie orientiert sich am oben beschriebenen Verfahren. Auch hier beginnt die Festlegung mit einer Überprüfung der Evidenz aufgrund der vorhandenen Leitlinien. Bei Nicht-Erreichen des Zielwertes für HbA1c von $< 6,5\%$ empfehlen die betrachteten Leitlinien einheitlich den Einsatz einer Zweifachkombination. Die Therapieempfehlung der AkdÄ [9] ist hierbei differenzierter als die Leitlinie der DDG, [11] indem zwischen Patienten auf der Therapie mit Metformin und auf der Therapie mit Sulfonylharnstoffen unterschieden wird.

In allen Fällen ist eine Therapie mit einem weiteren OAD angezeigt. Für Patienten unter Metformin bieten sich als ergänzende OAD an [9, 11]:

- Sulfonylharnstoffe

Aufgrund der unter I. A) ausgeführten limitierten Aussagekraft der UKPDS und der damit nicht hinreichenden Evidenzbasis sowie einer bisher nicht erfolgten Nutzenbewertung der Sulfonylharnstoffe durch den G-BA werden die Vertreter dieser Arzneimittelklasse nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin auch in der Zweifachkombination mit Metformin angesehen.

- Glinide

Die für die Zweifachtherapie mit Metformin zugelassenen Substanzen Repaglinid und Nateglinid können aufgrund des in Abschnitt I. A) angeführten Wegfalls der allgemeinen Verordnungsfähigkeit und der Beschränkung auf Spezialfälle nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin angesehen werden.

- Glitazone

Aufgrund des unter I. A) angeführten Beschlusses des G-BA bzgl. der Verordnungsfähigkeit von Glitazonen zu Lasten der GKV [28], stellt diese Arzneimittelwirkstoffgruppe keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu Linagliptin dar.

- Alpha-Glucosidase-Hemmer

Für die Zweifachtherapie ist nur Miglitol als Vertreter aus der Gruppe der Alpha-Glucosidase-Hemmer in Verbindung mit Sulfonylharnstoffen zugelassen [34, 35]. Aufgrund der in Abschnitt IA) genannten Argumente kann diese Substanzgruppe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen werden.

- DPP-4-Inhibitoren

Auch für die Zweifachtherapie stellt Sitagliptin (in Kombination mit Metformin) die einzig mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Wie oben bereits ausgeführt, wurde in zahlreichen Leitlinien die Evidenzbasis der DPP-4-Inhibitoren in der Therapiekaskade nach nicht ausreichender Metformintherapie dargelegt [9, 24, 29]. Aber auch nach den Kriterien der übereinstimmenden Zulassungsvoraussetzung und der Forderung einer bereits erfolgten Nutzenbewertung genügt einzig Sitagliptin den Anforderungen an eine zweckmäßige Vergleichstherapie auch in der Zweifachtherapie [36].

C) Dreifachtherapie

Des Weiteren hat Boehringer Ingelheim untersucht, ob Humaninsulin in Kombination mit Metformin tatsächlich als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Dreifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff gelten kann.

Im Therapiehinweis des G-BA ist die Positionierung der Dreifachtherapie mit Sitagliptin bzw. anderer DPP-4-Inhibitoren als Kombinationspartner mit Metformin und Sulfonylharnstoffen dann vorgesehen, wenn ein Patient nicht für eine Insulintherapie geeignet ist oder eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. [5-7]

Der Nachweis eines Langzeitnutzens einer Insulintherapie aufgrund Verminderung der Diabetes-Komplikationen basiert ebenfalls auf den Ergebnissen der UKPD-Studie (siehe Kommentar hinsichtlich Verzerrungspotential in Abschnitt I.A). Darüber hinaus wurde Insulin in dieser Studie bei „treatment-naiven“ Patienten mit frisch diagnostiziertem Diabetes

eingesetzt, d.h. als Erstlinientherapie. Im Falle einer Dreifachkombinationstherapie unter Einschluss von Linagliptin handelt es sich um ein nicht vergleichbares Setting.

Die Patienten, die einer Dreifachtherapie zugeleitet werden, weisen eine längere Erkrankungszeit und damit einen unterschiedlichen pathophysiologischen Status auf.

Daher können die Ergebnisse der UKPD-Studie nicht für den Vergleich mit der Dreifachkombination aus Linagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff (Drittlinientherapie) herangezogen werden (siehe Ausführungen zu den Sulfonylharnstoffen im Abschnitt I.A). [17, 37]

Im G-BA Beratungsgespräch wurde als Grund für die Wahl von Humaninsulin plus Metformin als Vergleichstherapie eine schlechte Steuerbarkeit einer dreifachen oralen Therapie genannt [1]. Inwieweit jedoch durch eine Therapie mit Insulin eine bessere Steuerbarkeit der Therapie als unter einer oralen Dreifachkombination vorliegt, muss kritisch hinterfragt werden. Diese Sichtweise des G-BA ist durch keinerlei klinische Studien untermauert. Insbesondere das Risiko einer Hypoglykämie dürfte unter einer Therapie mit Humaninsulin bei vergleichbarer HbA1c Kontrolle gegenüber einer oralen Dreifachkombination unverhältnismäßig erhöht sein. Darüberhinaus führt eine Insulintherapie zu einer unerwünschten Gewichtszunahme [9]. Die Steuerbarkeit medizinischer Interventionen wird von Faktoren beeinflusst wie der Möglichkeit, auftretende unerwünschte Wirkungen schnell und wirkungsvoll zu beheben. In diesem Zusammenhang spielt auch die sogenannte therapeutischen Breite von Medikamenten eine entscheidende Rolle. Mit Sitagliptin und Linagliptin stehen Medikamente zur Verfügung, die eine große therapeutische Breite ohne substanzeigenes Hypoglykämierisiko aufweisen [21, 38].

Die kanadische Leitlinie zur Diabetesbehandlung [30] zeigt in ihrem Flussdiagramm zur Diabetestherapie auf, dass nach Versagen einer Zweifachkombination eine Dreifachkombination mit OAD unterschiedlicher Therapieklassen eingesetzt werden sollte, bevor eine Insulintherapie begonnen wird. Hieraus lässt sich schließen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Dreifachkombination ihrerseits auch eine Dreifachkombination aus OAD sein sollte.

Fazit hinsichtlich Identifizierung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die geltenden Standards der evidenzbasierten Medizin werden vor allem auch im Rahmen der geltenden wissenschaftlichen nationalen und internationalen Leitlinien (z.B. DDG, CDA, SIGN, EASD und ADA) abgebildet [11, 24, 29, 30].

In diesen haben DPP-4-Inhibitoren als Therapieoption einen Stellenwert bei Patienten, die nicht (mehr ausreichend) mit Metformin (und Sulfonylharnstoff) behandelt werden können. Insofern können Metformin und Sulfonylharnstoff nicht als adäquate Vergleichstherapie bei dem für Linagliptin relevanten Patientenkollektiv betrachtet werden.

II. Postulat der Übereinstimmung der Anwendungsgebiete zwischen dem zu prüfenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Standard der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Hierunter ist das spezifische Anwendungsgebiet des Arzneimittels zu verstehen. Auch dieses Kriterium ergibt Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie wie nachstehend gezeigt wird.

Laut Fachinformationen sind verschiedene OAD für die folgenden Therapieregime (mit angegebenen Kombinationspartnern) zugelassen.

Tabelle 3-C: Zulassungsstatus verschiedener OAD

Therapieform	Medikation											
	Met-formin	Gliben-clamid	Glime-pirid	Repa-glinid	Nate-glinid	Pio-glitzon	Acar-bose	Miglitol	Sita-gliptin	Lina-gliptin	Vilda-gliptin	Saxa-gliptin
Monotherapie	X	X	X	X	–	X	X	X	X	X	–	–
Zweitkombination mit Metformin		X	X	X	X	X	X	–	X	X	X	X
Zweitkombination mit Sulfonylharnstoff	X			–	–	X	X	X	X	–	X	X
Zweitkombination mit Gliniden	X	–				–	–	–	–	–	–	–
Zweitkombination mit Glitazonen	X	X	–	–	–		–	–	–	–	X	X
Zweitkombination mit Alpha-Glucosidase-Hemmer	X	X	–	–	–	–			–	–	–	–
Zweitkombination mit DPP-4	X	–	–	–	–	–	–	–				
Zweitkombination mit Insulin	X	X	X	–	–	X	X	–	X	–	–	–
Dreifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff				–	–	X	–	–	X	X	–	–

Zulassungsstatus verschiedener OAD (X = zugelassen, – = keine Zulassung, \ = nicht möglich)

Quelle:[18, 21, 34, 35, 38-45]

Linagliptin wird zugelassen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

- als **Monotherapie** bei Patienten, wenn Diät und Bewegung allein zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen und für die Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist,
- als **Zweifachkombination** mit Metformin, wenn Diät und Bewegung sowie eine Metformin-Monotherapie nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen,
- als **Dreifachkombination** mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin, wenn Ernährung und Bewegung plus Zweifachtherapie mit diesen beiden Arzneimitteln nicht zur Blutzuckerkontrolle ausreichen. [21]

Aus Tabelle 3-D ist ersichtlich, dass Linagliptin und Sitagliptin [21, 38] eine weitestgehend übereinstimmende Zulassung für die unterschiedlichen Behandlungsregime haben, so dass dieses Kriterium Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie ergibt.

Tabelle 3-D: Zulassungsbedingungen für Sitagliptin und Linagliptin hinsichtlich verschiedener Therapieregime

Therapieform	Bei unzureichender Blutzuckerkontrolle durch Diät und Bewegung Gabe von	
	Sitagliptin	Linagliptin
Monotherapie	bei UV/KI* bzgl. Metformin	
Zweifachtherapie	bei einer unzureichenden Blutzuckerkontrolle durch eine Metformin-Monotherapie zusätzlich zu Metformin	
	bei UV/KI bzgl. Metformin und unzureichender Blutzuckerkontrolle mit einem Sulfonylharnstoff zusätzlich zu Sulfonylharnstoff	
Dreifachtherapie	bei unzureichender Blutzuckerkontrolle einer Zweifachtherapie mit Metformin und Sulfonylharnstoff	
	bei unzureichender Blutzuckerkontrolle durch eine Insulintherapie (mit oder ohne Metformin) zusätzlich zu diesem/n Arzneimittel/n	

* UV, Unverträglichkeit; KI, Kontraindikation; Quelle: [21, 38]

Des Weiteren wird der Status von Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie nach anerkanntem Stand der medizinischen Erkenntnis auch durch die Angabe hinsichtlich der gängigen medizinischen Praxis gestützt: Sitagliptin ist seit 2007 auf dem deutschen Markt

verfügbar und weist mit ca. 80% Marktanteil innerhalb aller verordneten DPP-4-Inhibitoren den höchsten Verbreitungsgrad auf. In den 4 Jahren seit Markteinführung wurden ca. 400.000 Patientenjahre für die Sitagliptin-Monotherapie plus ca. 343.000 Patientenjahre für die Zweifachkombination von Sitagliptin mit Metformin erreicht. Insgesamt wurde Sitagliptin bereits ca. 743.000 Patientenjahre angewendet und muss innerhalb der Klasse der DPP-4-Inhibitoren als „Standard“ angesehen werden. [33]

III. Berücksichtigung von Vergleichstherapien, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt wurde

Der G-BA hat den patientenrelevanten Nutzen einiger Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 bereits in der Vergangenheit festgestellt:

Metformin: Ein Auftrag zur Bewertung an das IQWiG wurde zurückgezogen [46]. Eine Nutzenbewertung durch den G-BA zu Metformin liegt nicht vor.

Sulfonylharnstoffe: Ein Auftrag zur Bewertung an das IQWiG wurde zurückgezogen [46]. Es liegt keine Nutzenbewertung durch den G-BA vor.

Humaninsulin: Anders als zu Insulinanaloga hat keine Bewertung des Nutzens der Humaninsuline durch den G-BA zu Humaninsulin stattgefunden.

Glitazone: Mit Beschluss vom 17.06.2010 wurden Glitazone seitens des G-BA nach erfolgter Nutzenbewertung von der Erstattung ausgeschlossen [28].

Glinide: Mit Beschluss vom 17.06.2010 des G-BA wurden Glinide (mit Ausnahme zur Behandlung niereninsuffizienter Patienten, soweit keine anderen Antidiabetika in Frage kommen und eine Insulintherapie nicht angezeigt ist) nach erfolgter Nutzenbewertung von der Erstattung ausgeschlossen [27].

GLP-1-Agonisten: Mit Beschluss vom 16.10.2008 wurde der patientenrelevante Nutzen von Exenatide für ausgewählte Typ-2 Diabetiker durch den G-BA festgestellt. Der G-BA sieht einen patientenrelevanten Nutzen von Exenatide bzgl. der Endpunkte „Einfluss auf das Körpergewicht und Hypoglykämien“ [47].

DPP- 4-Inhibitoren

Im Rahmen der Therapiehinweise des G-BA zu Sitagliptin [5] und Vildagliptin [6] sowie des sich aktuell im Anhörungsverfahren befindlichen Therapiehinweises zu Gliptinen bzw. DPP-4-Inhibitoren vom 07.12.2010 hat der G-BA den patientenrelevanten Nutzen dieser Substanzklasse bereits festgestellt [7, 36]: In diesem wird Linagliptin bereits als weiterer im Zulassungsverfahren befindlicher Vertreter der Klasse der DPP-4-Inhibitoren erwähnt.

