

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

Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®])

MSD SHARP&DOHME GMBH

Modul 3 B

*Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit
Metformin*

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	29
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	30
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	30
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	32
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	34
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	35
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	38
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	47
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	48
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	49
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	51
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	55
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	57
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	57
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	59
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	60
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	60

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien: Code B – Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin	23
Tabelle 3-2: Anzahl Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus Diagnose und mit medikamentöser Behandlung	27
Tabelle 3-3: Zielpopulation für eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin + Sitagliptin: Anzahl der Patienten und Anteil an allen Typ 2 Diabetes mellitus Patienten mit einer medikamentöser Therapie	28
Tabelle 3-4: Zielpopulation für eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin – Gesamtzahl der Patienten und Anteil der zu berücksichtigenden Behandlungsstrategien an allen medikamentös behandelten Patienten	28
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für eine Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin	29
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	30
Tabelle 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	33
Tabelle 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ¹	34
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ¹	36
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ¹	39
Tabelle 3-12: Verordnung von Blutzuckermessstreifen zu Lasten der GKV: Wirtschaftliche Verordnungsmenge in den einzelnen KV Bezirken	42
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (in Verbindung mit den zu berücksichtigenden Wirkstoffkombinationen)	44
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	45
Tabelle 3-15: 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)	46
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	47
Tabelle 3-17: Erwartete Entwicklung des Versorgungsanteils für eine Kombinationstherapie mit Metformin + Sitagliptin (Januvia [®] , Xelevia [®]) für den Zeitraum 2014 bis 2016 (Angaben in Tausend Patienten)	48

Tabelle 3-18: Erwartete Entwicklung der Jahrestherapiekosten für Sitagliptin (Januvia [®] , Xelevia [®]) als Bestandteil einer freien Kombinationstherapie mit Metformin für den Zeitraum 2014 bis 2016 (in Tausend Euro)	49
Tabelle 3-19: Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten.....	58

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Risiko für das Auftreten von Hypoglykämie (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤ 70 mg/dl) – in Abhängigkeit vom zuletzt gemessenen HbA1c Wert, Behandlung bzw. Alter – in der Zulassungsstudie P024 (Reproduziert aus Krobot et al., 2012).....	22

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AMPreisV	Arzneimittel-Preisverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AP	Alkalische Phosphatase
ATC	Anatomical Therapeutic Code
BMI	Body Mass Index
CrCl	Kreatinin Clearance
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End stage renal disease
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FDA	Federal Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat Oxalacetat Transaminase
GPT	Glutamat Pyruvat Transpeptidase
γ -GT	Gamma Glytanyl Transpeptidase
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
IDF	International Diabetes Federation
IU	International Unit
KHK	Koronare Herzkrankheit

KV	Kassenärztliche Vereinigung
MSD	MSD Sharp & Dohme
NNH	Number needed to harm
OAD	Orales Antidiabetische Therapie
PKV	Private Krankenversicherung
PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptor <i>gamma</i>
PZN	Pharmazentralnummer
QD	Einmal täglich
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of product characteristics
T2DM	Diabetes mellitus vom Typ 2
Taxe-HAP	Herstellerabgabepreis
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TÜV	Technischer Überwachungsverein
UGDP	University Group Diabetes Program
WIDO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patienten bestimmt, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken (Fachinformationen Januvia[®], Xelevia[®]).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des

Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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

Datum des Beratungsgesprächs: 20. August 2012.

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

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

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

Evidenz aus direkten Vergleichsstudien mit Glipizid muss berücksichtigt werden

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

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

Umgang des G-BA mit Glipizid:

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

Gruppenbildung für einen Festbetrag nach Stufe 2 ist allein vom G-BA zu erbringen, nur der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung ist vom Hersteller darzulegen.

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

Medizinische und methodische Argumente:

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

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

Besonderheiten der Bestandsmarkt看wertung:

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

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

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

Wegfall der Zulassung von Glipizid in Deutschland:

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

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

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

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

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

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

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

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

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

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. ABZ-PHARMA 2007. Fachinformation Glimepirid AbZ. www.fachinfo.de.
2. ABZ-PHARMA 2010. Fachinformation Glibenclamid AbZ. www.fachinfo.de.
3. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Xelevia. www.fachinfo.de.
4. BLUME, H. H. 2012. Gutachten: Vergleich der Sulfonylharnstoffe Glibenclamid, Glimepirid und Glipizid aus pharmakologischer Sicht [unveröffentlichter Report].
5. BURGARDT, C. 2013a. Rechtsgutachten zu Glipizid [unveröffentlichter Bericht]. Sträter Rechtsanwälte.
6. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2010. Ergänzende Stellungnahme gemäß §94 Abs. 1 Satz 3 SGB V zum Beschluss des Verordnungsausschlusses der Glitazone zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2 vom 19.10.2010, Seite 5, Absatz 4. http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf: Gemeinsamer Bundesausschuss.
7. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012 (22. Oktober 2012).
8. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Januvia. www.fachinfo.de.
9. MSD SHARP&DOHME. 2012. RE: Stellungnahme der Firma MSD Sharp&Dohme zum Dossier-Beratungsgespräch zu Januvia®/Janumet® vom 20.08.2012.
10. NAUCK, M. 2012. Wissenschaftliches Gutachten zur Frage "Möglicherweise unterschiedlicher klinischer Konsequenzen einer Behandlung mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid (Glyburide) und Glipizid(e) in der Behandlung des Typ 2-Diabetes" [unveröffentlicht]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung, zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Beschreiben Sie auch Ursachen und den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine zusammenfassende Darstellung des Typ 2 Diabetes mellitus mit Erläuterung der unterschiedlichen Krankheitsstadien und den daraus resultierenden therapeutischen Notwendigkeiten ist in Abschnitt 3.2.1 von Modul 3A gegeben.

Charakterisierung der Zielpopulation für eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin

Den Empfehlungen im Algorithmus zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus folgend (Matthaei et al. 2009) wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe bereits mit Metformin behandelt wurde, ohne jedoch eine ausreichende Kontrolle des Blutzuckers zu erreichen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für diese Patientengruppe keine Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten gegen eine Behandlung mit Metformin vorliegen. In Übereinstimmung mit der Fachinformation für Metformin wird daher davon ausgegangen, dass die glomeruläre Filtrationsrate aller Patienten >60 ml/min ist.

Im Prävalenzansatz besteht die Population aus allen Patienten, die eine Zweifach-Kombinationstherapie erhalten, mit Metformin als eine der beiden Komponenten. Aufgrund der unzureichenden Wirkung einer Metformin-Monotherapie wurde diesen Patienten ein weiteres orales Antidiabetikum verabreicht.

Für die Bestimmung der Größe der Zielpopulation in Modul 3B wurden daher Patienten berücksichtigt, die folgende Therapien erhalten:

- Orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin und einem weiteren OAD
- Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin und GLP-1-Mimetika

Anpassungen bezüglich der Nierenfunktion der Patienten oder wegen sonstigen Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten waren nicht erforderlich.

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.

Eine ausführliche Darstellung des therapeutischen Bedarfs ist in Abschnitt 3.2.1, Modul 3A gegeben.

Patientenrelevanz von Hypoglykämien

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien

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

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

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

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

- Das Hypoglykämierisiko korreliert besonders eng mit dem HbA1c-Wert und damit mit der Blutzuckerkontrolle: Niedrige HbA1c-Werte sind ein sensitiver Prädiktor für

rekurrente, häufig vom Patienten, von Angehörigen oder Pflegepersonal nicht bemerkte Unterzuckerungen.

- Hypoglykämien bei älteren Patienten sind eine besondere Herausforderung. Diese Patienten sind besonders gefährdet, weil sie die Symptome einer Hypoglykämie häufig falsch deuten, sich hilflos fühlen, stürzen bzw. einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden können. Typische Warnzeichen der Unterzuckerung wie Zittern oder Schwindel werden oft nicht mit dem Diabetes in Verbindung gebracht, sondern auf das Alter oder andere Erkrankungen geschoben. Es genügt daher nicht, nur den Patienten zu schulen. Geschult werden müssen auch Familienmitglieder oder das Personal von Alten- und Pflegeheimen.
- Dass Hypoglykämien Herzrhythmusstörungen induzieren, wird durch Einzelfallbeobachtungen und prospektive Untersuchungen gestützt. In einer aktuellen Untersuchung wurden simultan Blutglukose und EKG über 24 Stunden bei 24 Patienten mit Typ-1-Diabetes analysiert (Gill et al., 2009). In dieser Studie konnte ein simultanes Auftreten von Herzrhythmusstörungen während 62% der hypoglykämischen Phasen dokumentiert werden.
- Bei anhaltender Hypoglykämie kommt es zu einer irreversiblen Schädigung und Zellnekrose mit dauerhaften klinischen Defiziten. Der Mechanismus der Schädigung ist dem der zerebralen Ischämie verwandt.
- Besonders die neurokognitiven Defizite werden vom Patienten als bedrohlich erlebt. Ob und wann rezidivierende Hypoglykämien zu bleibenden kognitiven Einschränkungen führen, ist nicht abschließend geklärt, jedoch mehren sich die Hinweise für bleibende Defizite nach wiederholten moderaten Hypoglykämien.
- Auch stören Hypoglykämien nachhaltig die körpereigenen Gegenregulationsmechanismen und vor allem auch die Wahrnehmung früher Hypoglykämiesymptome, so dass das individuelle Risiko einer Hypoglykämie zunimmt.

