

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

*Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup>)*

MSD SHARP & DOHME GMBH

**Modul 3 C**

*Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit einem  
Sulfonylharnstoff*

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
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.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	11
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	12
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	16
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	17
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	17
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	17
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	19
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	21
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	23
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	34
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	35
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	37
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	39
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	43
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	43
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	45
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	45
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	47
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	48
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	48

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Prävalenz Typ 2 Diabetes mellitus - Anzahl Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und medikamentöser Behandlung .....	13
Tabelle 3-2: Zielpopulation für eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Sulfonylharnstoff - Anzahl der Patienten und Anteil an allen Typ 2 Diabetes mellitus Patienten mit einer Insulinbehandlung .....	14
Tabelle 3-3: Zielpopulation für eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Sulfonylharnstoff – Gesamtzahl der Patienten und zu berücksichtigende Behandlungsstrategien .....	15
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	15
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	16
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	18
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	19
Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	20
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>1</sup> .....	25
Tabelle 3-11: Übersicht über alle aktuell gültigen Fach- und Gebrauchsinformationen aller derzeit verfügbaren Humaninsuline. ....	26
Tabelle 3-12: Verordnung von Blutzuckermessstreifen zu Lasten der GKV: Empfohlene Verordnungsmenge in den einzelnen KV Bezirken .....	29
Tabelle 3-13: Verordnung von Blutzuckermessstreifen zu Lasten der GKV: Mittelwert, oberer und unterer Wert der empfohlenen Verordnungen von Blutzuckermessstreifen je Quartal .....	30
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (in Verbindung mit den zu berücksichtigenden Wirkstoffkombinationen) .....	31
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	32
Tabelle 3-16: 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) .....	34
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	35

Tabelle 3-18: Erwartete Entwicklung des Versorgungsanteils für Sitagliptin (Januvia <sup>®</sup> , Xelevia <sup>®</sup> ) als Bestandteil einer Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff für den Zeitraum 2014 bis 2016 (Angaben in Tsd. Patienten) .....	36
Tabelle 3-19: Erwartete Entwicklung der Jahrestherapiekosten für Sitagliptin (Januvia <sup>®</sup> ) als Bestandteil einer Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff für den Zeitraum 2014 bis 2016 (in Tausend Euro) .....	37
Tabelle 3-20: Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten.....	46

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AM-PreisV	Arzneimittel-Preisverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AP	Alkalische Phosphatase
ATC	Anatomical Therapeutic Classification
AUC	Area under the curve
BOT	Basal unterstützte Therapie
CrCl	Kreatinin-Clearance
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
E.P.	Einheit parenteral
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End Stage Renal Disease
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GOT	Glutamat Oxalacetat Transaminase
GPT	Glutamat Pyruvat Transaminase
$\gamma$ -GT	<i>gamma</i> Glytamyl Transpeptidase
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
IDF	International Diabetes Federation
I.E.	Internationale Einheit
IU	International Unit

KV	Kassenärztliche Vereinigung
MSD	MSD Sharp & Dohme
OAD	Orales Antidiabetikum
PKV	Private Krankenversicherung
PPAR $\gamma$	Peroxisome proliferator-activated receptor <i>gamma</i>
PZN	Pharmazentralnummer
QD	Einmal täglich
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of product characteristics
SU	Sulfonylharnstoff
Taxe-HAP	Herstellerabgabepreis
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
T2DM	Diabetes mellitus vom Typ 2
TÜV	Technischer Überwachungsverein
WIDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid), ggf. Therapie nur mit Humaninsulin.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patienten bestimmt, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist (Fachinformationen Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup>).



### 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 zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 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 als Ergebnis dieser Beratung folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Sulfonylharnstoff, mitgeteilt: Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid), ggf. nur mit Humaninsulin.

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

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.