Der G-BA sieht eine moderate Wirksamkeit von Sitagliptin und Vildagliptin ebenso als belegt an [5, 6] wie einen patientenrelevanten Nutzen von Sitagliptin und Vildagliptin bzgl. der Endpunkte „Einfluss auf das Körpergewicht und Hypoglykämien“ [5, 6]. Darüber hinaus liegen zu den DPP-4-Inhibitoren im Einzelnen folgende Ausführungen des G-BA vor:

Vildagliptin

„Die Anwendung von Vildagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wegen Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckerkontrolle führen“ [6].

Sitagliptin

„Die Gabe von Sitagliptin ist auf die Fälle zu beschränken, bei denen die vorhandenen kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen nicht eingesetzt werden können, unverträglich sind oder nicht zu einer adäquaten Blutzuckersenkung führen“ [5].

„Unter Berücksichtigung des allgemeinen Stands der medizinischen Erkenntnis ist die Monotherapie [mit Gliptinen] nur wirtschaftlich, wenn sowohl Metformin als auch Sulfonylharnstoff kontraindiziert oder unverträglich sind und der Patient für eine Insulintherapie nicht geeignet ist oder eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist“ [7].

In der ergänzenden Stellungnahme des G-BA gemäß § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V zum Beschluss des Verwaltungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 führt der G-BA Folgendes aus: „Nach Versagen einer Metformin/Sulfonylharnstoff-Kombination ergibt sich grundsätzlich die Möglichkeit, ein weiteres orales Antidiabetikum (Gliptine) oder ein Inkretinmimetikum hinzuzufügen oder eine Insulintherapie einzuleiten ggf. auch in Kombination mit oralen Antidiabetika“ [48].

Die nach eigenen Aussagen des G-BA nach evidenzbasierten Standards erstellten Therapiehinweise zu Sitagliptin [5] und Vildagliptin [6] sowie der im Anhörungsverfahren befindliche Therapiehinweis zu DPP-4-Inhibitoren [7] führen aus: Wenn eine Kombination von Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt oder wegen Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten nicht indiziert ist, kann die Kombinationstherapie mit einem Gliptin bei Patienten in Betracht kommen, die für eine Insulintherapie nicht geeignet sind oder bei denen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.

Der hiermit seitens des G-BA bereits festgestellten Position der Gliptine innerhalb der Therapiecascade schließt sich Boehringer Ingelheim ausdrücklich an: So wird davon ausgegangen, dass eine Therapie mit Linagliptin in der Monotherapie dann erwogen wird, wenn sowohl Metformin als auch Sulfonylharnstoff kontraindiziert und/oder unverträglich sind. In der Kombinationstherapie wird ebenfalls davon ausgegangen, dass ein Gliptin als Kombinationspartner mit Metformin in der Zweifachkombination analog den Therapiehinweisen und dem aktuellen Therapiehinweisentwurf des G-BA dann erwogen

werden sollte, wenn Patienten für eine Insulintherapie nicht geeignet sind oder bei ihnen eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist [5-7].

Aus den Therapiehinweisen des G-BA lässt sich schließen, dass eine Dreifachkombination mit OAD angezeigt ist, wenn ein Patient für eine Insulintherapie nicht geeignet oder eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. Infrage kommen somit nur ein drittes OAD (oder ein GLP-1-Agonist). Als zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Dreifachkombination aus Linagliptin, Metformin und einem Sulfonylharnstoff ist aufgrund der fehlenden Evidenz ein anderes Antidiabetikum zu wählen. In Frage kommen Alpha-Glucosidase-Hemmer, DPP-4-Inhibitoren oder GLP-1-Agonisten. Eine Nutzenbewertung des G-BA hat für Alpha-Glucosidase-Hemmer noch nicht stattgefunden. Gegen GLP-1-Agonisten sprechen das Wirtschaftlichkeitsgebot und der Therapiehinweis des G-BA zu Exenatide, der den Einsatz nur unter bestimmten Bedingungen vorsieht [47]. Als zweckmäßige Vergleichstherapie kommen somit nur DPP-4-Inhibitoren in Frage.

Aus diesen Ausführungen ergibt sich, dass die im Rahmen des Beratungsgesprächs am 22.06.2011 seitens des G-BA für die Dreifachkombination (Linagliptin, Metformin, Sulfonylharnstoff) genannte Vergleichstherapie mit Metformin und Insulin in den genannten Fällen keine zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt und Sitagliptin für die Dreifachkombination mit OAD als zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen ist.

Aufgrund der Darlegungen in Abschnitt I. und III. kann lediglich der DPP-4-Inhibitor Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen werden.

IV. Wirtschaftlichkeit

Wie oben erläutert kommt es auf die Wirtschaftlichkeit bei der Auswahl der Vergleichstherapie nicht an, weil es nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin keine Alternative zu Sitagliptin als Vergleichstherapie gibt.

V. Nicht-medikamentöse Therapie

Eine nicht-medikamentöse Vergleichstherapie für Linagliptin kommt nicht in Frage, da Diät und Bewegung in der Behandlungskaskade ohnehin vorgeschaltet sind [1].

Zusammenfassung hinsichtlich der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zusammenfassend hat Boehringer Ingelheim im bisher beschriebenen Vorgehen die zweckmäßige Vergleichstherapie nach den Kriterien der Verfahrensordnung des G-BA hergeleitet und kommt zum Schluss, dass einzig Sitagliptin die zweckmäßige Vergleichstherapie für Linagliptin sein kann [8, 9, 11, 21, 29, 30, 38].

- Sitagliptin ist ein DPP-4-Inhibitor, der in dieser Wirkstoffklasse (ATC A10BH) der vorherrschende Therapiestandard ist. Für diese Wahl spricht auch die Tatsache, dass

Linagliptin ein DPP-4-Inhibitor ist, der formal auf dem 4. Level zum gleichen ATC-Code (A10BH) wie Sitagliptin (und Vildagliptin und Saxagliptin) gehört [2].

- Sitagliptin ist für die Mono- und Kombinationstherapie (Zweifach- und Dreifachkombination) von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zugelassen [38]. Sitagliptin ist für das weitestgehend identische Indikationsgebiet zugelassen, für das Linagliptin eine Zulassung hat (siehe Tabelle 3-D).
- Der patientenrelevante Nutzen von Sitagliptin wurde vom G-BA in seinem Beschluss vom 10. April 2008 festgestellt [5].

FAZIT

Die vom GBA vorgeschlagene Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe bzw. Insulin sind nach diesen Maßstäben eine unzweckmäßige Vergleichstherapie, weil sie an anderer Stelle der Therapiekaskade zur Anwendung kommen. Mit dieser Therapie würde das Ziel der frühen Nutzenbewertung verfehlt: eine wissenschaftliche Bewertung der Innovation eines Arzneimittels im Verhältnis zu der Therapie, die genau für die gleiche Patientengruppe zur Verfügung steht, für die auch das Arzneimittel mit neuem Wirkstoff zur Verfügung gestellt wird.

Als Ergebnis der Evaluation verschiedener Therapieoptionen in Abschnitt I. und III. und damit auch nach den Maßstäben der internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ist somit einzig Sitagliptin als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen.

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. [1]

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 beim Bundesministerium der Justiz aufgerufen. [3]

Die Angaben zur ATC-Klassifikation wurden direkt beim DIMDI aufgerufen. [2]

Die im vorliegenden Kapitel aufgeführten Therapiehinweise wurden über die Internetseite des G-BA beschafft. [5-7, 36, 47]

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

Der Bericht des IQWiG zur systematischen Leitlinienrecherche und –bewertung für das DMP Diabetes mellitus Typ 2 wurde auf der Internetseite des IQWiG durch Eingabe der Suchwörter „Leitlinie“ und „Diabetes mellitus Typ 2“ recherchiert. [8]

Dem IQWiG-Vorbericht zur systematischen Leitlinienrecherche und –bewertung zu Diabetes mellitus wurden verschiedene Leitlinien entnommen. [8, 9, 11, 25, 29, 30] Zusätzlich konnte eine weitere Leitlinie auf Basis der systematischen Leitlinienrecherche und –bewertung identifiziert werden. [24, 29]

Die Studienergebnisse der Zulassungsstudie 1218.18 wurden dem Studienbericht entnommen. [37]

Die UKPD-Studie wurde im Therapiehinweis des G-BA zu DPP-4-Inhibitoren genannt. [17, 36] Zusätzlich konnte in einer renommierten allgemeinen Fachzeitschrift ein Bericht identifiziert werden, der sich kritisch mit dieser Studie auseinandersetzt. [13]

Auf weitere Berichte zur UKPD-Studie wurde in der Therapieempfehlung der AKDÄ hingewiesen. [9, 16, 32]

Zudem konnte auf der Internetseite des IQWiG im Rapid Report zur Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Bewertung der UKPD-Studie gefunden werden. [14]

Eine Recherche in der Datenbank MEDLINE (aktualisiert am 02.09.2011) mit den folgenden Suchkriterien ergab sechs Treffer:

Database: Ovid MEDLINE(R) 1948 to Present with Daily Update
Search Strategy:

```
-----  
1  *Diabetes Mellitus, Type 2/dt, th [Drug Therapy, Therapy] (13516)  
2    (ukpds or "uk prospective diabetes study" or "united kingdom prospective diabetes  
   study").ti. (191)  
3    prospective studies/ (303985)  
4    1 and 2 and 3 (46)  
5    research design/ (64059)  
6    4 and 5 (6)
```

Nach Durchsicht der Zusammenfassungen konnten zwei dieser Treffer als relevant zur Diskussion der UKPD-Studie identifiziert werden. [12, 15]

Die Studienergebnisse der Zulassungsstudie 1218.20 wurden dem Studienbericht entnommen. Zusätzlich wurde ein Poster von einem Mitarbeiter an dieser Studie zur Interpretation der Studienergebnisse herangezogen. [22, 23]

Der Marktanteil für Sitagliptin wurde anhand eigener Berechnungen auf Basis der Datenbank PharmaScope ermittelt. [33]

Informationen zu Entscheidungen und Beschlüssen des G-BA über orale Antidiabetika konnten auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden. [26-28, 46, 48]

Informationen über Verordnungsdaten wurden direkt dem aktuellen Arzneimittelverordnungsreport entnommen. [31]

Die Fachinformation zu Trajenta® wurde von Boehringer Ingelheim erstellt [21], die Fachinformation zu Januvia® wurde unter der angegebenen Quelle aufgerufen. [38]

Die Fachinformationen zu Glibenclamid, Metformin, Alpha-Glukosidasehemmer, Miglitol, Pioglitazon, Vildagliptin, Glimepirid, Repaglinid, Saxagliptin und Nateglinid wurden der angegebenen Quelle (recherchiert unter <http://www.fachinfo.de/>) entnommen. [10, 18, 20, 34, 35, 39-45] Der Mustertext für die Fachinformationen zu Glibenclamid ist auf der Internetseite des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte zu finden. [19]

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. **Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-013, Linagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.** 2011.
- (2) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. **Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen.** URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2011/atc-ddd-amtlich-2011.pdf> 2011 (1.6.2011).
- (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).** URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf> 2010 (22.8.2011).
- (4) Gemeinsamer Bundesausschuss. **Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.** URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-526/VerfO_2011-01-20.pdf 2011 (22.6.2011).
- (5) Gemeinsamer Bundesausschuss. **Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin vom 10. April 2008.** URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-526/Bekanntmachung_2008-04-10.pdf

- ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_BAnz.pdf 2008
(22.6.2011).
- (6) Gemeinsamer Bundesausschuss. **Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin vom 18. Dezember 2008.** URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf 2008 (30.11.2010).
- (7) 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.** URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1509/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine_TrG.pdf 2010 (5.4.2011).
- (8) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. **Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2.** URL: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Vorbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ-2.pdf 2011 (15.7.2011).
- (9) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. **Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.** 2. ed. Berlin. 2009.
- (10) Merck Serono GmbH. **Fachinformation Glucophage.** URL: <http://www.fachinfo.de> 2010 (16.8.2011).
- (11) Matthaes 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.
- (12) Ewart RM. **Education and Debate: The case against aggressive treatment of type 2 diabetes: critique of the UK prospective diabetes study.** BMJ 2001; 323:854-857.
- (13) Holman RR, Matthews DR, Meade T. **Commentary: UKPDS is well designed and clinically important.** BMJ 2001; 323:857-858.
- (14) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. **Rapid Report - Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.** URL: https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutdrucksenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf 2011 (15.7.2011).
- (15) UK Prospective Diabetes Study Group. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance.** Diabetologia 1991; 34(12):877-890.
- (16) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. **Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34).** Lancet 1998; 352(9131):854-865.

- (17) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. **Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).** The Lancet 1998; 352(12):837-853.
- (18) STADApharm GmbH. **Fachinformation Glibenclamid STADA.** URL: <http://www.fachinfo.de/> 2010 (22.6.2011).
- (19) Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. **Mustertext Fachinformation Glibenclamid.** URL: http://www.bfarm.de/cln_103/DE/Arzneimittel/2_zulassung/verfahren/mufag/mufagDb/mufagdb-node.html 2007 (22.6.2011).
- (20) Ratiopharm GmbH. **Fachinformation Glibenclamid ratiopharm.** URL: <http://www.fachinfo.de> 2010 (22.6.2011).
- (21) Boehringer Ingelheim. **Fachinformation und Gebrauchsinformation Trajenta. Data on file. (Stand: 15.07.2011).** 2011.
- (22) Gallwitz B, Uhlig-Laske B, Bhattacharaya S, Patel S, Dugi KA, Woerle HJ. **Linagliptin Has Similar Efficacy to Glimepiride But Improved Cardiovascular Safety Over 2 Years in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Metformin (Poster).** 71st Sci Sess of the American Diabetes Association (ADA), San Diego, 24 - 28 Jun 2011. 2011.
- (23) Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.20 Revision 1. Document number: U11-1485-02. Data on file. (2011).** 2011.
- (24) 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.
- (25) National Collaborating Centre for Chronic Conditions. **Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update).** URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf> 2008 (22.8.2011).
- (26) Gemeinsamer Bundesausschuss. **Pressemitteilung Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß §91 SGB V: G-BA schließt Glinide und Glitazone zur Diabetes-Therapie von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV aus.** URL: <http://www.g-ba.de/downloads/34-215-342/18-2010-06-17-NB-Glinide%20und%20Glitazone.pdf> 2010 (22.6.2011).
- (27) 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.** URL:

http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1260/2010-06-17_AM-RL3_Glinide_TrG.pdf
2010 (26.7.2011).