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

Bedeutung einer oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin + Sitagliptin für die Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus

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

Im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen verfügt Sitagliptin über ein sehr geringes Risiko für hypoglykämische Ereignisse, wie unsere HbA1c-adjustierten Analysen zeigen (Krobot et al., 2012). Durch das sehr geringe Risiko für hypoglykämische Ereignisse sind bei Verordnung von Sitagliptin keine Messungen des Blut- und Harnzuckers erforderlich. Eine arzneimittelbedingte Gewichtszunahme in prä-adipösen bis adipösen Populationen bleibt aus. Kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle sind in unseren Studien über zwei Jahre im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen seltener.

Mit diesen Eigenschaften entspricht Sitagliptin umfänglich den Anforderungen an eine wirksame und sichere Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus in Übereinstimmung mit den Zielen einer effektiven und sicheren Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus nach deutschen und internationalen Behandlungsleitlinien.

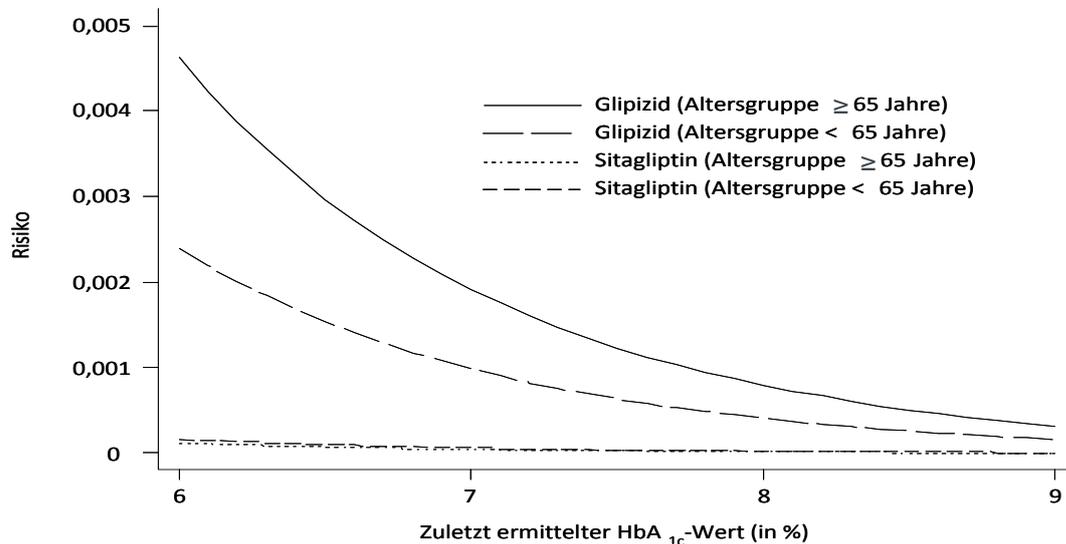
1. Vermeidung von Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien (in Kombination mit Metformin)

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

Von einem Arzneimittel wie Sitagliptin, welches die Insulinsekretion glucoseabhängig stimuliert und daher kein eigenes Hypoglykämierisiko haben kann, ist zu erwarten, dass Hypoglykämien selbst dann äußerst selten sind, wenn Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien besonders häufig sind, zum Beispiel bei älteren Patienten.

Genau dieses findet sich nach Abbildung 3-1: Unter Metformin plus Sulfonylharnstoff eine höhere Inzidenz an bestätigten Hypoglykämien bei älteren (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten. Im Gegensatz dazu unter Metformin plus Sitagliptin selbst am HbA1c-Zielwert in beiden Altersgruppen ein verschwindend geringes Hypoglykämierisiko

Abbildung 3-1: Risiko für das Auftreten von Hypoglykämie (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤ 70 mg/dl) – in Abhängigkeit vom zuletzt gemessenen HbA_{1c} Wert, Behandlung bzw. Alter – in der Zulassungsstudie P024 (Reproduziert aus Krobot et al., 2012)



Aus der Sicht des einzelnen Patienten bzw. Arztes mögen stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien selten erscheinen; aus der Sicht der GKV-Versichertengemeinschaft (Zielpopulation) im Zeitraum 2011-2015 allerdings gewiss nicht (Tabelle 3-1, gelb).

Alleine im Zeitraum 2011-2015 käme es insgesamt zu:

- 114 tödlichen Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien,
- 7.457 stationären Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien,
- 169.931 schwere Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien, sowie
- 3.774.896 symptomatische Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl.

Tabelle 3-1: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien: Code B – Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin

Patienten mit Typ-2 Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Ereignisse pro 1000 Personenjahre	Sitagliptin-Anwender (n=215.943)		Gesamte Zielpopulation (n=687.898)	
		2011	2011-2015	2011	2011-2015
Symptomatische Hypoglykämien mit Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl ($\leq 3,9$ mmol/l)					
Sulfonylharnstoff (P803)	1098	237.001	1.185.005	754.979	3.774.896
Sitagliptin (P803)	131	28.191	140.955	89.804	449.021
Verhinderte Ereignisse		208.810	1.044.049	665.175	3.325.875
Schwere Hypoglykämien, die Fremdhilfe erfordern oder mit neuroglykopenischen Symptomen einhergehen					
Sulfonylharnstoff (P803)	49	10.669	53.344	33.986	169.931
Sitagliptin (P803)	7	1.524	7.619	4.854	24.271
Verhinderte Ereignisse		9.145	45.725	29.132	145.660
Hypoglykämien mit Krankenhauseinweisungsfolge					
Sulfonylharnstoff	2,168	468	2.341	1.491	7.457
Sitagliptin	0,238	51	257	164	820
Verhinderte Ereignisse		417	2.083	1.327	6.636
Hypoglykämien mit Todesfolge					
Sulfonylharnstoff	0,033	7	36	23	114
Sitagliptin	0,004	1	4	3	13
Verhinderte Ereignisse		6	32	20	102
Inzidente stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien basieren auf den jeweils konservativsten, berichteten Inzidenzen:					
10 stationäre Hypoglykämien 2000-2002 (ICD10 E110, E130, E160-E162) in 4.613 Personenjahren (Glimepirid: 3 stationäre Fälle in 488.918 Personentagen (977.835 DDDs; 2,05 DDDs pro Tag); Glibenclamid: 7 stationäre Fälle in 1.206.627 Personentagen (1.170.428 DDDs; 0,97 DDDs pro Tag) (Glaeske et al., 2004, Grimmsmann et al., 2010).					
10 tödliche Hypoglykämien in 300.645 Personenjahren (Campbell, 1984).					
Für Sitagliptin werden stationäre und tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien um die metaanalytisch belegte Reduktion schwerer Hypoglykämien reduziert (P024/P803, HR=0,11, 95% KI 0,03; 0,37, p \leq 0,001; Herstellerdossier).					

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

- 32 tödliche Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien,
- 2.083 stationäre Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien,
- 45.725 schwere Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien, sowie
- 1.044.049 Sulfonylharnstoff-Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl.

2. Signale bezüglich eines kardiovaskulären Risikos unter Sulfonylharnstoff alleine oder in Kombination mit Metformin

Für Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus ist relevant, dass ihr KHK-äquivalentes kardiovaskuläres Risiko mit der blutzuckersenkenden Intervention nicht weiter steigt.