### 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. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Xelevia. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
2. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012 (22. Oktober 2012).
3. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Januvia. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

## 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 + Sulfonylharnstoff**

Den Empfehlungen im Algorithmus zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus folgend (Matthaei et al. 2009) wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe bereits mit Sulfonylharnstoff behandelt wurde, ohne jedoch eine ausreichende Kontrolle des Blutzuckers zu erreichen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass in dieser Patientengruppe eine

Behandlung mit Metformin aufgrund von Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten nicht angezeigt ist.

Im Prävalenzansatz besteht die Zielpopulation aus Patienten, die eine Zweifach-Kombinationstherapie erhalten, mit Sulfonylharnstoff als einer der beiden Komponenten. Aufgrund der unzureichenden Wirkung einer Sulfonylharnstoff-Monotherapie wurde diesen Patienten entweder zusätzlich ein weiteres orales Antidiabetikum verabreicht oder die Patienten wurden auf eine basal unterstützte orale Therapie (BOT) mit Sulfonylharnstoff und Humaninsulin umgestellt.

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

- Basal unterstützte orale Therapie mit Sulfonylharnstoff als OAD und Humaninsulin (basal)
- Orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff und einem weiteren OAD (aber nicht Metformin)

Um der Beratung des G-BA bezüglich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Modulen 3C, 3D und 3E zu folgen und Doppelzählungen zu vermeiden, wurden in Modul 3C als BOT-Zweifach-Kombinationstherapien nur Patienten berücksichtigt, die eine Kombination aus Humaninsulin und Sulfonylharnstoff erhielten. Die ebenfalls verordnete BOT mit Humaninsulin und Metformin wurde bei der Bestimmung der Patientenzahl in Modul 3D berücksichtigt. Alle sonstigen möglichen BOTs wurden in Modul 3E berücksichtigt.

Weiterhin wurde bei der Bestimmung der Zielpopulation in Modul 3C davon ausgegangen, dass alle Patienten in Übereinstimmung mit den jeweiligen Fachinformationen behandelt werden. Anpassungen bezüglich der Nierenfunktion der Patienten oder wegen sonstigen Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten waren daher 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.

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

Die Zielpopulation in Modul 3C ist charakterisiert durch Patienten mit einem fortgeschrittenen Typ 2 Diabetes mellitus, die mit Sulfonylharnstoff nicht ausreichend behandelt werden können. Therapeutisch ergeben sich für die erforderliche Intensivierung der Therapie verschiedene Möglichkeiten: ein Wechsel des Therapieregimes auf eine basal unterstützte orale Therapie oder der Wechsel auf eine orale Zweifach-Kombinationstherapie. Gemäß Fachinformation kann Sitagliptin mit Sulfonylharnstoffen kombiniert werden und ermöglicht dem behandelnden Arzt eine leitliniengerechte Therapie ohne eine frühzeitige Umstellung auf Insulin. Letztere ist bekanntermaßen mit subkutanen Injektionen und der Erfordernis einer regelmäßigen Kontrolle der Blut- und Harnzuckerwerte verbunden, die von den Patienten als belastend empfunden werden können.

**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, Modul 3A, ausführlich behandelt. Für grundlegende und modulübergreifende Aussagen zur Epidemiologie des T2DM wird auf diese ausführliche Darstellung verwiesen.

Auf der Basis des IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer und der 5. Auflage des IDF Diabetes Atlas wurde für das Jahr 2011 die Prävalenz des T2DM in der Altersgruppe  $\geq 20$  Jahre mit 8,4% bestimmt. Dies entspricht ca. 5,60 Millionen Patienten in einer Population von 66,5 Millionen.

*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 wird auf diese ausführliche Darstellung verwiesen.

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 + Sulfonylharnstoff**

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 allen weiteren verfügbaren anti-hyperglykämischen Therapien kombinieren zu können, ergeben sich unter weiterer Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung, Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten unterschiedliche Therapieoptionen in Kombination mit Sitagliptin und unterschiedliche zweckmäßige Vergleichstherapien. Für die Bestimmung des Zusatznutzens ist jede dieser Optionen separat zu betrachten.