- (28) Gemeinsamen 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 2, Vom 17. Juni 2010.** URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1141/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_BAnz.pdf 2010 (25.8.2011).
- (29) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. **Management of diabetes: a national clinical guideline.** URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf> 2010 (26.7.2011).
- (30) Canadian Diabetes Association. **Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada.** Canadian Journal of Diabetes 2008; 32(S1):S1-S201.
- (31) Mengel K. **Antidiabetika.** In: Schwabe U, Paffrath D, editors. Arzneimittelverordnungsreport 2010. Berlin Heidelberg. 2010; 343-365.
- (32) 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; 22(6):960-964.
- (33) Boehringer Ingelheim. **Eigene Berechnung auf Basis der Datenbank PharmaScope von IMS Health. Data on file.** 2011.
- (34) AbZ-Pharma GmbH. **Fachinformation Acarbose AbZ.** URL: <http://www.fachinfo.de/> 2010 (22.6.2011).
- (35) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. **Fachinformation Diastabol.** URL: <http://www.fachinfo.de> 2010 (16.8.2011).
- (36) 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.** URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf> 2010 (5.4.2011).
- (37) Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.18 Revision 1. Document number: U09-2458-02. Data on file. (2010).** 2010.
- (38) European Medicines Agency. **Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Sitagliptin.** URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf 2011 (31.8.2011).
- (39) Takeda Pharma GmbH. **Fachinformation Actos.** URL: <http://www.fachinfo.de> 2010 (16.8.2011).

- (40) Novartis Pharma. **Fachinformation Galvus**. URL: <http://www.fachinfo.de/> 2011 (11.3.2011).
- (41) AbZ-Pharma GmbH. **Fachinformation Glimepirid AbZ**. URL: <http://www.fachinfo.de/> 2009 (22.6.2011).
- (42) Sandoz Pharmaceuticals. **Fachinformation Metformin Sandoz**. URL: <http://www.fachinfo.de/> 2010 (5.4.2011).
- (43) Novo Nordisk. **Fachinformation NovoNorm**. URL: <http://www.fachinfo.de> 2008 (16.8.2011).
- (44) AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. **Fachinformation Onglyza**. URL: <http://www.fachinfo.de/> 2011 (27.7.2011).
- (45) Novartis Pharma GmbH. **Fachinformation Starlix**. URL: <http://www.fachinfo.de> 2009 (16.8.2011).
- (46) Gemeinsamen Bundesausschuss. **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Rücknahme von Aufträgen an das IQWiG: Sulfonylharnstoffe/Biguanide bei Diabetes mellitus Typ 2 Inhalative Kortikosteroide bei Asthma bronchiale/COPD, Vom 20. Dezember 2007**. URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-581/2007-12-20-AMR-Ruecknahme-IQWiG-Auftraege.pdf> 2007 (25.8.2011).
- (47) Gemeinsamer Bundesausschuss. **Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittelrichtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Exenatide**. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-736/2008-10-16-AMR4-Exenatide_BAnz.pdf 2008 (15.7.2011).
- (48) Gemeinsamer Bundesausschuss. **Ergänzende Stellungnahme § 94 Abs. 1 Satz 3 SGB V zum Beschluss des Verwaltungsausschusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2**. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1412/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_G-BA.pdf 2010 (22.8.2011).

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.

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine chronische Stoffwechselerkrankung mit dem Leitsymptom Hyperglykämie. Die Entstehung der Erkrankung ist multifaktoriell. Neben der genetischen Prädisposition spielt Insulinresistenz eine wichtige Rolle. Dabei tritt eine Insulinresistenz in den meisten Fällen mit einer zentralen 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 die Störungen der Beta-Zellfunktion und Beta-Zellmasse eine entscheidende Rolle. Hierbei kommen Insulinsekretionsstörungen, Störungen der Glukagonsekretion sowie eine reduzierte Beta-Zellmasse vor. Während die Insulinresistenz über die Zeit meist relativ stabil bleibt, schreiten die Störungen der Beta-Zelle im Krankheitsverlauf fort, was sich im Fortschreiten des Diabetes mellitus widerspiegelt [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 Folgen 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. [4] 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 zur Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter [6] gibt Auskunft über die Epidemiologie der mit Diabetes mellitus assoziierten Nierenerkrankung. Diabetes mellitus stellt die häufigste Ursache einer Niereninsuffizienz in industrialisierten Ländern dar. Niereninsuffizienz ist gleichzeitig eine der häufigsten Komplikationen, da sie von 20-40% aller Diabetiker (definiert ab Mikroalbuminurie) im Krankheitsverlauf entwickelt wird. 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 der QuaSi-NIERE (Nierenbehandlungsregister), 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 liegt der Anteil der Diabetiker deutlich über dem Wert von 34% [6].

In einer repräsentativen Erhebung zur Prävalenz der Nierenschädigung bei Typ 2 Diabetikern, die in den deutschen Hausarztpraxen betreut werden, zeigten sich folgende Ergebnisse: 20% der Patienten wiesen die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGRF)-Werte auf, die einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) Stadium 1 entsprechen. Die eGRF-Werte von 55% der Patienten entsprachen CKD Stadium 2, die von 24% der Patienten CKD Stadium 3 und die von 1,3% der Patienten CKD Stadium 4 [7].

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 empfehlen die Behandlungsleitlinien 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 (siehe Abbildung 3–3).

Ziel der medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen ist die glykämische Kontrolle mit einem HbA1c-Zielwert $< 6,5\%$ [8]. Wenn zur Stoffwechseleinstellung von neu diagnostizierten Diabetes mellitus Typ 2 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. Prinzipiell stehen hierfür nicht- β -zytotrop wirkende OAD (Metformin, Alpha-Glucosidase-Hemmer, PPAR- γ -Liganden [Peroxisomen Proliferator-Aktivierter Rezeptor] (Glitazone)), β -zytotrop wirkende OAD (Sulfonylharnstoffe, Sulfonylharnstoff-Analoga), GLP-1-Agonisten oder Dipeptidyl-Peptidase-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 OAD-Kombinationstherapie oder einer 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) [8].

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Trajenta® [1]: 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.

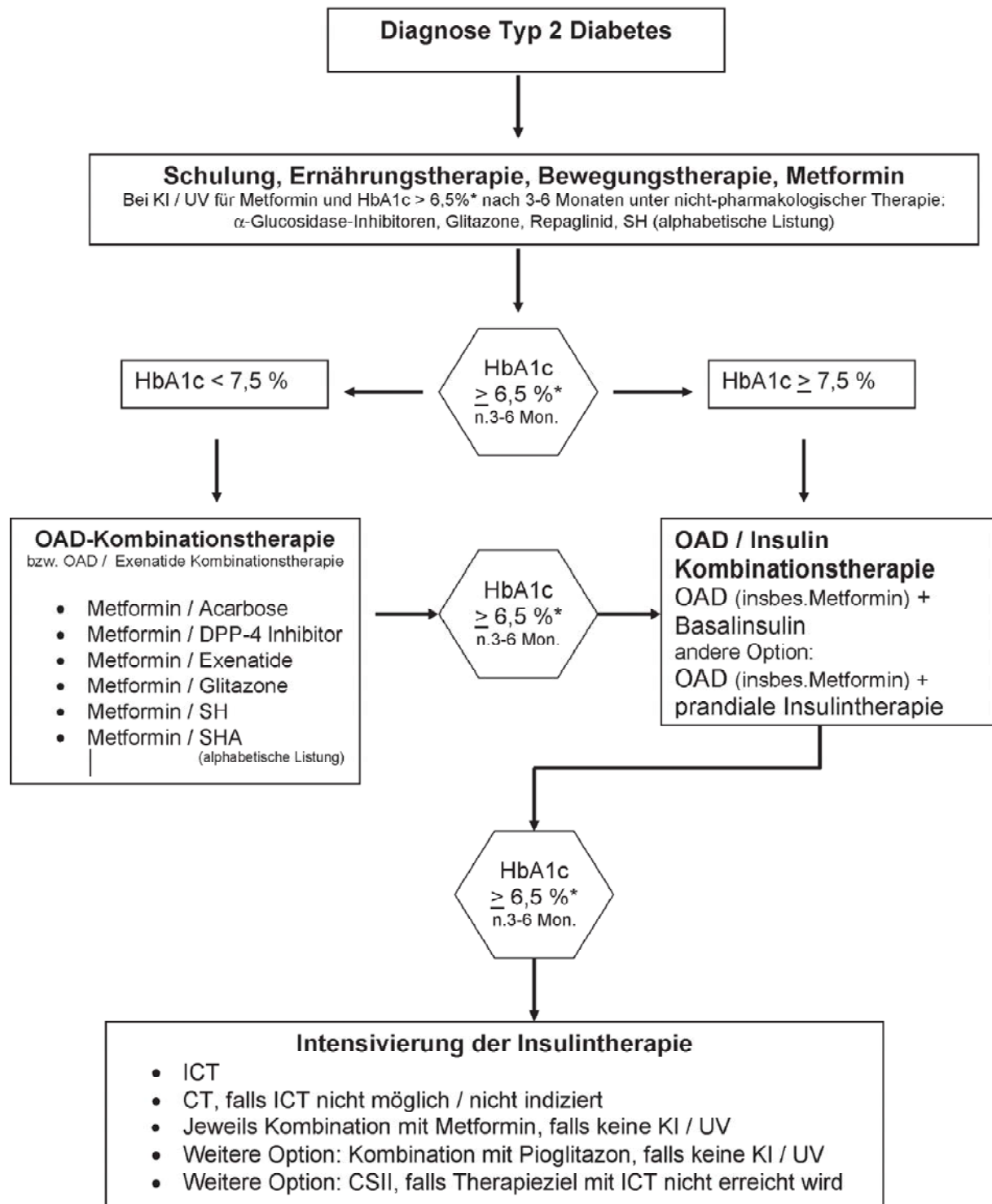
als Kombinationstherapie:

- 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.

Diese Definition der Zielpopulation bildet im Falle von Linagliptin die zu erwartende Population nicht in angemessener Weise ab, da sie von den geltenden Leitlinien und den Therapiehinweisen des G-BA zu Gliptinen abweicht (Details siehe Abschnitt 3.2.3).

Daher wird auch die maximale GKV-relevante Population gemäß der Therapiehinweise (Details siehe Abschnitt 3.2.3) betrachtet:

- Anwendung von Linagliptin in der Monotherapie: Bei gleichzeitig bestehender Metformin- und Sulfonylharnstoff-Kontraindikation/Unverträglichkeit - als Therapeutikum der dritten Wahl
- Anwendung in Kombination mit Metformin (Zweifachtherapie): Bei nicht ausreichender Metforminwirkung ($\text{HbA1c} > 6,5\%$) und gleichzeitiger Sulfonylharnstoff- Kontraindikation/Unverträglichkeit und wenn ein Patient für eine Insulintherapie nicht geeignet ist oder eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.
- Anwendung in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin (Dreifachtherapie): Wenn eine Zweifachkombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff nicht zur Blutzuckersenkung ausreicht oder wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten nicht indiziert ist und ein Patient für eine Insulintherapie nicht geeignet ist oder eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.



CSII = Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (kontinuierliche subkutane Insulininfusion, Insulinpumpentherapie), CT = Conventional therapy (konventionelle Therapie); DPP-4 = Dipeptidyl-Peptidase-4; HbA1c = glykiertes Hämoglobin; ICT = Intensified Conventional Therapy (intensivierte konventionelle Therapie); KI = Kontraindikation; OAD = orale Antidiabetika; SH = Sulfonylharnstoff; SHA = Sulfonylharnstoff-Analogon (Glinid); UV = Unverträglichkeit; Quelle: [8]

Abbildung 3-3: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2

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.

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). Sie verabschiedeten einmütig folgende Empfehlungen und hielten es für dringlich, diese in allen Ländern Europas zwecks Umsetzung vorzulegen.

Die St. Vincent Deklaration [9] hat folgende Ziele der Diabetesbehandlung definiert:

- „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.“

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 [8]. Diese Ziele werden auch im Rahmen der nationalen Disease Management Programme (DMP) zu Diabetes mellitus Typ 2 verfolgt [10]:

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

Eine ausreichende und effektive Wirksamkeit aller verfügbaren Antidiabetika ist im Rahmen der Zulassung nachgewiesen. Allerdings liegen nur limitierte (UKPDS) bis keine Endpunktstudien hinsichtlich des Potentials der Reduktion makrovaskulärer Komplikationen zu den verfügbaren Antidiabetika vor [8, 11]. Das therapeutische Spektrum zur Behandlung mit OAD wurde durch den Ausschluss der Glitazone und Glinide aus der Verordnung (vorallem in der Drittlinientherapie) reduziert. Die Substanzen Metformin und

Sulfonylharnstoffe sind aufgrund von Kontraindikationen und Unverträglichkeiten nicht für alle Patienten geeignet oder sind zur erforderlichen Blutzuckersenkung nicht mehr ausreichend. Für moderne Antidiabetika besteht die Forderung der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA mit der Zulassung Daten zur kardiovaskulären Sicherheit vorzulegen [12-14]. Diese Anforderung wurde durch Linagliptin voll erfüllt [15].