Für Sulfonylharnstoffe besteht allerdings gegenteilige Evidenz im Vergleich zu Placebo:

- Über zehn Sulfonylharnstoffe zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in den letzten 56 Jahren zugelassen.
- Nur eine einzige kardiovaskuläre Endpunktstudie (UGDP). Das Flussdiagramm der systematischen Recherche findet sich in Modul 4B; die Suchstrategie in Modul 5.
- In dieser einzigen kardiovaskulären Endpunktstudie findet sich ein Schaden für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo.
- Nur 409 UGDP-Patienten reichten aus, um eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität für den Sulfonylharnstoff Tolbutamid vs. Placebo nachzuweisen (10 vs. 0 Ereignisse, Peto-OR=7.8, 95%-KI 2.2-27.2, p=0.001, number-needed-to-harm (NNH)=21 über 5-8 Jahre).
- Das Schadenssignal aus der UGDP-Studie für Tolbutamid vs. Placebo wurden nie konfirmatorisch widerlegt.
- Für alle anderen Sulfonylharnstoffe einschließlich Glimperid und Glibenclamid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Placebo; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden im Vergleich zu Placebo.
- Daher trägt jede Sulfonylharnstoff-Fachinformationen in der Vereinigten Staaten zu Beginn des Abschnittes "Warnings" einen fettgedruckten FDA-Warnhinweis (Auszug für Glimperid mit Unterstreichung durch uns):

Special Warning on Increased Risk of Cardiovascular Mortality

"The administration of oral hypoglycemic drugs has been reported to be associated with increased cardiovascular mortality as compared to treatment with diet alone or diet plus insulin. This warning is based on the study conducted by the University Group Diabetes Program (UGDP), a long-term, prospective clinical trial designed to evaluate the effectiveness of glucose-lowering drugs in preventing or delaying vascular complications in patients with non-insulin-dependent diabetes. The study involved 823 patients who were randomly assigned to one of four treatment groups (Diabetes, 19 supp. 2: 747-830, 1970). UGDP reported that patients treated for 5 to 8 years with diet plus a fixed dose of tolbutamide (1.5 grams per day) had a rate of cardiovascular mortality approximately 2 1/2 times that of patients treated with diet alone. A significant increase in total mortality was not observed, but the use of

tolbutamide was discontinued based on the increase in cardiovascular mortality, thus limiting the opportunity for the study to show an increase in overall mortality. Despite controversy regarding the interpretation of these results, the findings of the UGDP study provide an adequate basis for this warning. The patient should be informed of the potential risks and advantages of AMARYL (glimepiride tablets) and of alternative modes of therapy. Although only one drug in the sulfonylurea class (tolbutamide) was included in this study, it is prudent from a safety standpoint to consider that this warning may also apply to other oral hypoglycemic drugs in this class, in view of their close similarities in mode of action and chemical structure".

Für die Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Sulfonylharnstoff alleine besteht ebenfalls gegenteilige Evidenz:

- Es findet sich eine Studie (UKPDS34) (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998).
- In dieser Studie findet sich ein Schaden für Metformin plus Glibenclamid („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Glibenclamid alleine.
- Nur 517 Patienten reichten in der UKPDS34-Studie aus, um für die Kombination Metformin/Sulfonylharnstoff („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Sulfonylharnstoff alleine einen Anstieg der Gesamtsterblichkeit (17,5% vs. 11,5%, RR=1,60, p(log-rank)=0,041, number-needed to-harm (NNH)=17 über 6-7 Jahre) bzw. einen Anstieg der diabetesbezogenen Sterblichkeit (9,7% vs. 5,2%, RR=1,96, p(log rank)=0,039, number-needed-to-harm (NNH)=23 über 6-7 Jahre) nachzuweisen.
- Die Schadenssignale aus der UKPS34-Studie für Metformin plus Glibenclamid („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Glibenclamid alleine wurden nie konfirmatorisch widerlegt.
- Für alle anderen Sulfonylharnstoff-Metformin-Kombinationen einschließlich Metformin-Glimepirid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Metformin alleine bzw. Sulfonylharnstoff alleine; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden der Kombination Metformin plus Sulfonylharnstoff.
- Daher folgern die DDG-Leitlinien (Unterstreichung durch uns):

"Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Kombinationstherapie eines Sulfonylharnstoffs mit Metformin ist unklar".

"Bezüglich der Kombinationstherapie Metformin/Glibenclamid kann nach der aktuellen Datenlage nicht ausgeschlossen werden, dass diese Kombination das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Deshalb sollte diese Kombination nur dann

verabreicht werden, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können und wenn der Patient eingehend über das mögliche Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde.

Ob eine derartige mögliche Risikoerhöhung auch für andere Sulfonylharnstoff bzw. Sulfonylharnstoff-Analoga / Metformin-Kombinationstherapien befürchtet werden muss, ist in Ermangelung entsprechender Daten unklar. In dieser Situation halten die Autoren eine Umstellung aller mit diesen Kombinationen behandelten Diabetiker für nicht angezeigt, schlagen jedoch eine strengere Indikationsstellung, insbesondere bei Neueinstellungen und bei Patienten mit KHK, vor".

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

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

Die Prävalenz und Inzidenz des Typ 2 Diabetes mellitus wurde bereits in Abschnitt 3.2.3 von Modul 3A ausführlich behandelt. Für grundlegende und modulübergreifende Aussagen zur Epidemiologie des T2DM wird auf diese ausführliche Darstellung verwiesen.

Auf der Basis von Daten des IMS[®] Disease Analyzer und des IDF Atlas, 5. Auflage wurde für das Jahr 2011 die Prävalenz des T2DM in der Altersgruppe ≥ 20 Jahre mit 8,4% bestimmt. Dies entspricht ca. 5,60 Millionen Patienten in einer Population von 66,5 Millionen (siehe Tabelle 3-2, Modul 3A).

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 Veränderung der Patientenzahl in den nächsten 5 Jahren (2013 – 2017) wurde in Abschnitt 3.2.3 in Modul 3A ausführlich behandelt. Für grundlegende und modulübergreifende Aussagen zur Entwicklung der Patientenzahl in den kommenden Jahren sei auf diese ausführliche Darstellung verwiesen (Tabelle 3-3, Modul 3 A).

Für die nächsten 5 Jahre wurde ein erwarteter jährlicher Anstieg der Patientenzahl von ca. 30.000 ermittelt. Mögliche Unterschiede zwischen einzelnen Schweregraden oder Behandlungsmodalitäten wurden nicht weiter betrachtet.

Bestimmung der Zielpopulation für eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin

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

In Modul 3B zu Sitagliptin wird die Zielpopulation für eine orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin bestimmt. Die zweckmäßige Zweifach-Kombinationstherapie ist Metformin und ein Sulfonylharnstoff.

Von den 5.239.029 GKV-versicherten Patienten mit einer gesicherten T2DM Diagnose erhielten 3.992.681 Patienten eine medikamentöse Therapie (Tabelle 3-2). Die insgesamt 1.246.348 Patienten ohne medikamentöse Behandlung wurden in der Nutzenbewertung grundsätzlich nicht berücksichtigt, da die Annahme getroffen wurde, dass in dieser Gruppe der Blutzucker mit Diät und Bewegung ausreichend gesenkt werden kann. Die ausgewiesenen 3.992.681 Patienten werden als Gesamtzahl aller medikamentös behandelten Patienten bewertet (100%) und als einheitliche Bezugsgröße in allen Aussagen zu Zielpopulation, Kosten und Versorgungsanteilen in den Modulen 3A bis 3E berücksichtigt.

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

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

Die in Modul 3B betrachtete Zielpopulation für eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin + Sitagliptin rekrutiert sich aus zwei Patienten-Subgruppen (Tabelle 3-3):

- Patienten, die eine orale Zweifach-Kombinationstherapie aus Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum erhalten.
- Patienten, die eine Zweifach-Kombinationstherapie aus Metformin und einem GLP-1-Mimetikum erhalten.

Tabelle 3-3: Zielpopulation für eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin + Sitagliptin: Anzahl der Patienten und Anteil an allen Typ 2 Diabetes mellitus Patienten mit einer medikamentöser Therapie

Therapie	Anzahl Patienten	Anteil
Patienten mit einer medikamentösen Therapie	3.992.681	100 %
Orale Mehrfachtherapie (Zweifach- und Dreifach-Kombinationstherapie)	852.707	21,36 %
Orale Zweifachtherapie (mit Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum)	671.955	16,83 %
GLP-1-Mimetika + Metformin	15.942	0,4 %
IMS® Disease Analyzer (2012), MSD data on file GLP-1: Glucagon-like peptide-1		

Als Zielpopulation für eine orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin wurden alle Patienten berücksichtigt, die eine orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin und einem beliebigen weiteren oralen Antidiabetikum erhielten. Weiterhin wurden in Modul 3B Patienten berücksichtigt, die eine Kombinationstherapie mit Metformin und einem GLP-1 Mimetikum erhielten.

Insgesamt erhielten 852.707 Patienten (21,36%) eine orale Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie mit Metformin und einem oder zwei beliebigen weiteren oralen anti-hyperglykämischen Medikamenten. Für Modul 3B resultiert hieraus eine Zielpopulation von 671.955 Patienten (16,83%), die sich aus Patienten rekrutiert, die eine orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum erhalten. Zusätzlich werden in Modul 3B 15.942 Patienten berücksichtigt, die eine Behandlung mit Metformin + GLP-1-Mimetikum erhalten. Die Verteilung der Zielpopulation zwischen den einzelnen zu berücksichtigenden Wirkstoffen ist in Tabelle 3-4 gezeigt.