In Modul 3C wird die Zielpopulation für eine orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Sulfonylharnstoff bestimmt.

Von den 5.239.029 GKV-versicherten Patienten mit einer gesicherten Diagnose erhielten 3.992.681 Patienten eine medikamentöse Therapie (Tabelle 3-1). 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 behandelt (100%). Sie werden als einheitliche Bezugsgröße in allen weiteren Aussagen zu Patientenzahlen, Kosten und Versorgungsanteilen in den Modulen 3A bis 3E berücksichtigt.

Tabelle 3-1: Prävalenz Typ 2 Diabetes mellitus - Anzahl Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und medikamentöser Behandlung

<b>Prävalenz und Anzahl Patienten für Typ 2 Diabetes mellitus</b>	<b>Patienten</b>	<b>Anteil</b>
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 <sup>®</sup> Disease Analyzer (2012); MSD data on file GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; PKV: Private Krankenversicherung		

Die in Modul 3C betrachtete Zielpopulation für eine orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Sulfonylharnstoff rekrutiert sich aus zwei Patienten-Subgruppen (Tabelle 3-2):

- Patienten, die eine orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff und einem weiteren oralen Antidiabetikum (jedoch nicht Metformin) erhalten.
- Patienten, die eine BOT mit Sulfonylharnstoff und Humaninsulin (basal) erhalten.

Tabelle 3-2: Zielpopulation für eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Sulfonylharnstoff - Anzahl der Patienten und Anteil an allen Typ 2 Diabetes mellitus Patienten mit einer Insulinbehandlung

Therapie	Anzahl Patienten	Anteil
Patienten mit einer medikamentösen Therapie	3.992.681	100 %
Orale Therapie (OAD) des Typ 2 Diabetes mellitus	2.984.918	74,76 %
OAD Zweifachtherapie	722.920	18,11 %
OAD Zweifachtherapie (SU + orales Antidiabetikum; aber nicht Metformin)	29.977	0,75 %
Basal unterstützte orale Therapie (BOT) mit Insulin (basal) und einem OAD	322.834	8,10 %
Insulin Zweifachtherapie (SU + Insulin)	40.195	1,01 %
IMS® Disease Analyzer (2012), MSD data on file		
OAD: orale anti-hyperglykämische Therapie; SU: Sulfonylharnstoff; BOT: basal unterstützte Therapie		

Insgesamt erhielten 2.984.918 Patienten (74,76%) eine orale Therapie des T2DM. Hiervon erhielten 722.920 Patienten (18,11%) eine orale Zweifach-Kombinationstherapie. 29.977 Patienten (0,75%) erhielten eine orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff und einem weiteren OAD (aber nicht Metformin); einer von zwei in Modul 3C berücksichtigten Patientengruppen.

Weiterhin erhielten 322.834 Patienten eine BOT mit Humaninsulin (basal) und einem OAD. Hiervon wurden 40.195 Patienten mit Humaninsulin (basal) + Sulfonylharnstoff behandelt; der zweiten in Modul 3C berücksichtigten Patientengruppe.

Die in Modul 3C zu berücksichtigende Zielpopulation beträgt somit insgesamt 70.172 (29.977 + 40.195) oder 1,76% aller medikamentös behandelten Patienten (Tabelle 3-3).

Die Verteilung der Zielpopulation zwischen den beiden berücksichtigten Zweifachtherapien ist in Tabelle 3-3 gezeigt.