Hypoglykämien

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 prospektiven deutschen Diabetesregisters DiaRegis wurden bei 10,8% der Teilnehmer Hypoglykämie-Episoden retrospektiv dokumentiert, wobei in 8,3% der Fälle Fremdhilfe aufgrund von Hypoglykämien nötig war. 2,9% 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 (OR 2,58; 95%-KI 2,03-3,29). Patienten mit Hypoglykämien waren älter und hatten eine längere Diabetesdauer. Ein weiterer Risikofaktor für die Entwicklung von Hypoglykämien waren auch kardiovaskuläre Erkrankungen. [16]

Neben den oben genannten Faktoren stellt die Niereninsuffizienz einen Risikofaktor für die Entstehung von Hypoglykämien dar [17]. Unter Patienten, die mit Sulfonylharnstoffen behandelt wurden und an Hypoglykämien litten, wiesen 20% bis 62% eine Niereninsuffizienz auf. [17, 18]

Hypoglykämien sind nicht nur eine akute Komplikation des Diabetes. Sie tragen maßgeblich auch zum langfristig erhöhten kardiovaskulären Risiko der Typ 2 Diabetiker (siehe Kapitel 3.2.1) bei.

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, wurde ein Zusammenhang zwischen schweren Hypoglykämien und einer signifikanten Erhöhung des Risikos für vaskuläre Ereignisse und Mortalität nachgewiesen. 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. Die Hazard Ratio für den kardiovaskulären Tod lag bei 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 <0,01 für alle Vergleiche [19].

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 [20].

Wiederholt auftretende Hypoglykämien begünstigen darüber hinaus das Risiko für kognitive Störungen bis hin zur Entwicklung einer Demenz [21].

Die für die Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 zur Verfügung stehenden oralen Antidiabetika unterscheiden sich im Risiko für Hypoglykämien. Sulfonylharnstoffe, Glinide, aber auch Insuline zeichnen sich über ein deutlich erhöhtes Hypoglykämierisiko aus. DPP-4-Inhibitoren weisen im Gegensatz hierzu kein relevantes Hypoglykämierisiko auf. [11] Dies ist auf den Wirkmechanismus der DPP-4-Inhibitoren zurückzuführen (siehe Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

Gewicht

Des Weiteren führt eine Therapie mit Insulin, Sulfonylharnstoffen, Gliniden oder Giltazonen zu einer unerwünschten Gewichtszunahme. [8, 11] Linagliptin ist dagegen gewichtsneutral. [15]

Kontraindikationen und Unverträglichkeiten

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

Metformin [22]

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen Metforminhydrochlorid
- Diabetische Ketoazidose
- Diabetisches Präkoma
- Nierenversagen oder Störung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <60ml/min)
- Akute Zustände, die zu einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können, z. B.: Dehydratation, schwere Infektionen, Schock
- Intravaskuläre 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 [23]

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 [24]

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
- Bei schweren Leberfunktionsstörungen
- Bei schwerer 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 [25]

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 (Kreatinin-Clearance <25ml/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 [26, 27]

Kontraindikationen

Bei Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 30 – 50 ml/min) sollte die Dosisescalation von 5 µg auf 10 µg konservativ erfolgen.

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <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 Reflux, 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

Kontraindikationen

- Hypoglykämie

- Überempfindlichkeit gegen Insulin human

Unverträglichkeiten von Insulin können sich durch folgende Nebenwirkungen ergeben [28]:

- 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

Alle bislang zugelassenen DDP-4 Inhibitoren (Sita-, Vilda-, Saxa- und Linagliptin) [15, 29-31] haben lediglich eine

Kontraindikation

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

Unverträglichkeiten können sich durch folgende Nebenwirkungen ergeben:

für Sitagliptin und Vildagliptin

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (häufig Infektionen der oberen Atemwege und Nasopharyngitis),
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (häufig bis sehr häufige Hypoglykämien bei Einnahme in Verbindung mit anderen Antidiabetika),
- Erkrankungen des Nervensystems,
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts,

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

für Vildagliptin zusätzlich genannt

- Gefäßerkrankungen (häufig bis gelegentlich periphere Ödeme),

für Saxagliptin

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (häufig Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Gastroenteritis, Sinusitis),
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (sehr häufig Hypoglykämien bei zusätzlicher Einnahme von Glibenclamid),
- Erkrankungen des Nervensystems (häufig Kopfschmerzen und Schwindel, häufig bis gelegentlich Müdigkeit),
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (häufig Erbrechen)

für Linagliptin

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (gelegentlich Nasopharyngitis),
- Erkrankung des Immunsystems (gelegentlich Überempfindlichkeit),
- 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 [8] wird für Metformin und Sulfonylharnstoffe (Ausnahme: Therapie mit Gliquidon unter strenger Überwachung und ggf. zusätzlicher Diagnostik) die Kontraindikation eingeschränkte Nierenfunktion (Grenzwert der Kreatinin-Clearance 60 ml/min) angegeben.

DPP-4-Inhibitoren

Die Anwendung von den bislang im Markt verfügbaren DPP-4-Inhibitoren wird von der Zulassungsbehörde bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder bei Dialysepatienten wegen unzureichender Erfahrung nicht empfohlen [8, 32]. Eine Therapie mit Vildagliptin und Sitagliptin wird auch bei mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) nicht empfohlen [30, 31]. Saxagliptin ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz mit Dosisanpassung zugelassen, nicht jedoch in der Monotherapie [29].

Nach Markteinführung wurden bei Patienten unter Sitagliptin als mögliche Nebenwirkung Nierenfunktionsstörungen einschließlich akutes Nierenversagen, welches in manchen Fällen eine Dialyse erforderte, berichtet [30].

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. Daher ist auch bei niereninsuffizienten Patienten keine Dosisanpassung erforderlich, [33]. Dies wurde in der Studie 1218.43 gezeigt. Diese Pivotal-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 [34]. Die Details zu dieser Studie befinden sich in Modul 5.

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

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

Quelle: [15, 29-31]

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 [32, 35, 36]. 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 [34, 37].

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.

Zur Epidemiologie des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland liegen unterschiedliche Daten vor.

Der Diabetes Atlas der IDF (International Diabetes Federation) hat für das Jahr 2010 eine Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland von 12,0 % ermittelt und zeigt, dass diese in den nächsten 20 Jahren auf 13,5 % ansteigen wird. Die Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten wird 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. Eine deutliche Erhöhung ist in der Altersgruppe der 60- bis 79-Jährigen zu finden [38, 39]. 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 (siehe Tabelle 3-F).

Tabelle 3-F: Prävalenz des Diabetes mellitus

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 [38, 39]

Allerdings befinden sich nicht alle Diabetiker in Behandlung. [40] 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% [40]. Bei einem Bevölkerungsstand von 82,2 Mio. [41] 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 [40]) in Behandlung befinden.

Laut einer Auswertung der Daten der Patientendatenbank IMS Disease Analyzer (repräsentative Datenbank [42]), für die sich Boehringer Ingelheim in den nachfolgenden Betrachtungen aufgrund der notwendigen Tiefe auf Wirkstoffebene entschieden haben, gibt es in Deutschland 5.544.337 diagnostizierte Diabetes mellitus Typ 2 Patienten [43].

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 (siehe Tabelle 3-G) [44].

Tabelle 3-G: 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 [44]

Tabelle 3-H: 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) [45]

In Deutschland liegen nur wenige Studien zur Inzidenz des Diabetes mellitus Typ 2 bzw. zur Veränderung der Inzidenz vor. [46] 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 (15,5 pro 1.000 Personenjahre insgesamt), 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 (siehe Tabelle 3-H). [45]

Eine Zunahme der Inzidenz über die demografische Veränderung hinaus ist anhand der vorliegenden Studienergebnisse fraglich [46].

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 sind bereits im oberen Teil dieses Abschnitts 3.2.3 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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Linagliptin (Trajenta®)	Gesamt 1.219.402*
	Monotherapie 522.450
	Zweifachtherapie 634.583
	Dreifachtherapie 62.369

*Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation stellt das maximal mögliche Potential an GKV-Patienten für Linagliptin dar. Unter Berücksichtigung der Therapiehinweise des G-BA beläuft sich die maximale GKV-relevante Population auf maximal 460.870 Patienten.

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.

Zielpopulation unter Berücksichtigung der realen Versorgungsgegebenheiten

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 vorrangig zu beachten. Deshalb wird im Folgenden sowohl die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation nach der G-BA Vorlage als auch eine maximale GKV-relevante Population, für die DPP-4-Inhibitoren nach den Therapiehinweisen des G-BA [8, 11, 32, 35, 36] in Frage kommen, hergeleitet.

Für die Abbildung der Versorgungssituation werden sowohl Zulassungsstatus als auch die Therapiehinweise berücksichtigt, die sich auf die DPP-4-Inhibitoren beziehen [32, 35, 36]. Metformin, Sulfonylharnstoffe und Sitagliptin werden in allen Therapieregimen (Mono-, Zweifach- und Dreifachtherapie) betrachtet, für die diese zugelassen sind. Die Angaben in den Therapiehinweisen werden 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“ [36]. Für den Fall, dass eine Kontraindikation, Unverträglichkeit oder keine ausreichende Wirkung für Metformin oder Sulfonylharnstoffe vorliegt, werden andere Antidiabetika verabreicht.

Die Zahlen zur Verteilung der oralen Antidiabetika auf die Therapieregime wurden einer repräsentativen IMS Disease Analyzer Studie [43] entnommen (hierbei handelt es sich um die größte medizinische Datenbank weltweit mit Arzt- und Patienten-Informationen auf Langzeitbasis. Dort besteht Zugriff auf Daten von mehr als 1.000 verschiedenen Praxen mit insgesamt mehr als 8 Mio. Patienten und mehr als 100 Mio. Verordnungen unterschiedlicher Beobachtungszeiträume [42]). Im Rahmen dieser Studie wurden Verschreibungsdaten (GKV und PKV) von Hausärzten in Deutschland nach der Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 im Zeitraum zwischen November 2009 und Oktober 2010 ausgewertet. Der GKV-Anteil an den Diabetes mellitus Typ 2 Patienten beträgt in der Disease Analyzer Studie 94%. Um die GKV-relevante Zielpopulation für Linagliptin zu bestimmen, werden die Daten der Disease Analyzer Studie im Folgenden um den PKV Anteil von 6% reduziert.

Laut der Disease Analyzer Studie beläuft sich die Anzahl diagnostizierter Diabetes mellitus Typ 2 GKV-Patienten auf 5.211.677 in Deutschland. 464.972 erhalten eine Kombination aus Insulin und oralen Antidiabetika, wobei 19.741 GKV-Patienten Insulin in Kombination mit Sitagliptin und ggf. weiteren OAD und 119.509 GKV-Patienten Insulin in Kombination mit Sulfonylharnstoffen und ggf. weiteren OAD erhalten (siehe Tabelle 3-I). 2.796.726 GKV-Patienten werden mit einer OAD Therapie versorgt. Die GKV-Patienten in der OAD Therapie verteilen sich wiederum mit 69,72% (1.949.829) auf die Mono-, mit 25,94% (725.602) auf die Zweifach- und mit 4,34% (121.295) auf die Dreifachtherapie.

Tabelle 3-I: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten nach Therapie

Therapieregime	Patienten	Anteil
OAD Therapie	2.796.726	100,0%
Monotherapie	1.949.829	69,7%
Zweifachtherapie	725.602	25,9%
Dreifachtherapie	121.295	4,3%
Insulin + OAD (2er und 3er Kombination)	464.972	100,0%
Insulin + Sitagliptin + (Sonstiges)	19.741	4,2%
Insulin + Sulfonylharnstoff + (Sonstiges)	119.509	25,7%
Sonstiges	325.723	70,1%

OAD: Orale Antidiabetika; Quelle: Disease Analyzer 2011 [43]

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 erst eingesetzt werden, wenn Metformin und Sulfonylharnstoffe unverträglich oder kontraindiziert sind, oder nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führen [32, 35, 36]. Aufgrund dieser Therapiehinweise des G-BA ergeben sich, wie in Abbildung 3-4 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 sollte. 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 Leitlinien [11] und unter Berücksichtigung der Therapiehinweise [32, 35, 36] 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 [11] und den Therapiehinweisen ergeben:

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

und

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

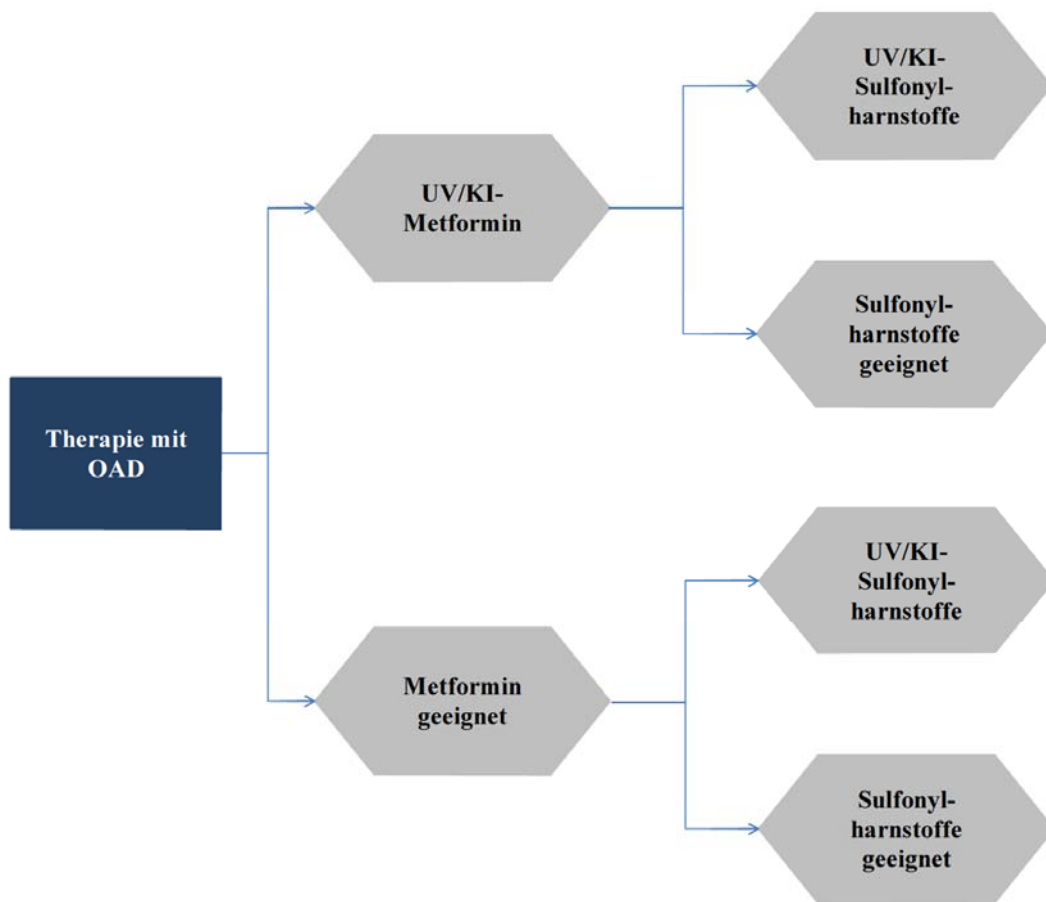
Folgende Annahmen liegen der Aufteilung zu Grunde:

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 Schätzung dieses Anteils 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 3-4 zeigt diese Einteilung schematisch.



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

Abbildung 3-4: Schematische Darstellung der möglichen Patientengruppen

Monotherapie

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

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

Medikation	Patienten	Anteil
OAD Monotherapie	1.949.829	100,0%
Metformin	1.427.379	73,2%
Sulfonylharnstoffe	388.817	19,9%
Sitagliptin	26.931	1,4%
Sonstige*	106.702	5,5%

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

Therapiearm „Metformin geeignet“

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

Therapiearm „UV/KI-Metformin“

Die restlichen 522.450 GKV-Patienten mit Monotherapie werden dem Therapiearm „UV/KI-Metformin“ zugeordnet. Diese GKV-Patienten wären entsprechend der Zulassung für Linagliptin geeignet.

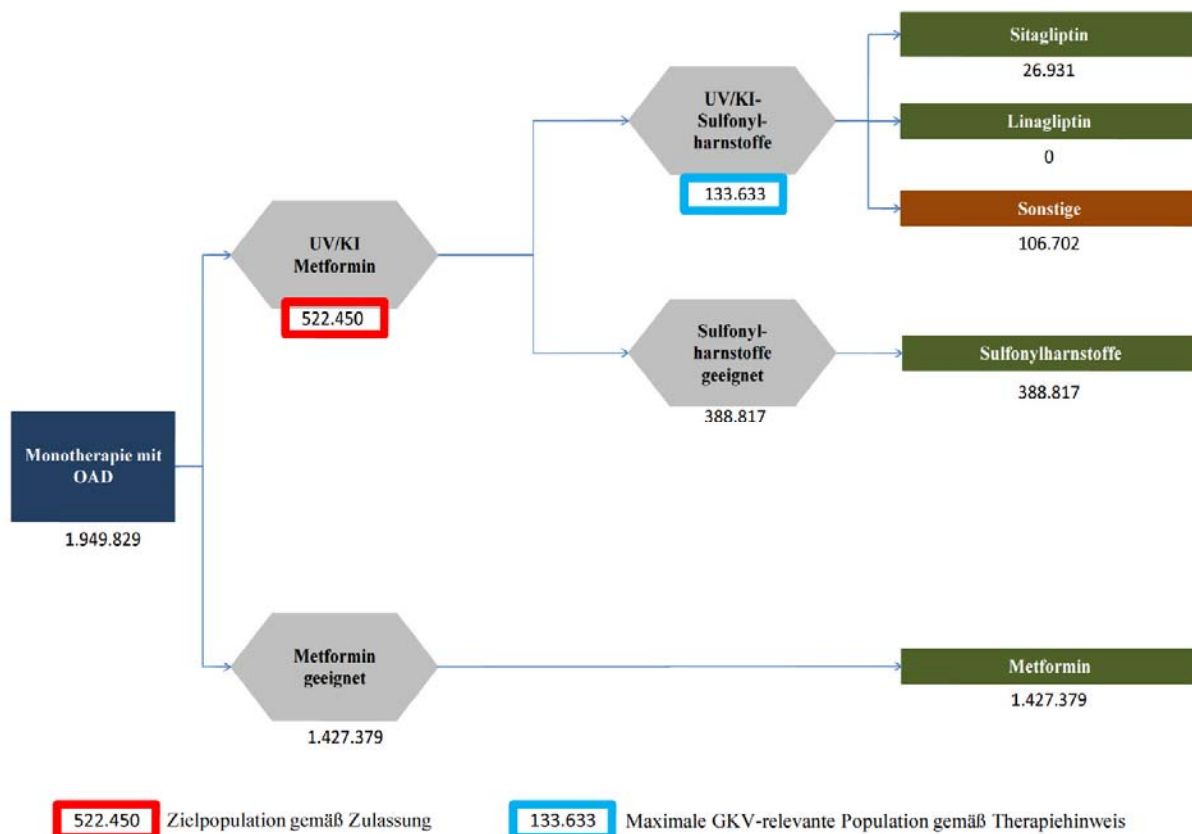
Gruppe „UV/KI-Metformin + UV/KI-Sulfonylharnstoffe“

Auf diese Gruppe von 133.633 GKV-Patienten verteilen sich die 26.931 Patienten mit Sitagliptin und die 106.702 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 eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.

Gruppe „UV/KI-Metformin + Sulfonylharnstoffe geeignet“

Die 388.817 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 3-5.



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

Abbildung 3-5: Verteilung der Patienten innerhalb des OAD Monotherapieregime

Zweifachtherapie

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

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

Medikation	Patienten	Anteil
OAD Zweifachtherapie	725.602	100,0%
Metformin + Sulfonylharnstoffe	369.714	51,0%
Metformin + Sitagliptin	124.061	17,1%
Metformin + Sonstige*	140.807	19,4%
Sulfonylharnstoffe + Sitagliptin	9.743	1,3%
Sonstige*	81.277	11,2%

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

Therapiearm „Metformin geeignet“

Laut der Auswertung der Disease Analyzer Studie werden 634.583 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“

Auf diese Gruppe von 264.868 GKV-Patienten verteilen sich 124.061 Patienten mit „Metformin + Sitagliptin“ und 140.807 mit „Metformin + Sonstige“ auf. Diese GKV-Patienten bilden die maximale GKV-relevante Population gemäß der Therapiehinweise.

Gruppe „Metformin geeignet + Sulfonylharnstoffe geeignet“

Die 369.714 GKV-Patienten, die „Metformin + Sulfonylharnstoffe“ erhalten, können komplett der Gruppe „Metformin geeignet + Sulfonylharnstoffe geeignet“ zugeordnet werden.

Therapiearm „UV/KI-Metformin“

Von allen 725.602 GKV-Patienten, die eine Zweifachtherapie erhalten, werden 634.583 GKV-Patienten mit einer Metformin-Kombinationstherapie behandelt. Für die restlichen 91.019 GKV-Patienten wird entsprechend eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Metformin angenommen.

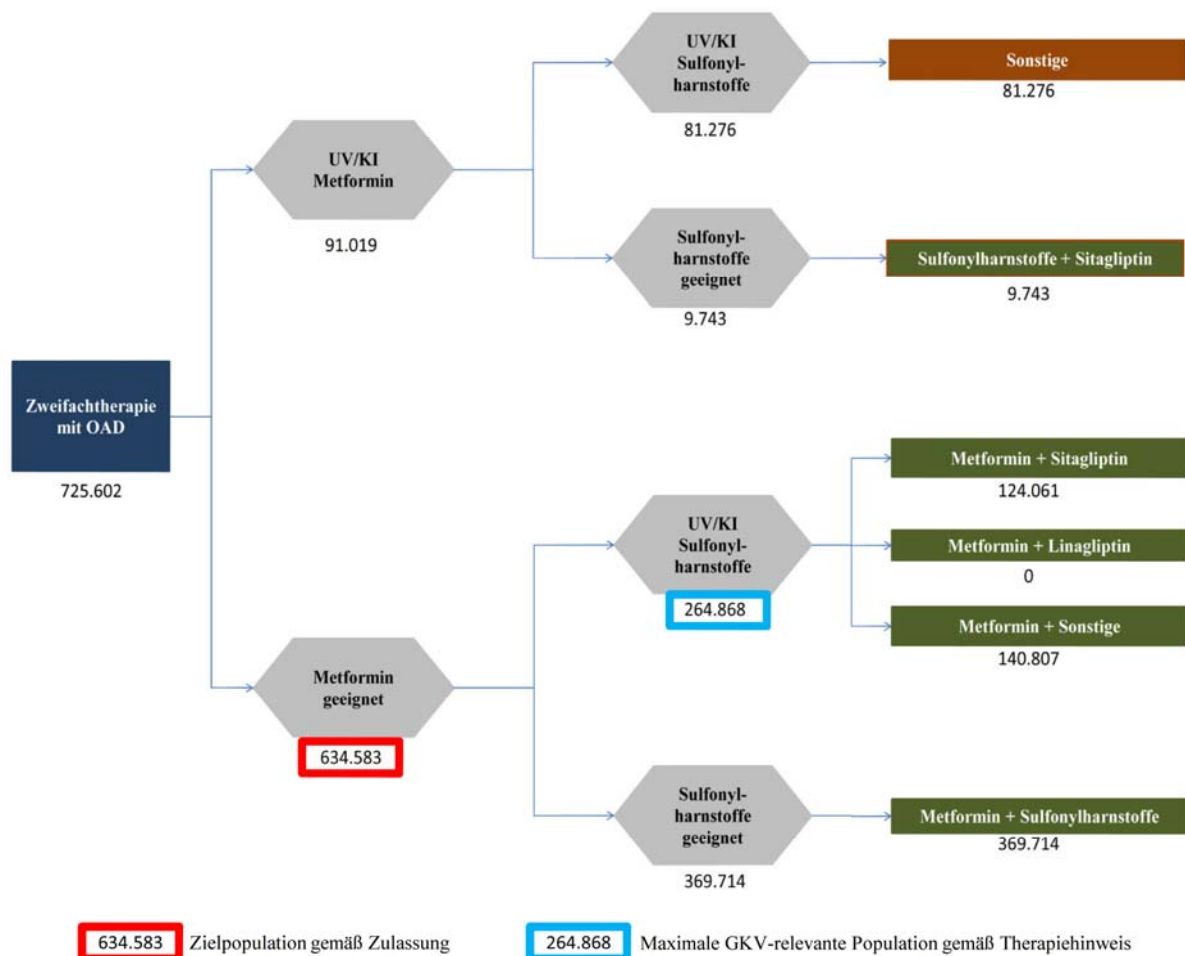
Gruppe „UV/KI Metformin + Sulfonylharnstoffe geeignet“

In diese Gruppe befinden sich alle 9.743 „Sulfonylharnstoffe + Sitagliptin“-GKV-Patienten.

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

In dieser Gruppe finden sich 81.276 GKV-Patienten, die mit „Sonstige“-Therapie behandelt werden.

Die Aufteilung der GKV-Patienten, die eine Zweifachtherapie mit OAD bekommen, auf die jeweiligen medikamentösen Therapie regime zeigt Abbildung 3-6.



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

Abbildung 3-6: Verteilung der Patienten innerhalb des OAD Zweifachtherapieregime

Dreifachtherapie

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

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

Medikation	Patienten	Anteil
OAD Dreifachtherapie	121.295	100,0%
Metformin + Sulfonylharnstoffe + Sitagliptin	30.249	24,9%
Metformin + Sulfonylharnstoffe + Sonstige*	32.120	26,5%
Metformin + Sonstige* + Sonstige*	29.958	24,7%
Sulfonylharnstoffe + Sonstige* + Sonstige*	7.568	6,2%
Sonstige*	21.400	17,6%

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

Therapiearm „Metformin geeignet“

Nach der Auswertung der Disease Analyzer Studie werden 92.327 GKV-Patienten mit einer Dreifachtherapie behandelt, die Metformin als Bestandteil hat.

Gruppe „Metformin geeignet + Sulfonylharnstoffe geeignet“

Sowohl die 30.249 GKV-Patienten, die „Metformin + Sulfonylharnstoffe + Sitagliptin“ erhalten, als auch die 32.120 GKV-Patienten, die „Metformin + Sulfonylharnstoffe + Sonstige“ bekommen, können der Gruppe „Metformin geeignet + Sulfonylharnstoffe geeignet“ zugeordnet werden. Diese 62.369 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 eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist.

Gruppe „Metformin geeignet + UV/KI-Sulfonylharnstoffe“

In dieser Gruppe finden sich die 29.958 GKV-Patienten, die eine Therapie mit „Metformin + Sonstige + Sonstige“ erhalten.