Tabelle 3-4: Zielpopulation für eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin – Gesamtzahl der Patienten und Anteil der zu berücksichtigenden Behandlungsstrategien an allen medikamentös behandelten Patienten

Patientengruppe	Anzahl	Anteil
-----------------	--------	--------

Zielpopulation für Sitagliptin + Metformin	687.897	17,23 %
Orale Zweifachtherapie mit Metformin und einem weiteren Antidiabetikum	671.955	16,83 %
Metformin + DPP4 Inhibitoren	337.419	8,45 %
Metformin + Sulfonylharnstoff	288.617	7,23 %
Metformin + Glitazone	13.568	0,34 %
Metformin + Sonstige	32.351	0,81 %
GLP-1-Mimetikum + Metformin	15.942	0,40 %
Quelle: IMS® Disease Analyzer (2012), MSD data on file DPP4: Dipeptidyl-Peptidase 4; GLP-1: Glucagon-like peptide-1 Patienten mit einer medikamentösen Therapie: 3.992.681 (100%)		

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für eine Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Sitagliptin + Metformin	687.897

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Zielpopulation für eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin wurde mit 687.897 Patienten bestimmt.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: 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 ¹	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sitagliptin + Metformin	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	erheblich	687.897
Quellen: ¹ Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia [®] , Xelevia [®]), 4.1 Anwendungsgebiete			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Gesamtzahl der Patienten, für die bei Behandlung mit Sitagliptin + Metformin ein Zusatznutzen bestimmt wurde, betrug 687.897 oder 17,23% aller medikamentös behandelten Patienten. Für alle Patienten in dieser Gruppe wurde der Zusatznutzen gegenüber einer oralen Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff + Metformin bestimmt. Es wird ein erheblicher therapeutisch relevanter Zusatznutzen in Anspruch genommen. Die begründenden Daten sind im Detail in Modul 4B dargestellt.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Die Methodik der berücksichtigten Datenquelle (IMS[®] Disease Analyzer, IDF Atlas, 5. Auflage) wurde bereits in Abschnitt 3.2.5 in Modul 3A ausführlich behandelt. Für grundlegende und modulübergreifende Aussagen zur Vorgehensweise wird auf diese ausführliche Darstellung verwiesen.

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. 1998. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet, 352, 854-65.
2. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Xelevia. www.fachinfo.de.

3. CAMPBELL, I. W. 1984. Metformin and Glibenclamid: comparative risks. *British Medical Journal*, 289, 289.
4. GLAESKE, G. 2004. Untersuchung der Versorgung von Typ 2-Diabetikern mit Glimperid und Glibenclamid und Zusammenhänge mit der Häufigkeit von Hypoglykämie-bedingten Krankenhausaufenthalten anhand von Leistungsdaten der GKV. Universität Bremen, Zentrum für Public Health.
5. GRIMMSMANN, T. & HIMMEL, W. 2010. [Relation between defined daily doses (DDD) and prescribed daily doses: a 3-month analysis of outpatient data from a statutory health insurance company]. *Gesundheitswesen*, 72, 412-8.
6. IMS 2012. Therapie der Type-2-Diabetes Patienten (IMS Disease Analyzer) [MSD data on file].
7. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). 2012. Diabetes Atlas 5th Edition – Diabetes estimates [Online].
http://www.idf.org/sites/default/files/IDFAtlas5E_Detailed_Estimates_0.xls: International Diabetes Federation (IDF),. [Accessed 06.12.2012].
8. KROBOT, K. J., FERRANTE, S. A., DAVIES, M. J., SECK, T., MEININGER, G. E., WILLIAMS-HERMAN, D., KAUFMAN, K. D. & GOLDSTEIN, B. J. 2012. Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. *Curr Med Res Opin*, 28, 1281-7.
9. MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCHKE, A., GALLWITZ, B., HÄRING, H. U., JOOST, H. G., KELLERER, M., KLOOS, C., KUNT, T., NAUCK, M., SCHERNTHANER, G., SIEGEL, E. & THIENEL, F. 2009. Medikamentöse anti-hyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ2. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 4, 32-64.
10. MEINERT, C. L., KNATTERUD, G. L., PROUT, T. E. & KLIMT, C. R. 1970. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes*, 19, Suppl:789-830.
11. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Januvia. www.fachinfo.de.
12. SANOFI-AVENTIS 2012. AMARYL Prescribing Information (US).
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungsmodus ²	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ²	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ²
Sitagliptin	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Die Dosis von Januvia beträgt 100mg einmal täglich. Sitagliptin: 1 x täglich; 100mg	kontinuierlich	365
Metformin	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Die Dosierung sollte einschleichend begonnen werden. Im allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500mg bzw. 850mg Metforminhydrochlorid 1- oder 2-mal täglich Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3g Metforminhydrochlorid täglich Metformin 1 – 3 x täglich; 1.000 mg	kontinuierlich	365
Glimepirid	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Die Anfangsdosis beträgt 1mg pro Tag. Steigerung der Dosis schrittweise, in Intervallen von etwa 1-2 Wochen, auf ca. 2, 3 oder 4mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6mg Glimepirid pro Tag Glimepirid: 1 x täglich; 1 - 6mg	kontinuierlich	365
Glibenclamid	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5mg pro Tag Die empfohlene Maximaldosis beträgt 10,5mg Glibenclamid pro Tag Glibenclamid: 1 – 3 x täglich; 3,5mg	kontinuierlich	365
Quellen:				
¹ Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xelvia®) 4.1 Anwendungsgebiete ² Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xelvia®), Glimepirid (Glimepirid AbZ®), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ®), Metformin (Metformin AbZ); Stand November 2012. 4.2 Dosierung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Modul 3B zu bewertende Therapie ist eine orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin + Sitagliptin. Die definierte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Metformin + Sulfonylharnstoff. Von den zu berücksichtigenden Sulfonylharnstoffen Glimepirid und Glibenclamid sind beide für eine Kombinationstherapie mit Metformin zugelassen. Daraus resultieren insgesamt 4 Einzelwirkstoffe (Sitagliptin, Metformin, Glimepirid und Glibenclamid) die in Modul 3B zu betrachten sind und die in Tabelle 3-7 hinsichtlich der geeigneten Patientengruppe, der Dosierung und möglichen Einschränkungen und Gegenanzeigen charakterisiert sind. Für alle hier betrachteten Wirkstoffe und daraus resultierende Wirkstoffkombinationen gilt einheitlich und in Übereinstimmung mit der jeweiligen Fachinformation, dass die anti-hyperglykämische Therapie täglich, an 365 Tagen im Jahr verabreicht werden sollte.

Ergänzend ist anzumerken, dass in Sektion 3.3 von Modul 3B zu ausschließlich die zu bewertende Zweifach-Kombinationstherapie als freie Kombination mit den Wirkstoffen Sitagliptin und Metformin dargestellt wird. Analog dazu wird in Sektion 3.3 von Modul 3A zu Janumet[®] die zu bewertende Zweifach-Kombinationstherapie als feste Kombinationstherapie mit den Wirkstoffen Sitagliptin und Metformin dargestellt. Beide Module beziehen sich auf die gleiche Zielpopulation (Sektion 3.2), unterscheiden sich aber hinsichtlich der zu berücksichtigenden Kosten und Versorgungsanteile.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-7). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ²
Sitagliptin	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	365
Metformin	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	365
Glimepirid	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	365
Glibenclamid	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	365
Quellen:		
¹ Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia [®] , Xelvia [®]) 4.1 Anwendungsgebiete; ² Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia [®] , Xelvia [®]), Glimepirid (Glimepirid AbZ [®]), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ [®]), Metformin (Metformin AbZ); Stand November 2012. 4.2 Dosierung		

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ¹

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	DDD
Sitagliptin	365 DDD	100 mg
Metformin	365 DDD	2 g
Glimepirid	365 DDD	2 mg
Glibenclamid	365 DDD	10 mg
Quelle: Fricke U, Günther J, Zawinell, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC Index mit DDD Angaben. WIDO GKV Arzneimittelindex (April 2012). ATC-Codes: Sitagliptin A10BH01; Glimepirid A10BB12; Glibenclamid A10BB01; Kombinationsinsulin A10AD, Metformin A10BB12.		
¹ Einzeldarstellung der berücksichtigten Wirkstoffe DDD: daily defined dose;		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die in Tabelle 3-9 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten in einheitlicher Weise für die vier zu berücksichtigenden Wirkstoffe Sitagliptin, Metformin, Glimepirid und Glibenclamid und somit auch für die beiden in Modul 3B zu diskutierenden Kombinationstherapien aus Metformin + Sitagliptin und Metformin + Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid).