Tabelle 3-3: Zielpopulation für eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Sulfonylharnstoff – Gesamtzahl der Patienten und zu berücksichtigende Behandlungsstrategien

Patientengruppe	Anzahl	Anteil
Zielpopulation für Sitagliptin und Sulfonylharnstoff	70.172	1,76 %
OAD Zweifachtherapie (SU + orales Antidiabetikum; aber nicht Metformin)	29.977	0,75 %
Sulfonylharnstoff + DPP-4 Inhibitoren	20.013	0,50 %
Sulfonylharnstoff + Glitazone	1.738	0,04 %
Sulfonylharnstoff + GLP-1-Mimetika	848	0,02 %
Sulfonylharnstoff + Sonstige	7.378	0,18 %
Insulin Zweifachtherapie (Insulin + Sulfonylharnstoff)	40.195	1,01 %

Quelle: IMS<sup>®</sup> Disease Analyzer, MSD data on file  
 OAD: Orales Antidiabetikum; SU: Sulfonylharnstoff; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; GLP-1: Glucagon-like peptide 1

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Sitagliptin + Sulfonylharnstoff	70.172

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Zielpopulation für eine orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid) wurde mit 70.172 Patienten bestimmt. Details zur Festlegung und Herleitung der Zielpopulation sind in der Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3 enthalten.

### 3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 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 3-5: 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 <sup>1</sup>	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sitagliptin + Sulfonylharnstoff	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	kein Zusatznutzen	70.172
<sup>1</sup> Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xeluvia®), 4.1 Anwendungsgebiete			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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 + Sulfonylharnstoff ein Zusatznutzen bestimmt wurde, beträgt 70.172 oder 1,76% aller medikamentös behandelten Patienten. Für alle 70.172 Patienten wurde der Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid) + Humaninsulin (basal) bestimmt. Es wird kein Zusatznutzen in Anspruch genommen. Die begründenden Daten sind im Detail in Modul 4C 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 Datenquellen (IMS Disease Analyzer; IDF Atlas, 5. Auflage) wurde 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. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Xelevia. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
2. IMS 2012. Therapie der Type-2-Diabetes Patienten (IMS Disease Analyzer) [MSD data on file].
3. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). 2012. Diabetes Atlas 5th Edition – Diabetes estimates [Online].  
[http://www.idf.org/sites/default/files/IDFAtlas5E\\_Detailed\\_Estimates\\_0.xls](http://www.idf.org/sites/default/files/IDFAtlas5E_Detailed_Estimates_0.xls).: International Diabetes Federation (IDF),. [Accessed 06.12.2012].
4. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Januvia. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).

## 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 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 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>1</sup>	Behandlungsmodus <sup>2</sup>	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr <sup>2</sup>	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) <sup>2</sup>
Sitagliptin	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	Die Dosis von Januvia beträgt 100mg einmal täglich. Wenn Januvia mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kombiniert wird, kann eine niedrigere Dosis des Sulfonylharnstoffs oder Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken. <b>Sitagliptin: 1 x täglich; 100mg</b>	kontinuierlich	365
Glimepirid	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	Die Anfangsdosis beträgt 1mg pro Tag. Steigerung der Dosis schrittweise, in Intervallen von etwa 1-2 Wochen, auf ca. 2, 3 oder 4mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6mg Glimepirid pro Tag <b>Glimepirid: 1 x täglich; 1-6 mg</b>	kontinuierlich	365
Glibenclamid	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 7 mg Glibenclamid pro Tag <b>Glibenclamid: 1-2 x täglich; 3,5 mg</b>	kontinuierlich	365
Humaninsulin (basal)	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	Die Insulindosis muss vom Arzt individuell auf den Bedarf des Patienten eingestellt werden. Im Mittel liegt der Insulinbedarf bei 0,5 bis 1,0 I.E./kg KG pro Tag Insulinresistente Patienten mit einem Insulinbedarf > 100 I.E. sollten unter enge medizinische Überwachung gestellt werden. <b>Insulin (basal) 1 – 2 x täglich; 100 I.E./ml</b>	kontinuierlich	365
Quellen: <sup>1</sup> Fachinformation Januvia®, Xelevia®, 4.1 Anwendungsgebiete; <sup>2</sup> Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®); Glimepirid (Glimepirid AbZ®); Glibenclamid (Glibenclamid AbZ®) Humaninsulin, basal (Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml); Stand November 2012, 4.2 Dosierung. I.E.: Internationale Einheit				