Therapiearm „UV/KI-Metformin“

Von allen 121.295 GKV-Patienten, die eine Dreifachtherapie erhalten, werden 28.968 GKV-Patienten nicht mit einer Metformin-Kombinationstherapie behandelt.

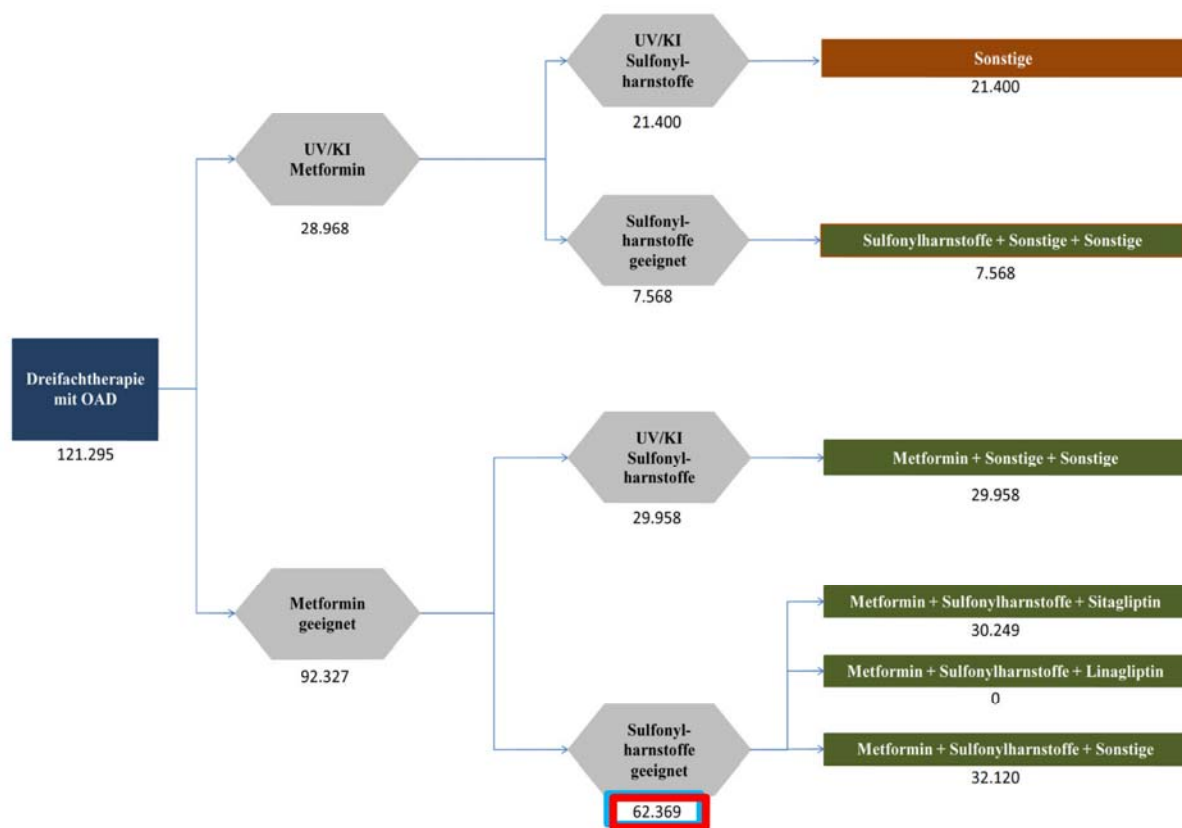
Gruppe „UV/KI Metformin + Sulfonylharnstoffe geeignet“

In diese Gruppe befinden sich alle 7.568 „Sulfonylharnstoffe + Sonstige + Sonstige“-GKV-Patienten.

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

In dieser Gruppe finden sich die 21.400 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 3-7.



62.369 Zielpopulation gemäß Zulassung und maximale GKV-relevante Population gemäß Therapiehinweis

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

Abbildung 3-7: Verteilung der Patienten innerhalb des OAD Dreifachtherapieregime

Zielpopulation nach Zulassung

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

Monotherapie

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

522.450 GKV-Patienten

(388.817 „Sulfonylharnstoffe“ + 26.931 „Sitagliptin“ + 106.702 „Sonstige“)

Zweifachtherapie

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

634.583 GKV-Patienten

(369.714 „Metformin + Sulfonylharnstoffe“ + 124.061 „Metformin + Sitagliptin“ + 140.807 „Metformin + Sonstige“)

Dreifachtherapie

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

62.369 GKV-Patienten

(30.249 „Metformin + Sulfonylharnstoffe + Sitagliptin“ + 32.120 „Metformin + Sulfonylharnstoffe + Sonstige“)

Demnach ergeben sich für die Zielpopulation nach Zulassung insgesamt 1.219.402 GKV-Patienten.

Maximale GKV-relevante Population gemäß der Therapiehinweise

Unter Berücksichtigung des Entwurfs des Therapiehinweises für DPP-4-Inhibitoren des G-BA [32] und der bereits verabschiedeten Therapiehinweise [35, 36] 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 Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeit nicht eingesetzt werden können und eine Insulintherapie nicht geeignet oder noch nicht angezeigt ist. In der Zweifachtherapie kann ein DPP-4-Inhibitor in Kombination mit Metformin gegeben werden, wenn eine Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoff nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt oder wegen Kontraindikationen bzw. Unverträglichkeiten nicht indiziert ist. In der Dreifachtherapie kann ein DPP-4-Inhibitor mit einer Kombination von Metformin und einem Sulfonylharnstoff eingesetzt werden, wenn diese Kombination allein nicht zu einer angemessenen Blutzuckerkontrolle führt. Analog zur Zielpopulation ergeben sich folgende Zuteilungen zu den Therapieregimen:

Monotherapie

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

133.633 GKV-Patienten (26.931 „Sitagliptin“ + 106.702 „Sonstige“)

Zweifachtherapie

- Typ II Diabetes mellitus Patienten, die aufgrund einer Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation gegen Sulfonylharnstoffe in der Zweifachtherapie nicht mit Metformin und Sulfonylharnstoffen behandelt werden können:

264.868 GKV-Patienten (124.061 „Metformin + Sitagliptin“ + 140.807 „Metformin + Sonstige“)

Dreifachtherapie

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

62.369 GKV-Patienten
(30.249 „Metformin + Sulfonylharnstoffe + Sitagliptin“ + 32.120 „Metformin + Sulfonylharnstoffe + Sonstige“)

Demnach ergeben sich für eine GKV-relevante Population nach Therapiehinweisen maximal 460.870 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.

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
Nicht zutreffend	-	-	-

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.

Nicht zutreffend.

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.

Für die im Abschnitt 3.2 erforderlichen Daten und Angaben war keine systematische Literaturrecherche notwendig. Die Daten wurden vielmehr direkt bei den entsprechenden Quellen recherchiert.

Im ersten Schritt wurde nach relevanten Informationen auf der Homepage vom 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 2011 bzgl. benötigter Informationen gescreeent.

Für einen kurzen Überblick über die Erkrankung, ihre Ätiologie, Pathogenese und Komplikationen wurden Fachbücher zu Diabetes [1, 2], relevante Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (Leitlinie zu Neuropathie) sowie relevante Publikationen aus dem Deutschen Ärzteblatt [4] sowie den Fachzeitschriften auf dem Gebiet Diabetologie [3] 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. [7].

Der Stufenplan der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 wurde der entsprechenden Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft entnommen [8].

Für die Ziele der Diabetesbehandlung wurde die St. Vincent Deklaration [9] die aktuelle Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [8] sowie der Vorbericht des IQWiG „Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2“ [10] herangezogen.

Die Aussage, dass kaum Endpunktstudien hinsichtlich des Potentials der Reduktion makrovaskulärer Komplikationen zu den verfügbaren Antidiabetika vorliegen, wurde zwei Leitlinien entnommen [8, 11]. Die Forderung der FDA bzgl. Daten zur kardiovaskulären Sicherheit vorzulegen wurden direkt auf der Homepage der FDA recherchiert und einer Publikation eines Mitglieds des entsprechenden FDA-Komitees entnommen [12-14].

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 [16]. Weitere relevante Quellen zu Hypoglykämie [17, 19-21] wurden mittels einer gezielten Recherche in renommierten wissenschaftlichen Fachzeitschriften identifiziert.

Daten bzgl. des Risikos von Hypoglykämien unter verschiedenen Therapien basieren auf dem Fachbuch Diabetes [18], der Leitlinie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft „Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“ [11] und einem Fachartikel [17] sowie der Fachinformation Trajenta® [15].

Die Auswirkungen der antihyperglykämischen Therapie auf das Körpergewicht wurden den Leitlinien [8, 11] sowie der Fachinformation von Trajenta® [15] entnommen.

Informationen bzgl. Kontraindikationen und Unverträglichkeiten für verschiedene antihyperglykämische Therapien wurden entsprechenden Fachinformationen (recherchiert unter <http://www.fachinfo.de/>) entnommen [22-28, 31].

Daten zu Anwendung von DPP-4-Inhibitoren bei Nierenfunktionsstörungen entstammen der Leitlinie zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 [8]), den Therapiehinweisen des G-BA zu Gliptinen [32, 35, 36], den Fachinformationen von den sich aktuell auf dem Markt befindenden DPP-4-Inhibitoren [29, 31] sowie den Informationen der European Medicines Agency zu Sitagliptin [30] Informationen zur Anwendung von Linagliptin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden entsprechenden klinischen Studien entnommen [33, 34, 37]. .

Daten zur Epidemiologie des Diabetes mellitus entstammen dem Diabetes Atlas der International Diabetes Federation ([38, 39]), dem Deutschen Gesundheitsbericht Diabetes ([40]), dem Statistischen Bundesamt [41], dem Weißbuch Diabetes ([46], deutschen epidemiologischen Studien DETECT ([44]) und MONICA/KORA ([45] sowie der aktuellen Studie von IMS Health ([42, 43]).

Zur Abschätzung der Patientenpopulation, die für Behandlung mit Linagliptin in Frage kommt, wurden die Therapiehinweise des G-BA zu Gliptinen herangezogen [32, 35, 36].

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, editors. *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6 ed. Stuttgart. 2011; 73-84.

- (2) Janka HU. **Allgemeiner Überblick über Gefäßkrankheiten bei Diabetes mellitus.** In: Häring HU, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel KH, Mehnert H, editors. *Diabetologie in Klinik und Praxis.* 6 ed. Stuttgart. 2011; 354-364.
- (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; 25:557-563.
- (4) Seufert J. **Kardiovaskuläre Endpunktstudien in der Therapie des Typ-2-Diabetes-mellitus.** *Dtsch Arztebl* 2006; 103(14):A934-A942.
- (5) Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). **Nationale VersorgungsLeitlinie Neuropathie bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung. Version 1.0 vom 23.08.2011.** URL: http://www.etracker.de/lnkcmt.php?et=WmqYP3&url=http://www.versorgungsleitlinie.de/themen/diabetes2/dm2_neuro/pdf/nvl-t2d-neuro-lang.pdf&lnkname=nvl_neuro_lang_2011 (25.8.2011).
- (6) Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). **Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung Version 1.2. vom 26. November 2010.** URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl_t2dnephro_lang.pdf 2010 (28.6.2011).
- (7) Merker L, Gallwitz B, Schoene K, Waldeck B. **Prävalenz der chronischen Nierenerkrankung bei Typ-2-Diabetikern in hausärztlicher Behandlung in Deutschland - Erste Ergebnisse der PräDiaNe-Studie.** 46. Jahrestagung Deutsche-Diabetes-Gesellschaft. 1.6.2011; 2011.
- (8) 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.
- (9) Regionalbüros von WHO und IDF. **Diabetes Mellitus in Europa: Ein Problem in jedem Lebensalter und in allen Ländern. Ein Modell zur Prävention und Selbstbetreuung. Die St. Vincent Deklaration.** URL: http://www.diabetiker-hannover.de/diab_hannover/archiv/svd.htm 1989 (15.7.2011).
- (10) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. **Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2.** URL: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Vorbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ-2.pdf 2011 (15.7.2011).
- (11) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. **Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2.** 2. ed. Berlin. 2009.

- (12) Food and Drug Administration. **Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting, April 1-2, 2009.** URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM149248.pdf> 2009 (1.9.2011).
- (13) Food and Drug Administration. **Summary Minutes: Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee July 1-2, 2008.** URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/minutes/2008-4368m-Final.pdf> 2008 (31.8.2011).
- (14) Goldfine AB. **Assessing the Cardiovascular Safety of Diabetes Therapies.** New England Journal of Medicine 2008; 359(11):1092-1095.
- (15) Boehringer Ingelheim. **Fachinformation und Gebrauchsinformation Trajenta. Data on file. (Stand: 15.07.2011).** 2011.
- (16) 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.** Cardivasc Diabetol 2011; 10(66).
- (17) Holstein A, Egberts EH. **Risk of Hypoglycaemia with Oral Antidiabetic Agents in Patients with Type 2 Diabetes.** Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003; 111:405-414.
- (18) 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, editors. Diabetologie in Klinik und Praxis. 6 ed. Stuttgart. 2011; 167-180.
- (19) Zoungas S, Patel A, Chalmers J, Galan BE, Qiang L, Billot L, et al. **Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death.** N Engl J Med 2010; 363(15):1410-1418.
- (20) 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):1164-1170.
- (21) 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):1565-1572.
- (22) Merck Serono GmbH. **Fachinformation Glucophage.** URL: <http://www.fachinfo.de> 2010 (16.8.2011).
- (23) Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. **Fachinformation Amaryl.** URL: <http://www.fachinfo.de> 2010 (16.8.2011).
- (24) STADApharm GmbH. **Fachinformation Glibenclamid STADA.** URL: <http://www.fachinfo.de/> 2010 (22.6.2011).