Die Angaben zu den Tagesdosen (DDD) für Sitagliptin, Metformin, Glimepirid und Glibenclamid wurden dem WIDO GKV Arzneimittelindex, Stand April 2012, der amtlichen deutschen Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation entnommen (Fricke et al., 2012). Diese betragen für Sitagliptin (ATC-Code: A10BH01) 100mg, für Metformin (ATC-Code: A10BB12) 2 g, für Glimepirid (ATC-Code: A10BB12) 2 mg und für Glibenclamid (ATC-Code: A10BB01) 10mg.

Für die Berechnung der Dosierung und der Therapiekosten wird davon ausgegangen, dass alle zu berücksichtigenden Einzelwirkstoffe entsprechend den Vorgaben in der jeweiligen Fachinformation verordnet werden. Metformin hat eine Zulassung für eine Behandlung von Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate ≥ 60 ml/min. Daraus folgt, dass bei allen Patienten Sitagliptin mit einer Tagesdosis von 100 mg verordnet wird. Es ergeben sich ebenfalls keine Einschränkungen oder Dosisanpassungen für Glimepirid und Glibenclamid.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ¹

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Sitagliptin	<u>Sitagliptin 100mg</u> 28 Tabletten: Taxe-VK = 61,42 € 98 Tabletten: Taxe-VK= 187,97 €	52,96 € ¹ (2,05 € ² ; 6,41 € ³) 163,5 € ¹ (2,05 € ² ; 22,42 € ³)
Metformin	<u>Metformin 1000mg</u> 30 Tabletten; FB = 11,66 € 120 Tabletten: FB = 15,52 € 180 Tablette; FB = 18,59 €	9,54 € ¹ (2,05 € ² ; 0,07 € ⁴) 13,1 € ¹ (2,05 € ² ; 0,37 € ⁴) 15,92 € ¹ (2,05 € ² ; 0,62 € ⁴)
Glimepirid	<u>Glimepirid 1mg</u> 30 Tabletten: FB = 11,46 € 120 Tabletten: FB = 14,32 € 180 Tabletten: FB = 16,68 €	9,36 € ¹ (2,05 € ² ; 0,05 € ⁴) 11,99 € ¹ (2,05 € ² ; 0,28 € ⁴) 14,17 € ¹ (2,05 € ² ; 0,47 € ⁴)
Glimepirid	<u>Glimepirid 6mg</u> 30 Tabletten: FB = 18,85 € 120 Tabletten: FB = 54,74 € 180 Tabletten: FB = 82,34 €	16,16 € ¹ (2,05 € ² ; 0,64 € ⁴) 49,21 € ¹ (2,05 € ² ; 3,48 € ⁴) 74,69 € ¹ (2,05 € ² ; 5,60 € ⁴)
Glibenclamid	<u>Glibenclamid 3,5mg</u> 30 Tabletten: FB = 11,79 € 120 Tabletten: FB = 13,67 € 180 Tabletten: FB = 14,74 €	9,66 € ¹ (2,05 € ² ; 0,08 € ⁴) 11,39 € ¹ (2,05 € ² ; 0,23 € ⁴) 12,37 € ¹ (2,05 € ² ; 0,32 € ⁴)
Quelle: Lauer-Taxe (Stand Februar 2013); eigene Berechnungen; § 130 und § 130a SGB V ¹ Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte. ² Rabatt nach § 130 SGB V. ³ Rabatt nach § 130a, Abs 1a SGB V. ⁴ Rabatt nach § 130a, Abs 3b SGB V. Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis; Taxe-HAP: Herstellerabgabepreis; FB: Festbetrag; GKV: gesetzliche Krankenversicherung Taxe-HAP (Herstellerabgabepreis): Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) 28 Tabletten (100mg): €40,04, Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) 98 Tabletten (100mg): €140,14.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Herstellerabgabepreis (Taxe-HAP) und der Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK) war für Januvia[®] und Xelevia[®] zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung identisch. Bei der nachfolgenden Diskussion der Kosten und den erwarteten Versorgungsanteilen im Abschnitt 3.3.6 wird davon ausgegangen, dass die Preise für beide Handelsnamen auch in Zukunft

gleich bleiben werden. Für die Berechnung der Kosten für Metformin, Glibenclamid und Glimepirid wurde der gültige Festbetrag angesetzt.

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

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

Auf Sitagliptin fand ein Abschlag von 16% vom Herstellerabgabepreis Anwendung (§ 130a Abs. 1a SGB V). Nach § 130a Abs. 3b findet auf patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel ein Abschlag von 10% des Hersteller-Abgabepreises (Taxe-HAP) Anwendung. Dieser Abschlag wurde zur Berechnung der Kosten für Metformin, Glimepirid und Glibenclamid in Tabelle 3-9 berücksichtigt. Alle Angaben zu den Kosten der patentfreien Arzneimittel Metformin, Glimepirid und Glibenclamid in Tabelle 3-10 erfolgten unter Berücksichtigung des derzeit gültigen Festbetrags für den jeweiligen Wirkstoff, Wirkstärke und Packungsgröße.

Kosten für Glipizid wurden in Tabelle 3-10 und für die weiteren Berechnungen nicht bestimmt, da der Wirkstoff nicht verfügbar ist. Allerdings wird die Annahme getroffen, dass die Kosten für Glipizid bei Verfügbarkeit vergleichbar denen von Glimepirid und Glibenclamid wären, da für alle Sulfonylharnstoffe ein Festbetrag gilt.

Für die nachfolgende Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für Sitagliptin, Metformin, Glimepirid und Glibenclamid wurde für alle betrachteten Patientengruppen jeweils das kostengünstigste Dosierungsschema berücksichtigt, das sich aus dem erlaubten Behandlungsmodus in der Fachinformation ergibt. Weiterhin wurde für alle vier Wirkstoff ausschließlich die größte Packung (N3) bei der Berechnung des Tages- und Jahrestherapiekosten 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 3-11 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ¹

Bezeichnung der zusätzlichen GKV Leistung	Sitagliptin ²	Metformin	Glimepirid	Glibenclamid
Überwachung Patient	nicht definiert	Die Routine Laboruntersuchungen zur Überwachung des Diabetes mellitus sollten regelmäßig durchgeführt werden	Diese kombinierte Therapie (Glimpirid + Metformin) muss unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung begonnen werden	Stoffwechselkontrollen sollen in den empfohlenen regelmäßigen Abständen durchgeführt werden
Kontrolle Blutzucker Harnzucker	nicht definiert	nicht definiert	Die Behandlung mit Glimepirid erfordert eine regelmäßige Kontrolle der Blut- und Harnzuckerwerte	... Insbesondere sind Blut- und Harnzucker regelmäßig zu kontrollieren
Kontrolle HbA1c Fruktosamin	nicht definiert	Die Routine Laboruntersuchungen zur Überwachung des Diabetes mellitus sollten regelmäßig durchgeführt werden	... zusätzlich wird die Bestimmung des Anteils von glykosyliertem Hämoglobin empfohlen	... zusätzlich werden Kontrollen von HbA1c und/oder Fruktosamin empfohlen
Kontrolle Leberfunktion	nicht definiert	nicht definiert	Während der Behandlung mit Glimepirid ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion erforderlich	nicht definiert
Kontrolle Nierenfunktion	Da die Dosierung der jeweiligen Nierenfunktion anzupassen ist, wird empfohlen diese vor der Einstellung auf Januvia und in regelmäßigen Abständen danach zu untersuchen	Bedingt durch die bei älteren Patienten häufig eingeschränkte Nierenfunktion sollte sich die Dosierung von Metforminhydrochlorid nach der Nierenfunktion richten. Aus diesem Grund ist eine regelmäßige Messung der Nierenfunktion notwendig	nicht definiert	nicht definiert
Kontrolle Blutbild	nicht definiert	nicht definiert	Während der Behandlung mit Glimepirid ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds (insbesondere der Leukocyten und Thrombocytenzahl erforderlich)	nicht definiert
Kontrolle Blutfettwerte	nicht definiert	nicht definiert	nicht definiert	... zusätzlich werden Kontrollen von weiteren Parametern (z.B. Blutfettwerten) empfohlen
Quellen: Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia [®] , Xelvia [®]), Glimepirid (Glimepirid AbZ [®]), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ [®]), Metformin (Metformin AbZ [®]); Stand September 2012: Abschnitte 4.2; Dosierung, Art und Dauer der Anwendung; und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. ¹ Einzeldarstellung der berücksichtigten Wirkstoffe. ² es bestehen keine Unterschiede zwischen Sitagliptin 100mg QD, 50mg QD und 25mg QD				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Auf der Basis der Fachinformation für Sitagliptin, Metformin, Glimepirid und Glibenclamid sind verschiedene zusätzliche Leistungen begleitend zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus durchzuführen (Tabelle 3-11). Während die Fachinformation für Sitagliptin lediglich

regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion vorsieht, sind für Metformin, Glimepirid und Glibenclamid eine Reihe zusätzlicher Kontrollen erforderlich. Hierzu gehören für Glimepirid und Glibenclamid die Notwendigkeit für begleitende Kontrollen des Blutzuckers und des Harnzuckers. Für Metformin, Glimepirid und Glibenclamid wird eine regelmäßige Untersuchung des HbA1c empfohlen. Weiterhin ist eine enge Überwachung der Patienten empfohlen bei einem Wechsel der Behandlung auf Glimepirid und zur regelmäßigen Stoffwechselkontrolle unter Behandlung mit Glibenclamid. Für Glimepirid sind zusätzliche Kontrollen der Blutbilds und der Leberwerte empfohlen, während für Glibenclamid Kontrollen der Blutfettwerte empfohlen sind.