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

Die in Modul 3C zu bewertende Therapie ist eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Sulfonylharnstoff. Die definierte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Humaninsulin (basal) + Sulfonylharnstoff. Unter Berücksichtigung der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sulfonylharnstoffen Glimepirid und Glibenclamid resultieren mit Sitagliptin, Glimepirid, Glibenclamid und Humaninsulin

insgesamt 4 Einzelwirkstoffe, die in Tabelle 3-6 hinsichtlich der geeigneten Patientengruppe, der Dosierung und möglichen Einschränkungen und Gegenanzeigen charakterisiert sind.

Für alle betrachteten Wirkstoffe gilt einheitlich und in Übereinstimmung mit der jeweiligen Fachinformation, dass die anti-hyperglykämische Therapie täglich, an 365 Tagen im Jahr verabreicht werden sollte.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-6). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe <sup>1</sup>	Behandlungstage pro Patient pro Jahr <sup>2</sup>
Sitagliptin	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	365
Glimeperid (generisch)	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	365
Glibenclamid (generisch)	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	365
Insulin (basal)	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	365
Quellen: <sup>1</sup> Fachinformation Januvia®, Xelvia®, 4.1 Anwendungsgebiete; <sup>2</sup> Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xelvia®); Glimeperid (Glimeperid AbZ®); Glibenclamid (Glibenclamid AbZ®) Humaninsulin, basal (Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml); 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 3-8 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 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	DDD
Sitagliptin	365 DDD	100 mg
Glimepirid	365 DDD	2 mg
Glibenclamid	365 DDD	10 mg
Insulin (basal)	365 DDD	40 E.P.

Quelle: Fricke U, Günther J, Zawinell, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC Index mit DDD Angaben. WIDO GKV Arzneimittelindex (April 2012).  
 ATC-Codes: Sitagliptin A10BH01; Glimepirid A10BB12; Glibenclamid A10BB01; Insulin (basal) A10AE  
 DDD: daily defined dose; E.P.: Einheit parenteral

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 3-8 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten in einheitlicher Weise für Sitagliptin, Glimepirid, Glibenclamid und Humaninsulin (basal) und somit auch für die in Modul 3C zu bewertende Therapie und die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Angaben zu den Tagesdosen (DDD) für Sitagliptin, Glimepirid, Glibenclamid und Humaninsulin (basal) 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) 100 mg, für Glimepirid (ATC-Code: A10BB12) 2 mg, für Glibenclamid (ATC Code: A10BB01) 10 mg und für Humaninsulin basal (ATC-Code: A10AE) 40 E.P (Tabelle 3-8).

Für Sitagliptin, Glimepirid, Glibenclamid und Humaninsulin (basal) sind unterschiedliche Wirkstärken verfügbar. Aus den Angaben in den Fachinformationen ergeben sich Dosisempfehlungen für die genannten Einzelwirkstoffe, die im Einzelfall von den ausgewiesenen DDDs abweichen. In Modul 3D wurde daher für die weitere Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für alle betrachteten Einzelwirkstoffe und den daraus resultierenden Kombinationstherapien die Dosisempfehlungen berücksichtigt, wie sie in den Fachinformationen ausgeführt sind (Tabelle 3-6). Nicht berücksichtigt bei der Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten wurden die in Tabelle 3-8 aufgeführten DDDs.