- (25) AbZ-Pharma GmbH. **Fachinformation Acarbose AbZ**. URL: <http://www.fachinfo.de/> 2010 (22.6.2011).
- (26) Novo Nordisk. **Fachinformation Victoza**. URL: <http://www.fachinfo.de> 2010 (22.8.2011).
- (27) Eli Lilly Nederland B V. **Fachinformation Byetta**. URL: <http://www.fachinfo.de/> 2010 (22.6.2011).
- (28) Novo Nordisk. **Fachinformation Actrapid**. URL: <http://www.fachinfo.de/> 2011 (22.8.2011).
- (29) AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. **Fachinformation Onglyza**. URL: <http://www.fachinfo.de/> 2011 (27.7.2011).
- (30) European Medicines Agency. **Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Sitagliptin**. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf 2011 (31.8.2011).
- (31) Novartis Pharma. **Fachinformation Galvus**. URL: <http://www.fachinfo.de/> 2011 (11.3.2011).
- (32) 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**. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1509/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine_TrG.pdf 2010 (5.4.2011).
- (33) Blech S, Ludwig-Schwellinger 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):667-678.
- (34) Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.43 (Interim Report). Document number:U10-3532-01. Data on file**. (2011). 2011.
- (35) Gemeinsamer Bundesausschuss. **Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Vildagliptin vom 18. Dezember 2008**. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-746/2008-12-18-AMR4-Vildagliptin_BAnz.pdf 2008 (30.11.2010).
- (36) Gemeinsamer Bundesausschuss. **Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin vom 10. April 2008**. URL: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_BAnz.pdf 2008 (22.6.2011).

- (37) Friedrich C, Gräfe-Mody U, Port A, Ring A, Heise T, Halabi A, et al. **Pharmakokinetik des DPP-4-Inhibitors Linagliptin bei chronischer Niereninsuffizienz (46. Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft - Abstract P215).** Diabetologie & Stoffwechsel 6, S77. 2011.
- (38) International Diabetes Federation. **Diabetes Atlas 4th edition - Diabetes estimates.** URL: http://www.idf.org/sites/default/files/DM%202010_7%20regions.xls 2010 (28.6.2011).
- (39) International Diabetes Federation. **Diabetes Atlas 4th edition - Diabetes estimates.** URL: http://www.idf.org/sites/default/files/DM%202030_7%20regions.xls 2010 (28.6.2011).
- (40) Hauner H. **Diabetesepidemie und Dunkelziffer.** In: Deutsche Diabetes-Union, editor. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2010. Mainz. Kirchheim Verlag 2010; 8-13.
- (41) Statistisches Bundesamt. **Bevölkerung und Erwerbstätigkeit: Bevölkerungsfortschreibung 2007.** URL: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Publikationen/Fachveroeffentlichungen/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Bevoelkerungsfortschreibung2010130077004,property=file.pdf> 2008 (26.9.2011).
- (42) 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):617-626.
- (43) IMS. **Presentation: Market Insights concerning Diabetes, based on IMS® Disease Analyzer and IMS® LRx. Data on file.** 2011.
- (44) Pittrow D, Wittchen HU, Pieper L, Klotsche J. **DETECT: Ergebnisse einer klinisch-epidemiologische Querschnitts- und Verlaufsstudie mit 50.000 Patienten in 3.000 Hausarztpraxen.** 1 ed. München. 2007; S. 62.
- (45) Rathmann W, Meisinger C. **Wie häufig ist Typ-2-Diabetes in Deutschland? Ergebnisse aus den MONICA/KORA-Studien.** Diabetologie 2010; 6(3):170-176.
- (46) Häussler B, Klein S, Hagenmeyer EG. **Epidemiologie des Diabetes und seiner Folgeerkrankungen.** In: Häussler B, Klein S, Hagenmayer EG, editors. Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven. 2 ed. Stuttgart. 2010; 1-17.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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				
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
Sitagliptin (Januvia [®] , MSD)	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.	Kontinuierlich: einmal täglich	Kontinuierlich	365 Tage

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
	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]			
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Nicht zutreffend.	-	-	-	-

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 [1] und Sitagliptin [2].

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Januvia® ausgewählt. Der Preis von Januvia® ist identisch zu dem Preis des anderen verfügbaren Präparates mit dem Wirkstoff Sitagliptin, Xelevia® von Berlin-Chemie. Aufgrund des gleichen Preises wurde das Produkt des Zulassungsinhabers MSD für die nachfolgenden Berechnungen ausgewählt (siehe Tabelle 3-6). Der Reimport von Cc-Pharma wurde aufgrund der unklaren Lieferbarkeit nicht berücksichtigt.

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 beider DPP-4- Inhibitoren.

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		
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]	365 (tägliche Einnahme)
Sitagliptin (Januvia [®] , MSD)	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]	365 (tägliche Einnahme)
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		
Nicht zutreffend.	-	-

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)
Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim)	365 DDD = 1.825 mg
Sitagliptin (Januvia [®] , MSD)	365 DDD = 36.500 mg

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 DDD von Linagliptin ist somit 5 mg.

Auch für Sitagliptin ist nur eine Stärke im Verkehr (100 mg). Diese Stärke wird einmal täglich verabreicht [2]. Die DDD von Sitagliptin beträgt 100 mg [3].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient wurde wie folgt berechnet:

- Linagliptin

Dosierungsempfehlung pro Tag: 5 mg

Jahresdurchschnittsverbrauch: 5 mg × 365 Behandlungstage = 1.825 mg

- Sitagliptin

Dosierungsempfehlung pro Tag: 100 mg

Jahresdurchschnittsverbrauch: 100 mg × 365 Behandlungstage = 36.500 mg

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
Linagliptin (Trajenta [®] , Boehringer Ingelheim)	64,93 € (5 mg Filmtabletten, 30 Stück)	56,02 € (5 mg Filmtabletten, 30 Stück)
	120,23 € (5 mg Filmtabletten, 60 Stück)	104,45 € (5 mg Filmtabletten, 60 Stück)
	193,93 € (5 mg Filmtabletten, 100 Stück)	169,00 € (5 mg Filmtabletten, 100 Stück)
	230,80 € (5 mg Filmtabletten, 120 Stück)*	201,30 € (5 mg Filmtabletten, 120 Stück)*
Sitagliptin (Januvia [®] , Cc- Pharma)	60,00 € (100 mg Filmtabletten, 28 Stück)	51,70 € (100 mg Filmtabletten, 28 Stück)
	186,44 € (100 mg Filmtabletten, 98 Stück)	162,44 € (100 mg Filmtabletten, 98 Stück)
Sitagliptin (Januvia [®] , MSD)	61,24 € (100 mg Filmtabletten, 28 Stück)	52,78 € (100 mg Filmtabletten, 28 Stück)
	190,26 € (100 mg Filmtabletten, 98 Stück)	165,79 € (100 mg Filmtabletten, 98 Stück)
Sitagliptin (Xelevia [®] , Berlin-Chemie)	61,24 € (100 mg Filmtabletten, 28 Stück)	52,78 € (100 mg Filmtabletten, 28 Stück)
	190,26 € (100 mg Filmtabletten, 98 Stück)	165,79 € (100 mg Filmtabletten, 98 Stück)

* Diese Packung würde auf Basis der Messgröße für Sitagliptin (N3: 100 Stück) nach der Packungsgrößenverordnung die Größe N3 überschreiten und dürfte nicht zu Lasten der GKV abgegeben werden.

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

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

Der AAP von Sitagliptin wurde über die Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe entnommen (Preis- und Produktstand: 01.08.2011) [4].

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

GKV-relevanter Arzneimittelpreis = AAP abzüglich Apothekenrabatt und abzüglich Herstellerrabatt

Vom Apothekenabgabepreis wurde gemäß §130 SGB V, Abs. 1, ein fixer Apotheken-Abschlag in Höhe von 2,05 Euro abgezogen [5].

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 und Sitagliptin 16% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer (Stand Juli 2011) [6].

Die 120-Stück-Packung von Linagliptin wird im Folgenden nicht weiter berücksichtigt. Diese Packung würde auf Basis der Messgröße für Sitagliptin (N3: 100 Stück) nach der Packungsgrößenverordnung (§1 Abs. 1 Nr. 3) die Größe N3 überschreiten [7]. Somit dürfte die 120-Stück-Packung von Linagliptin nicht zu Lasten der GKV abgegeben werden (Packungsgrößenverordnung §2 Abs. 4) [7]. Für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten wird daher als kostengünstigste Packung die 100-Stück-Packung von Linagliptin herangezogen.

Für Sitagliptin wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten die 98-Stück-Packung von Januvia[®] vom Zulassungsinhaber MSD als kostengünstigste Packung verwendet. Der Reimport von Cc-Pharma wurde aufgrund der unklaren Lieferbarkeit nicht berücksichtigt.

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				
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]	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Sitagliptin (Januvia [®] , MSD)	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	-	-

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
	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]			
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Nicht zutreffend.	-	-	-	-

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 und Sitagliptin sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich [1, 2].

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
Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-

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

Bei der Gabe von Linagliptin und Sitagliptin sind keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich [1, 2].

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				
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]	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen	-	-
Sitagliptin (Januvia [®] , MSD)	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	-	-

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
	Als Kombinations-therapie: • 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]			
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen				
Nicht zutreffend.	-	-	-	-

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			
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]	616,85 €	752.194.183,38 € Hinweis: Gemäß der Therapiehinweise ergibt sich eine maximal zu behandelnde Population von 460.870 GKV-Patienten =284.289.908,13 € Jahrestherapiekosten GKV

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
Sitagliptin (Januvia [®] , MSD)	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 ausreichen 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]	617,47 €	752.946.444,45 €
Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen			
Nicht zutreffend	-	-	-
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.			

Die Jahrestherapiekosten weisen die niedrigsten der GKV entstehenden Kosten aus. Basis ist die 100-Stück-Packung für Linagliptin und die 98-Stück-Packung für Sitagliptin (siehe Abschnitt 3.3.3).

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 [8, 9]. Dies entspricht einer jährlichen Steigerung von 0,34%. Die steigende Prävalenz ergibt sich 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 [10]. In der nachfolgenden Tabelle ist die geschätzte Entwicklung der Versorgungsanteile von Linagliptin in den nächsten fünf Jahren dargestellt [11]. 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 2016 ca. 68.000 Patienten mit einer Linagliptin-Therapie behandelt. Es wird für Linagliptin eine Verteilung gemäß der in Abschnitt 3.2.3 gemachten Annahmen für eine potentielle Realisierung der Empfehlungen des Therapiehinweisentwurfs zugrunde gelegt. Laut den in Abschnitt 3.2.3 durchgeführten Berechnungen ergibt sich daraus ein Anteil für Linagliptin zu 29,00% in der Monotherapie, zu 57,47% in der Zweifach- und zu 13,53% in der Dreifachtherapie.

Tabelle 3-M: Geschätzte Entwicklung der Versorgungsanteile von Linagliptin bis 2016

OAD: Orale Antidiabetika, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Quelle: Eigene Schätzung [11]

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Steigerungsrate		0,34%	0,34%	0,34%	0,34%	0,34%	0,34%
Gesamtmarkt reine OAD (ohne OAD+Insuline, etc.) für GKV	2.796.727	2.806.096	2.815.496	2.824.928	2.834.392	2.843.887	2.853.414
Marktanteil Linagliptin in % am gesamten OAD Markt	0,000%	0,079%	1,261%	2,067%	2,306%	2,420%	2,367%
Monotherapie Linagliptin, %	0,00%	0,02%	0,37%	0,60%	0,67%	0,70%	0,69%
Zweifachtherapie Linagliptin, %	0,00%	0,05%	0,72%	1,19%	1,33%	1,39%	1,36%
Dreifachtherapie Linagliptin, %	0,00%	0,01%	0,17%	0,28%	0,31%	0,33%	0,32%
Linagliptin absolut	0	2.221*	35.515	58.387	65.349	68.814	67.549
Monotherapie Linagliptin, absolut	0	644	10.298	16.930	18.948	19.953	19.586
Zweifachtherapie Linagliptin, absolut	0	1.276	20.411	33.556	37.557	39.548	38.821
Dreifachtherapie Linagliptin, absolut	0	301	4.806	7.901	8.844	9.313	9.141

*Die geschätzten Zahlen für Linagliptin im Jahr 2011 beziehen sich auf die Monate Oktober bis Dezember.

Unter Berücksichtigung des Therapiehinweistwurfs des G-BA [12] sind DPP-4-Hemmer nur Patienten zu verabreichen, die aufgrund einer Kontraindikation bzw. Unverträglichkeit weder mit Metformin noch mit Sulfonylharnstoffen behandelt werden können und für die auch eine Insulintherapie nicht geeignet bzw. noch nicht angezeigt ist. Entsprechend ist nicht zu erwarten, dass Linagliptin den Marktanteil von Metformin oder Sulfonylharnstoffen beeinflussen wird. Vielmehr ist davon auszugehen, dass Linagliptin Marktanteile von anderen OAD, v.a. von den anderen DPP-4-Hemmern, insbesondere von Sitagliptin, gewinnen wird. Im Zeitraum November 2009 bis Oktober 2010 erhielten 220.680 GKV-Patienten Sitagliptin¹ als Monotherapie oder in Kombination mit OAD [13]. Diese Sitagliptin-Patienten verteilten sich wie folgt auf die Therapieregime:

- Monotherapie: 26.931 Patienten
- Zweifachtherapie: 138.186 Patienten
 - o Sitagliptin + Metformin: 124.061 Patienten
 - o Sitagliptin + Sulfonylharnstoff: 9.743 Patienten
 - o Sitagliptin + Glitazone: 1.617 Patienten
 - o Sitagliptin + Rest: 2.765 Patienten
- Dreifachtherapie: 55.564 Patienten
 - o Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff: 30.249 Patienten
 - o Sitagliptin + Metformin + Glitazone: 6.424 Patienten
 - o Sitagliptin + Sonstige + Sonstige: 18.890 Patienten

Darüber hinaus erhielten 19.741 GKV-Patienten Sitagliptin in Kombination mit Insulinen [13].