Die Fachinformation zu Sitagliptin, Metformin, Glimepirid und Glibenclamid enthalten keine präzisen Angaben zu einer erforderlichen oder empfohlenen Anzahl der Kontrollen pro Jahr. Es wird daher angenommen, dass jede der erforderlichen und empfohlenen Kontrollen 1 x pro Quartal erfolgt, mit Ausnahme von Messungen des Blutzuckers. Diese werden entsprechend den Empfehlungen der kassenärztlichen Vereinigungen und Vorgaben aus der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) für die Verordnung von Blutzuckerteststreifen bei der Berechnung der Zusatzkosten berücksichtigt. Darüber hinaus müssen auch die Kosten für ein entsprechendes Blutzuckermessgerät und für sterile Lanzetten in die Kostenberechnung einfließen, da diese für eine Blutzuckerselbstmessung zwingend erforderlich sind.

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

Weiterhin wird im Rahmen der Nutzenbewertung davon ausgegangen, dass in Verbindung mit der Verordnung von Metformin, Glimepirid und Glibenclamid jedes Quartal eine Laboruntersuchung auf AP, GOT, GPT, γ -GT und Kreatinin erforderlich ist, sowie ein vollständiger Blutstatus erhoben wird.

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

Für die Berechnung der Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen wird die Annahme getroffen, dass jede der empfohlenen oder erforderlichen Zusatzleistungen für jede Komponente der betrachteten Kombinationstherapien Sitagliptin, Metformin, Glimepirid und Glibenclamid angewandt wird. Zusatzleistungen, die für beide Einzelsubstanzen einer Mehrfachtherapie anfallen, werden nur einmal je Untersuchung berücksichtigt.

Die Gesamtheit der zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen ist für die in Modul 3B betrachteten Zweifach-Kombinationstherapien in Tabelle 3-13 dargestellt.

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in einer Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vom 17. März 2011 Verordnungseinschränkungen für Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beschlossen, die nicht mit Insulin behandelt werden. Für Patienten mit instabiler Stoffwechsellage, die eine orale anti-hyperglykämische Behandlung erhalten, bleibt die Verordnungsfähigkeit von Harn- und Blutzuckerteststreifen auch weiterhin bestehen. Die AM-RL führt weiter aus, dass eine instabile Stoffwechsellage gegeben sein kann bei interkurrenten Erkrankungen, Ersteinstellung auf oder Therapieumstellung bei oralen Antidiabetika mit hohem Hypoglykämierisiko (grundsätzlich je Behandlungssituation bis zu 50 Teststreifen).

Wie in Abschnitt 3.2.2 ausgeführt ist, ist auf der Basis der publizierten klinischen Literatur, Empfehlungen in nationalen und internationalen Behandlungsleitlinien und der Fachinformationen von einem hohen Hypoglykämierisiko für die Wirkstoffe, Glimperid und Glibenclamid auszugehen. Das Risiko eines hypoglykämischen Ereignisses ist demnach ganz allgemein für alle Sulfonylharnstoffe zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus zu beachten. In Modul 3B wird daher davon ausgegangen, dass das Kriterium "instabile Stoffwechsellage" auf die zVT Metformin + Sulfonylharnstoff anzuwenden ist, nicht jedoch auf die zu bewertende Therapie Metformin + Sitagliptin anwendbar ist. Verordnungen von Harn- und Blutzuckerteststreifen zu Lasten der GKV sind daher auch weiterhin im Rahmen von individuellen Therapieentscheidungen gerechtfertigt und erstattungsfähig.

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

Für eine quantitative Abschätzung der möglichen Kosten durch den Gebrauch von Blut- und Harnzuckerteststreifen in der Nutzenbewertung wurde daher zunächst auf frühere KV-spezifische Empfehlungen zur Verordnung von Blutzuckerteststreifen zurückgegriffen. Bereits vor der AM-RL von 2011 hatten alle 17 Kassenärztlichen Vereinigungen Empfehlungen für eine wirtschaftliche Verordnungsmenge mit Blutzuckerteststreifen mit Erläuterungen herausgegeben (Beta Institut 2010). Diese Empfehlungen bezogen sich u.a. auf die in Modul 3B berücksichtigte Therapiesituation mit oralen Antidiabetika ohne dies näher zu spezifizieren. Während in 2010 sieben KVen explizite Verordnungsempfehlungen für den Einsatz von Blutzuckerteststreifen bei Therapie mit OAD aussprachen, überließen 10 KVen die Entscheidung dem Arzt, Blutzuckerteststreifen zu verordnen soweit notwendig und sinnvoll, und unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebots.

Um die aktuellen Empfehlungen von KVen zur Verordnung von Blutzuckerteststreifen im Dossier zu berücksichtigen, hat MSD im August/September 2012 eine entsprechende Aktualisierung dieser KV-Empfehlungen durchgeführt. Ziel der Aktualisierung war es, aktuelle Angaben zur empfohlenen Verordnung und Erstattung von Blutzuckerteststreifen auf KV-Ebene zu erhalten. Die Ergebnisse sind für alle 17 KVen in Tabelle 3-12 aufgeführt, soweit dies von Bedeutung für eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin + Sitagliptin und Metformin + Sulfonylharnstoff ist.

In Zusammenhang mit einer oralen anti-hyperglykämischen Therapie bewerten alle KVen die Verordnung von maximal 50 Blutzuckerteststreifen je Behandlungsereignis/Quartal als empfohlen (Tabelle 3-12). Gleichzeitig bekräftigten die KVen in ihren Empfehlungen die Gültigkeit der AM-RL von 2011 ohne weitere erläuternde Kommentare.

Tabelle 3-12: Verordnung von Blutzuckermessstreifen zu Lasten der GKV: Wirtschaftliche Verordnungsmenge in den einzelnen KV Bezirken

KV Bezirk	Orale Antidiabetika (OAD)
KV Baden-Württemberg	50 ¹
KV Bayern	50 ²
KV Berlin	50 ²
KV Brandenburg	50 ²
KV Bremen	50
KV Hamburg	50
KV Hessen	50 ²
KV Mecklenburg-Vorpommern	50
KV Niedersachsen	50 ²
KV Nordrhein	50 ²
KV Rheinland-Pfalz	50
KV Saarland ¹	50
KV Sachsen	50 ^{1,3}
KV Sachsen-Anhalt	50 ^{1,3}
KV Schleswig-Holstein	50 ¹
KV Thüringen	50 ^{1,3}
KV Westfalen-Lippe	50 ²
Quellen: MSD Anfrage bei kassenärztlichen Vereinigungen zur empfohlenen Verordnung von Blutzuckerteststreifen (2012). Einzelquellennachweis: KV Baden-Württemberg: Ordnungsforum Schwerpunkt Diabetes (2005); KV Bayern: Orientierungsrahmen Blutzuckermessung. KVB Infos 1-2/ (2012); KV Berlin: Wann kann ich wie viele Blutzuckerteststreifen verordnen? KV Blatt (2/2012); KV Nordrhein: Arznei und Heilmittelvereinbarung (2012); KV Bremen: Regelung zur wirtschaftlichen Verordnung der Blutzuckerteststreifen und der dazugehörigen Blutzuckermessgeräte gemäß §7 Abs 6 der Vereinbarung; KV Hamburg: Erster Nachtrag zur Prüfvereinbarung über das Verfahren zur Prüfung der Wirtschaftlichkeit; KV Rheinland-Pfalz: Verordnung von Blutzuckerteststreifen (Oktober 2011); KV Saarland: Verordnungsfähigkeit von Blutzuckerteststreifen (April 2011); KV Schleswig Holstein: Blutglukose Teststreifen. Nordlicht aktuell (Sept 2005); KV Westfalen-Lippe: Verordnung von Ham- und Blutzuckerteststreifen (September 2011). ¹ Pro Quartal; ² pro Behandlungssituation; ³ Auskunft auf Anfrage MSD	

Unter der Berücksichtigung der Angaben der KVen von 2012 zur empfohlenen Verordnung von Blutzuckerteststreifen bei Gaben von oralen Antidiabetika (OAD) ergibt sich einheitlicher Durchschnittswert für die Verordnung und Erstattung von Blutzuckerteststreifen von 50 Blutzuckerteststreifen je Behandlungsereignis/Quartal. Diese Anzahl ist auch gleichzeitig als maximale Anzahl je Quartal die durch die AM-RL festgelegt wurde, ohne dass eine Unterscheidung zwischen verschiedenen oralen Behandlungsoptionen, Mono- oder Kombinationstherapien getroffen wurde.