Diese Vorgehensweise erfolgt analog zur Methodik wie sie der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zu Linagliptin vom 29. März 2012 dargelegt hat (Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage XII: Linagliptin). Bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe Glimepirid, Glibenclamid und Humaninsulin hat der G-BA keine Kostenberechnung für die DDDs vorgelegt, sondern für die drei genannten Wirkstoffe eine Dosisspanne berücksichtigt, die den Vorgaben in der jeweiligen Fachinformation entspricht. Für Glimepirid betrug die Spanne für die berücksichtigte Tagesdosis 1 – 6 mg, für Glibenclamid 3,5 – 10,5 mg, und für Humaninsulin 0,5 – 1,0 I.E./kg und Tag (Bezug 70 kg KG). Für Sitagliptin ergibt sich aus der Fachinformation eine Tagesdosis von 100 mg, die der DDD entspricht.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Sitagliptin	<u>Sitagliptin 100mg</u>	
	28 Tabletten: Taxe-VK = 61,42 €	52,96 € <sup>1</sup> (2,05 € <sup>2</sup> ; 6,41 € <sup>3</sup> )
	98 Tabletten: Taxe-VK= 187,97 €	163,5 € <sup>1</sup> (2,05 € <sup>2</sup> ; 22,42 € <sup>3</sup> )
Glimepirid	<u>Glimepirid 1mg</u>	
	30 Tabletten: FB = 11,46 €	9,36 € <sup>1</sup> (2,05 € <sup>2</sup> ; 0,05 € <sup>4</sup> )
	120 Tabletten: FB = 14,32 €	11,99 € <sup>1</sup> (2,05 € <sup>2</sup> ; 0,28 € <sup>4</sup> )
	180 Tabletten: FB = 16,68 €	14,17 € <sup>1</sup> (2,05 € <sup>2</sup> ; 0,47 € <sup>4</sup> )
Glimepirid	<u>Glimepirid 6mg</u>	
	30 Tabletten: FB = 18,85 €	16,16 € <sup>1</sup> (2,05 € <sup>2</sup> ; 0,64 € <sup>4</sup> )
	120 Tabletten: FB = 54,74 €	589,53 € - 709,70 €
	180 Tabletten: FB = 82,34 €	74,69 € <sup>1</sup> (2,05 € <sup>2</sup> ; 5,6 € <sup>4</sup> )
Glibenclamid	<u>Glibenclamid 3,5mg</u>	
	30 Tabletten: FB = 11,79 €	9,66 € <sup>1</sup> (2,05 € <sup>2</sup> ; 0,08 € <sup>4</sup> )
	120 Tabletten: FB = 13,67 €	11,39 € <sup>1</sup> (2,05 € <sup>2</sup> ; 0,23 € <sup>4</sup> )
	180 Tabletten: FB = 14,74 €	12,37 € <sup>1</sup> (2,05 € <sup>2</sup> ; 0,32 € <sup>4</sup> )
Humaninsulin (basal)	<u>Insulin (basal) 100 I.E./ml</u>	
	5 x 3ml: FB = 52,51 €	46,99 € <sup>1</sup> (2,05 € <sup>2</sup> ; 3,47 € <sup>4</sup> )
	10 x 3ml: FB = 89,45 €	80,91 € <sup>1</sup> (2,05 € <sup>2</sup> ; 6,49 € <sup>4</sup> )
Quellen: Lauer-Taxe (Stand Februar 2013); eigene Berechnungen; § 130 und § 130a SGB V		
<sup>1</sup> Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte. <sup>2</sup> Rabatt nach § 130 SGB V. <sup>3</sup> Rabatt nach § 130a, Abs 1a SGB V. <sup>4</sup> Rabatt nach § 130a, Abs 3b SGB V.		
Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis; FB: Festbetrag; GKV: gesetzliche Krankenversicherung		
Taxe-HAP (Herstellerabgabepreis): Sitagliptin (Januvia®) 28 Tabletten (100mg): €40,04; Sitagliptin (Januvia®) 98 Tabletten (100mg): €140,14;		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Berechnung der Kosten für Sitagliptin und allen weiteren zu berücksichtigenden Einzelwirkstoffen 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 Glimepirid, Glibenclamid und Humaninsulin (basal) erfolgte auf der Basis des gültigen Festbetrags (FB) unter Berücksichtigung der gesetzlichen Abschläge nach § 130 und § 130a SGB V. Die Berechnung der Abschläge nach § 130a SGB V für Produkte mit Festbetrag erfolgte auf der Basis des