Sitagliptin hat eine Zulassung in der Monotherapie, in der Zweifachtherapie (in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff, in Kombination mit Metformin, in Kombination mit einem Glitazon) und in der Dreifachtherapie (in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff + Metformin sowie in Kombination mit Metformin und Glitazonen) sowie in Kombination mit Insulinen. Die Sitagliptin-Zulassung ist breiter als die Linagliptin-Zulassung. Daher wird Linagliptin Marktanteile nur von einigen der oben aufgeführten Sitagliptin-Therapieregimen gewinnen.

Die geschätzten Versorgungsanteile könnten durch mögliche Kontraindikationen gegen die sonstigen Bestandteile von Trajenta[®] reduziert werden. Laut Fachinformation ist Linagliptin

¹ Die Werte wurden im Vergleich zur Quelle um 6% auf 94% reduziert, um nur die GKV-Patienten zu erfassen.

nur bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Linagliptin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels kontraindiziert. Die sonstigen Bestandteile sind: [1]

- Tablettenkern
 - o Mannitol
 - o Vorverkleisterte Stärke (Mais)
 - o Maisstärke
 - o Copovidon
 - o Magnesiumstearat
- Tablettenüberzug
 - o Hypromellose
 - o Titandioxid (E171)
 - o Talkum
 - o Macrogol
 - o Eisen(III) oxid (E172)

Für die Patienten mit einer Linagliptin-Therapie wird die nachfolgende Rate an Therapieabbrüchen erwartet. Die Rate an Therapieabbrüchen wird anhand der drei im Modul 4 eingeschlossenen Linagliptin-Studien abgeschätzt. Die Anzahl der Patienten, die die Studie abgebrochen haben, wird ins Verhältnis zu der Anzahl der randomisierten Patienten gesetzt. Es werden 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 RCTs ergeben und im Behandlungsalltag nicht vorkommen. Daraus ergeben sich folgende Therapieabbruchraten für Linagliptin: Monotherapie (Studie 1218.50): 6,0% (zum Vergleich: Placebo: 10,5%); Linagliptin + Metformin (Studie 1218.17): 6,3% (Placebo: 6,8%); Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff (Studie 1218.18): 7,3% (Placebo: 7,9%). [14-16]

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% [17]. Da für DPP-4-Inhibitoren kein Zusatzentgelt von den Krankenhäusern gezahlt wird, entstehen der 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 Abschnitt 3.2.3 gemachten Annahmen für eine potentielle Realisierung der Empfehlungen des Therapiehinweisentwurfs zugrunde gelegt. Laut den in Abschnitt 3.2.3 durchgeführten Berechnungen ergibt sich daraus ein

Anteil für Linagliptin zu 29,00% in der Monotherapie, zu 57,47% in der Zweifach- und zu 13,53% 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 (bzw. 126 Tage), in der Zweifachtherapie (Studie 1218.17) 24 Wochen (bzw. 168 Tage) und in der Dreifachtherapie (Studie 1218.18) 24 Wochen (bzw. 168 Tage) beträgt [14-16]. Für die Patienten ohne Therapieabbruch wird eine Medikationseinnahme von 365 Tagen zugrunde gelegt.

Bei einem absoluten Versorgungsanteil von 67.549 Patienten ergeben sich Jahrestherapiekosten für die GKV im Jahr 2016 von insgesamt 40.156.226,13 €.

Tabelle 3-N: Jahrestherapiekosten für Linagliptin im Jahr 2016

	Verteilung von Linagliptin auf die Therapie-regime	Erwartete Patienten-zahlen	Anteil Patienten mit Therapieab-bruch	Anteil Patienten ohne Therapieab-bruch	Angenom-mener Therapieab-bruch (in Wochen)	Jahresthera-piekosten pro Patient ohne Therapieab-bruch in Euro	Jahrestherapie-kosten GKV in Euro (Patienten mit Therapieab-bruch)	Jahrestherapie-kosten GKV in Euro (Patienten ohne Therapieab-bruch)	Jahrestherapie-kosten GKV in Euro (gesamt)
Monotherapie	29,0%	19.586	6,00%	94,00%	18	616,85 €	250.240,55 €	11.356.816,48 €	11.607.057,03 €
Zweifachtherapie	57,5%	38.821	6,30%	93,70%	24		694.395,17 €	22.438.267,10 €	23.132.662,26 €
Dreifachtherapie	13,5%	9.141	7,30%	92,70%	24		189.459,33 €	5.227.047,51 €	5.416.506,83 €
Insgesamt	100,0%	67.549					1.134.095,04 €	39.022.131,09 €	40.156.226,13 €

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 und Sitagliptin [1, 2]. Die DDD wurden beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation abgefragt [3].

Die Preise der Arzneimittel stammen aus der Arzneimitteldatenbank Lauer-Taxe [4].

Die relevanten Paragraphen zur Höhe des Apotheken-Abschlags und des vom Hersteller zu gewährenden Herstellerrabattes [5, 6] sowie die Packungsgrößenverordnung [7] wurden direkt beim Bundesministerium für Justiz eingesehen.

Die Informationen zu Prävalenz und Inzidenz liegen bereits aus Abschnitt 3.2 vor [8-10].

Informationen zu den Versorgungsanteilen in Abschnitt 3.3.6 wurden aus einer für Boehringer Ingelheim verfassten Marktforschungsstudie von IMS Health [13] extrahiert. Die Entwicklung der Marktanteile von Linagliptin innerhalb der nächsten 5 Jahre wurde von Boehringer Ingelheim selbst geschätzt [11]. Des Weiteren wurde hierzu der Therapiehinweisentwurf verwendet, der für Abschnitt 3.1 recherchiert wurde [12].

Die Rate der Therapieabbrüche wurde den Studienberichten der in Modul 4 eingeschlossenen Studien entnommen [14-16].

Der Umsatzanteil wurde anhand eigener Berechnungen auf Basis der Datenbanken PharmaScope und GPI Krankenhaus-Index (DKM) von IMS Health ermittelt [17].

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 und Gebrauchsinformation Trajenta. Data on file. (Stand: 15.07.2011).** 2011.
- (2) European Medicines Agency. **Anhang I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Sitagliptin.** URL:

[http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR -
Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000722/WC500039054.pdf) 2011 (31.8.2011).

- (3) Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. **Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen.** URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2011/atc-ddd-amtlich-2011.pdf> 2011 (1.6.2011).
- (4) Lauer Fischer. **Lauer Taxe Arzneimitteldatenbank; Stand 01.08.2011.** 2011.
- (5) Bundesministerium der Justiz. **§ 130 SGB V.** URL: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_130.html 2011 (22.8.2011).
- (6) Bundesministerium der Justiz. **§ 130a SGB V.** URL: http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_130a.html 2011 (22.8.2011).
- (7) Bundesministerium der Justiz. **Verordnung über die Bestimmung und Kennzeichnung von Packungsgrößen für Arzneimittel in der vertragsärztlichen Versorgung (Packungsgrößenverordnung - PackungsV).** URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/packungsv/BJNR131800004.html> 2011 (1.9.2011).
- (8) International Diabetes Federation. **Diabetes Atlas 4th edition - Diabetes estimates.** URL: http://www.idf.org/sites/default/files/DM%202010_7%20regions.xls 2010 (28.6.2011).
- (9) International Diabetes Federation. **Diabetes Atlas 4th edition - Diabetes estimates.** URL: http://www.idf.org/sites/default/files/DM%202030_7%20regions.xls 2010 (28.6.2011).
- (10) Häussler B, Klein S, Hagenmeyer EG. **Epidemiologie des Diabetes und seiner Folgeerkrankungen.** In: Häussler B, Klein S, Hagenmeyer EG, editors. *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven.* 2 ed. Stuttgart. 2010; 1-17.
- (11) Boehringer Ingelheim. **Eigene Schätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile von Linagliptin bis zum Jahr 2016. Data on file.** 2011.
- (12) 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.** URL: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf> 2010 (5.4.2011).
- (13) IMS. **Presentation: Market Insights concerning Diabetes, based on IMS® Disease Analyzer and IMS® LRx. Data on file.** 2011.
- (14) Boehringer Ingelheim. **Clinical Trial Report 1218.17 Revision 1. Document number: U09-2533-02. Data on file. (2010).** 2010.

- (15) *Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.18 Revision 1. Document number: U09-2458-02. Data on file. (2010). 2010.*
- (16) *Boehringer Ingelheim. Clinical Trial Report 1218.50. Document number:U11-1519-01. Data on file. (2011). 2011.*
- (17) *Boehringer Ingelheim. Eigene Berechnung auf Basis der Datenbanken PharmaScope und GPI Krankenhaus-Index (DKM) von IMS Health. 2011.*

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

In der Fach- und Gebrauchsinformation 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]

„Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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]. Ergänzung durch Boehringer Ingelheim: eine Studie (1218.62), die speziell die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten über 70 Jahre untersucht, wird zurzeit durchgeführt.

„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]

„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, dass Linagliptin *in-vivo* 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 Glimepirid), 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]

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]

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 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. [2]

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]

Zusammenfassung

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

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

Für das zu bewertende Arzneimittel existiert keine Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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) liegt bislang nicht vor, weshalb der Risk Management Plan, der Teil der Zulassungsunterlagen ist, als Informationsquelle verwendet wird.

Dieser verweist darauf, dass keine Erkenntnisse zur Anwendung von Linagliptin bei schwangeren und stillenden Frauen vorliegen. Aus Vorsichtsgründen soll auf eine Anwendung von Linagliptin während der Schwangerschaft und der Stillzeit daher verzichtet werden. [2]

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

Für das zu bewertende Arzneimittel existiert keine Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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 European Public Assessment Report (EPAR) liegt bislang nicht vor, weshalb der Risk Management Plan, der Teil der Zulassungsunterlagen ist, als Informationsquelle verwendet wird.

Tabelle 3-O: Risk Management Plan

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen)
Wichtige identifizierte Risiken		
Hypoglykämie	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Analyse der laufenden und geplanten Studien im Hinblick auf Informationen zur Sicherheit	<i>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</i> <u>Hypoglykämie</u> 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. <i>4.8 Nebenwirkungen</i> 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.
Pankreatitis	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Analyse der laufenden und geplanten Studien im Hinblick auf Informationen zur Sicherheit	<i>4.8 Nebenwirkungen</i> 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.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen)
Wichtige potentielle Risiken		
Hautläsionen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Analyse der laufenden und geplanten Studien im Hinblick auf Informationen zur Sicherheit	Nicht anwendbar.
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: [2]

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 [U09-2389-01]. Laufende kardiovaskuläre Metaanalysen der Phase III und IV Programme folgen zu festgelegten Zeitpunkten [2].

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, 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 [2].

Ältere Patienten (> 80 Jahre)

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden durchgeführt sowie eine geplante Studie zur kardiovaskulären Sicherheit und 1218.63 [U09-2389-01]) [2].

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 Höchstalter von 78 Jahren - vergleichbar mit denen jüngerer Patienten [2].

Patienten mit schweren Nierenschäden

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden durchgeführt sowie die 1218.43 Studie [U08 1995-01] [2].

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 Kreatinin-Clearance 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 [2].

Darüber hinaus wurde ein Vergleich zwischen Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus sowie schwerer Nierenfunktionsstörung (< 30 ml/min) und Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus mit normaler Nierenfunktion durchgeführt. Die Kreatinin-Clearance wurde durch Messungen der Kreatinin-Clearance im 24 Stunden-Sammelurin bestimmt bzw. aus dem Serum-Kreatinin anhand der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt. $KrCl = (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} / 72 \times \text{Serum-Kreatinin} [\times 0,85 \text{ für Frauen}]$, 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 Typ 2-Diabetes mellitus mit schwerer Nierenfunktionsstörung war im Vergleich zu Patienten mit Typ 2-Diabetes mellitus 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 [2].

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 [2].

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 [2].

Schwangere und stillende Patientinnen

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden durchgeführt [2].

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 (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Trajenta[®] während der Schwangerschaft vermieden werden [2].

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 [2].

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten werden durchgeführt [2].

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 [2].

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 [2].

In Bezug auf onkologische, ideosynkratischer und immunologische Nebenwirkungen sowie eine begleitende Therapie mit P-Glycoprotein und CYP3A4 Inhibitoren werden die routinemäßigen Pharmakovigilanz-Aktivitäten durchgeführt [2].

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

Für das zu bewertende Arzneimittel existiert keine Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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 Risk Management Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt. [1, 2]

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

Für das zu bewertende Arzneimittel existiert keine Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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 Fach- und Gebrauchsinformation von Trajenta[®] entnommen [1]. Des Weiteren wurde der Risk Management Plan der Zulassungsunterlagen

als Informationsquelle verwendet [2]. 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 und Gebrauchsinformation Trajenta. Data on file. (Stand: 15.07.2011). 2011.*
- (2) *Boehringer Ingelheim. Risk Management Plan (RMP). Document number: U10-1739-04. Data on file. (2011). 2011.*