Für die Verordnung von Blutzuckerteststreifen in Verbindung mit OADs gelten für alle KVen Einschränkungen. Grundsätzlich sind Blut- und Harnzuckerteststreifen in Verbindung mit OAD nicht zu Lasten der GKV abrechenbar, mit Ausnahme von besonderen medizinischen Erfordernissen. In Modul 3B wird davon ausgegangen, dass diese Erfordernisse durch das erhöhte Hypoglykämierisiko bei Verordnung von Sulfonylharnstoffen gegeben sind. In Modul 3B werden daher die erlaubten 50 Blutzuckerteststreifen in gleicher Weise auf die beiden zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Glimperid und Glibenclamid angewandt.

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

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

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (in Verbindung mit den zu berücksichtigenden Wirkstoffkombinationen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ²	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Sitagliptin plus Metformin	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Messung des HbA1c	1 pro Quartal	4
		Versandpauschale	1 pro Quartal	4
		Labor Nierenfunktion (Kreatinin)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Labor (AP, GOT, GPT, γ -GT)	1 pro Arztbesuch	4
Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid)	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Messung des HbA1c	1 pro Quartal	4
		Versandpauschale	1 pro Quartal	4
		Labor Nierenfunktion (Kreatinin)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Labor (AP, GOT, GPT, γ -GT)	1 pro Arztbesuch	4
		Blutstatus	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Blutzuckerteststreifen	50 pro Quartal	200
		Lanzetten	50 pro Quartal	200
		Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung 5 Jahre)	0,2
Quellen: ¹ Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia [®] , Xelevia [®]) 4.1 Anwendungsgebiete ² Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia [®] , Xelevia [®]), Glimepirid (Glimepirid AbZ [®]), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ [®]), Metformin (Metformin AbZ); Stand November 2012. 4.2 Dosierung MSD eigene Recherchen und Berechnungen				

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

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

Tabelle 3-14 listet die Kosten pro Einheit für jede der berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auf (Tabelle 3-13). Die Bestimmung der Kosten für die genannten Laboruntersuchungen erfolgte auf der Basis des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM). Die Kosten für Blutzuckermessgerät, Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Insulinpens und Pen-Nadeln wurden als Durchschnitt aller relevanten und in der

Lauer Taxe gelisteten Produkte mit AVP-Angabe berechnet. Um eine mögliche Verzerrung des Durchschnittspreises zu vermeiden, wurden extreme Ausreißer (hochpreisige Produkte) ausgeschlossen. Die detaillierte Dokumentation zum genauen methodischen Vorgehen ist in Modul 5 zu finden (Ordner Zusatzkosten unter Volltexte für Abschnitt3.3).

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-5 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-6 (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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ²	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Tausend Euro
Sitagliptin 100mg plus Metformin 1000-3000mg	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	HbA1c, Laboruntersuchungen, Versand	31,40 €	21.599,97 €
Sulfonylharnstoff (Glimepirid) 1-6 mg plus Metformin 1000-3000mg	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	HbA1c, Laboruntersuchungen, Versand, Blutzuckermessung	195,37 €	134.397,29 €
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) 3,5-10,5 mg plus Metformin 1000-3000mg	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	HbA1c, Laboruntersuchungen, Versand, Blutzuckermessung	195,37 €	134.397,29 €
Quellen: ¹ Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) 4.1 Anwendungsgebiete ² Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) Stand: Februar 2013, Glimepirid (Glimepirid AbZ®), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ®), Metformin (Metformin AbZ); Stand November 2012. 4.2 Dosierung MSD eigene Recherchen und Berechnungen				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-5, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-6) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro ^a
Sitagliptin 100mg plus Metformin 1000-3000mg	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Sitagliptin: 608,95 € Metformin: 32,29 € - 96,86 € Zusatzkosten: 31,40 € Summe: 672,63 € - 737,21 €	Sitagliptin: 418.891,54 € Metformin: 22.211,03 € - 66.633,09 € Zusatzkosten: 21.599,97 € Summe: 462.702,53 € - 507.124,59 €
Sulfonylharnstoff (Glimepirid) 1-6 mg plus Metformin 1000-3000mg	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Glimepirid: 28,72 € - 151,45 € Metformin: 32,29 € - 96,86 € Zusatzkosten: 195,37 € Summe: 256,39 € - 443,69 €	Glimepirid: 19.758,79 € - 104.182,46 € Metformin: 22.211,03 € - 66.633,09 € Zusatzkosten: 134.397,29 € Summe: 176.367,10 € - 305.212,83 €
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) 3,5-10,5 mg plus Metformin 1000-3000mg	Patienten, bei denen Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken	Glibenclamid: 25,08 € - 75,24 € Metformin: 32,29 € - 96,86 € Zusatzkosten: 195,37 € Summe: 252,74 € - 367,48 €	Glibenclamid: 17.253,55 € - 51.760,64 € Metformin: 22.211,03 € - 66.633,09 € Zusatzkosten: 134.397,29 € Summe: 173.861,86 € - 252.791,01 €
Quellen:			
¹ Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) 4.1 Anwendungsgebiete, Stand Februar 2013; MSD eigene Berechnungen. Zielpopulation: 687.897			
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.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Für die in Modul 3B gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff diskutierte freie Kombinationstherapie mit Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®]) + Metformin ergibt sich für den Zeitraum 2014 bis 2016 ein erwarteter Anstieg des Januvia[®]-Versorgungsanteils von ca. 28 Tsd. auf ca. 29. Tsd (Tabelle 3-17). Für den gleichen Behandlungsmodus ergibt sich für Xelevia ein erwarteter Anstieg des Versorgungsanteils von ca. 23. Tsd. in 2014 auf 25 Tsd. in 2016 (Tabelle 3-17).

Tabelle 3-17: Erwartete Entwicklung des Versorgungsanteils für eine Kombinationstherapie mit Metformin + Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®]) für den Zeitraum 2014 bis 2016 (Angaben in Tausend Patienten)

Behandlungsmodus	2014	2015	2016
Januvia + Metformin ¹	28	29	29
Xelevia + Metformin ¹	23	24	25

Quelle: IMS Disease Analyzer (2012) und eigene Berechnungen MSD

¹ Definiert als Patienten, die eine Behandlung mit einer freien Kombination mit Sitagliptin + Metformin erhalten, mit Metformin + Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid) als zweckmäßige Vergleichstherapie

Grundlage des in Tabelle 3-17 gezeigten geringfügigen Anstiegs des Sitagliptin-Versorgungsanteils ist die Annahme, dass der erwartete demographische Wandel und die wachsende Anzahl älterer Patienten zu einer stärkeren Verordnung von Kombinationstherapien führen wird. Allerdings erwartet MSD, dass eine

Kombinationsbehandlung mit Sitagliptin + Metformin nur begrenzt von dieser Entwicklung profitieren wird, da die bestehende Kontraindikation von Metformin bei Patienten mit einer GFR <60 ml/min den Einsatz zur Behandlung älterer, zunehmend multimorbider Patienten begrenzen wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten für den Zeitraum 2014 – 2016 (Tabelle 3-18) berücksichtigt als Variablen lediglich die erwartete Veränderung der Prävalenz und Inzidenz und des Versorgungsanteils für Januvia® und Xelevia® wie von MSD und von Berlin Chemie angenommen. Nicht berücksichtigt wurden die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, möglichen Änderungen der Preise und der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte in den kommenden Jahren.

Tabelle 3-18: Erwartete Entwicklung der Jahrestherapiekosten für Sitagliptin (Januvia®), Xelevia®) als Bestandteil einer freien Kombinationstherapie mit Metformin für den Zeitraum 2014 bis 2016 (in Tausend Euro)

Behandlungsmodus	2014	2015	2016
Januvia + Metformin ¹	17.051	17.660	17.660
Xelevia + Metformin ¹	14.006	14.615	15.224
Grundlage: erwartete Entwicklung der Versorgungsanteile wie in Tabelle 3-17 gezeigt und konstanten jährlichen Kosten für Sitagliptin Monotherapie von € 608,95 (Tabelle 3-16). Keine Berücksichtigung der Kosten für erforderliche Zusatzleistungen und den Kosten für die Behandlung mit Metformin ¹ Definiert als Patienten, die eine Behandlung mit einer freien Kombination mit Sitagliptin + Metformin erhalten, mit Metformin + Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid) als zweckmäßige Vergleichstherapie			

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

Angaben zum Behandlungsmodus (Patientengruppe, Dosierung, Behandlungsdauer und Verordnungseinschränkungen und Gegenanzeigen) für die zu berücksichtigenden Medikamente Metformin, Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) und Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid) wurden den jeweiligen Fachinformationen in ihrer aktuellen Form entnommen.

Für die Bestimmung der DDD wurde die amtliche deutsche Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation berücksichtigt. Weiterhin wurden alle zusätzlich notwendigen GKV Leistungen unter Berücksichtigung der jeweils gültigen Fachinformation bestimmt.

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

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

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

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

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. 2012. Decision Resources. Metabolic Disorder Study. Typ 2 Diabetes [Online]. www.DecisionResourcesGateway.com: A DECISION RESOURCES. [Accessed 06.12.2012]
2. ABZ-PHARMA 2007. Fachinformation Glimepirid AbZ. www.fachinfo.de.
3. ABZ-PHARMA 2010. Fachinformation Glibenclamid AbZ. www.fachinfo.de.
4. ABZ-PHARMA 2010. Fachinformation Metformin AbZ. www.fachinfo.de.
5. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Xelevia. www.fachinfo.de.
6. BETA INSTITUT FÜR ANGEWANDTES GESUNDHEITSMANAGEMENT 2010. Verordnung von Blutzuckerteststreifen. <http://www.betanet.de/download/verordnung-blutzuckerteststreifen.pdf> beta Institut für angewandtes Gesundheitsmanagement.
7. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT 2011. Bekanntmachung [1084 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2. In: BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (ed.) BAnz Nr. 90 (S. 2144) vom 16.06.2011. www.bundesanzeiger.de: Bundesministerium für Gesundheit,.
8. BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT 2012. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Linagliptin. In: BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (ed.) BAnz AT 03.05.2012 B4. www.bundesanzeiger.de: Bundesministerium für Gesundheit,.
9. FRICKE, U., GÜNTHER, J., ZAWINELL, A. & ZEIDAN, R. 2012. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. In: GBR, W. I. D. A. W. I. A.-B. (ed.). <http://www.wido.de>: Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) im AOK-Bundesverband GbR.
10. IMS 2012. Therapie der Type-2-Diabetes Patienten (IMS Disease Analyzer) [MSD data on file].
11. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). 2012. Diabetes Atlas 5th Edition – Diabetes estimates [Online].

http://www.idf.org/sites/default/files/IDFAtlas5E_Detailed_Estimates_0.xls:
International Diabetes Federation (IDF). [Accessed 06.12.2012]

12. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG. 2012. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 4. Quartal 2012. Arztgruppen-EBM: Arzt für Innere Medizin. [Online]. <http://www.kbv.de/8170.html> [Accessed 06.12.2012].
13. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG BADEN-WÜRTTEMBERG. 2005. Verordnungsforum Schwerpunkt Diabetes [Online]. http://www.kvbw-admin.de/data/dateiverwaltung/Verordnungsforum_02.pdf: Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg. [Accessed 06.12.2012].
14. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG BAYERN. 2012. Orientierungsrahmen Blutzuckermessung [Online]. <http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Presse/Publikation/KVB-FORUM/FORUM-2012-01-02/INFOS/KVB-INFOS-1-2-2012-Verordnungen-Verordnung-aktuell-Orientierungsrahmen-Blutzuckermessung.pdf> Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. [Accessed 28.11.2012].
15. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG BERLIN. 2012. Wann kann ich wie viele Blutzuckerteststreifen verordnen? [Online]. http://www.kvberlin.de/40presse/50publikation/10bubu/2012/02/10arzneimittelverordnungen/seite_8.pdf Kassenärztliche Vereinigung (KV) Berlin. [Accessed 06.12.2012].
16. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG BRANDENBURG. 2012. Wirtschaftliche Verordnung von Blutzuckerteststreifen [Online]. <http://www.kvbb.de/fileadmin/kvbb/dam/Praxis/Verordnung/Blutzuckerteststreifen.pdf> Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg. [Accessed 06.12.2012].
17. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG BREMEN. 2012. Schnellübersicht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und des GKV-Spitzenverbandes zur Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach der Arzneimittel-Richtlinie, § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (AM-RL) gültig ab 01.04.2009 [Stand 2012] [Online]. <http://www.kvhb.de/sites/default/files/verordnungsfahigkeit-arznei.pdf>: Kassenärztliche Vereinigung Bremen. [Accessed 06.12.2012].
18. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG HAMBURG (KVH). 2012. 1. Nachtrag zur Prüfungsvereinbarung über das Verfahren zur Prüfung der Wirtschaftlichkeit durch die gemeinsame Prüfungsstelle- und den Beschwerdeausschuss [Online]. http://www.heilmittel-regress.de/fileadmin/Heilmittel_Regress_Daten/KV_Hamburg/Pruefungsvereinbarung_1.nachtrag_2011-12-21_Hamburg.pdf: Kassenärztliche Vereinigung Hamburg (KVH). [Accessed 06.12.2012].
19. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG HESSEN 2012. Verordnungsfähigkeit von Blutzuckerteststreifen zur Selbstmessung. Kassenärztliche Vereinigung Hessen.

20. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG MECKLENBURG-VORPOMMERN. 2012. RE: Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht].
21. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG NIEDERSACHSEN 2011. KVN-Rezept-Info Nr. 21 - Neufassung Rezept-Info-Nr. 8 – Einsatz von Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2. Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen.
22. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG NORDRHEIN. 2012. Arznei- und Heilmittelvereinbarung 2012 [Online]. http://www.kvno.de/downloads/verordnungen/extra_arznei-_heilmittelvereinbarung2012.pdf Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. [Accessed 06.12.2012].
23. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG RHEINLAND-PFALZ. 2010. Anlage 11 zum Vertrag zur Durchführung der strukturierten Behandlungsprogramme nach § 137f SGB V Diabetes mellitus Typ-2 auf der Grundlage des § 73a SGB V [Online]. <http://www.kv-rlp.de/info-center/info-center/dmp/diabetes-mellitus-typ-2.html?PHPSESSID=d8571d18586833b472a47f2eb6f480dc&cHash=ba88b0fd2a3103156cbf6527100ea591> Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz
24. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG SAARLAND. 2011. Anleitung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise im Rahmen der Arznei- und Verbandmittelvereinbarung der KVS - April 2011 - [Online]. http://www.kvno.de/10praxis/40verordnungen/10arzneimittel/30am_rigr11/anla_e2011/index.html 2011: Kassenärztliche Vereinigung Saarland. [Accessed 06.12.2012].
25. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG SACHSEN. 2012. RE: Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht].
26. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG SACHSEN-ANHALT. 2012. RE: Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen-Anhalt zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht].
27. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG SCHLESWIG-HOLSTEIN. 2005. BLUTGLUKOSE-TESTSTREIFEN [Online]. http://www.aok-beratungsapotheker.de/05_tippundtricks/documents/auszug_nordlicht_9_05.pdf Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein. [Accessed 06.12.2012].
28. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG THÜRINGEN. 2012. RE: Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Thüringen zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht].

29. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG WESTFALEN-LIPPE 2011. Verordnung von Harn- und Blutzuckerteststreifen – 2011. In: ARZNEIMITTELVEREINBARUNG, A. (ed.). Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe.
30. MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCHKE, A., GALLWITZ, B., HÄRING, H. U., JOOST, H. G., KELLERER, M., KLOOS, C., KUNT, T., NAUCK, M., SCHERNTHANER, G., SIEGEL, E. & THIENEL, F. 2009. Medikamentöse anti-hyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Diabetologie und Stoffwechsel, 4, 32-64
31. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Januvia. www.fachinfo.de.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation der Behandler

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

Notwendigkeit von Überwachungsmaßnahmen

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

Interaktionen mit Lebensmitteln

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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

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

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

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

Die gemeinsame Gabe mit Metformin oder Ciclosporin zeigte in klinischen Studien keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin. Sitagliptin hatte in klinischen Studien keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von

Metformin, Glibenclamid, Simvastatin, Rosiglitazon, Warfarin oder oralen Kontrazeptiva.

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend

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

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

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten sind in Tabelle 3-19 beschrieben

Tabelle 3-19: Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten

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

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

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

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

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

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