gültigen Festbetrags unter Anwendung der gültigen Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV). Hierbei wurde der gültige Festbetrag als Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK) angenommen und der theoretische Herstellerabgabepreis errechnet unter Anwendung der erforderlichen Rabatte. Der errechnete theoretische Herstellerabgabepreis diene 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 100 mg findet 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 Glimepirid und Insulin (basal) in Tabelle 3-9 berücksichtigt. Alle Angaben zu den Kosten der patentfreien Arzneimittel Glimepirid, Glibenclamid und Humaninsulin in Tabelle 3-9 erfolgen unter Berücksichtigung des derzeit gültigen Festbetrags für den jeweiligen Wirkstoff und Packungsgröße.

Kosten für Glipizid wurden in Tabelle 3-9 und für die weitere Berechnung nicht bestimmt, da der Wirkstoff nicht verfügbar ist. Allerdings wird die Annahme getroffen, dass die Kosten für Glipizid bei Verfügbarkeit vergleichbar denen von Glimepirid und Glibenclamid wären, da für alle Sulfonylharnstoffe ein Festbetrag gilt.

Für die nachfolgende Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für Sitagliptin + Sulfonylharnstoff und die zweckmäßige Vergleichstherapie wird für alle betrachteten Patientengruppen jeweils das kostengünstigste Dosierungsschema berücksichtigt, das sich aus dem erlaubten Behandlungsmodus in der Fachinformation ergibt (Tabelle 3-6).

### 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 3-10 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 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) <sup>1</sup>

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

Tabelle 3-11: Übersicht über alle aktuell gültigen Fach- und Gebrauchsinformationen aller derzeit verfügbaren Humaninsuline.

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

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Auf der Basis der Fachinformationen für Sitagliptin, Glimperid, Glibenclamid und Humaninsulin (basal) sind verschiedene zusätzliche Leistungen begleitend zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus durchzuführen (Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11). Während die Fachinformation für Sitagliptin lediglich regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion vorsieht, sind für Glimperid, Glibenclamid und Humaninsulin eine Reihe weiterer zusätzlicher Kontrollen erforderlich (Tabelle 3-10). Hierzu gehören für Glimperid, Glibenclamid und Humaninsulin die Notwendigkeit für begleitende Kontrollen des Blutzuckers, Harnzuckers und des HbA1c. Weiterhin ist eine enge Überwachung der Patienten empfohlen bei einem Wechsel der Behandlung auf Glimperid und Einstellung von Patienten mit einem hohen Insulinbedarf. Für Glimperid ist zusätzlich eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds und der Leberfunktion empfohlen, für Glibenclamid eine Kontrolle der Blutfettwerte.

Die Fachinformationen zu Sitagliptin, Glimperid, Glibenclamid und Insulin enthalten keine präzisen Angaben zu einer erforderlichen oder empfohlenen Anzahl der Kontrollen pro Jahr. Es wird daher angenommen, dass jede der erforderlichen und empfohlenen Kontrollen 1 x pro

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

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

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

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

Die Notwendigkeit einer regelmäßigen HbA1c Kontrolle für Sitagliptin ergibt sich nicht aus der Fachinformation. Jedoch erscheint die Annahme plausibel, dass diese Untersuchung im Rahmen einer kontinuierlichen Überwachung quartalsweise erfolgt und unabhängig von der gewählten Behandlung ist.

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

Eine einheitliche Versandpauschale ist zu berücksichtigen in Zusammenhang mit jedem Arztbesuch 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 auf jede Komponente der zu bewertenden Therapie und zweckmäßige Vergleichstherapie Anwendung findet. Zusatzleistungen, die für mehrere Einzelsubstanzen einer Kombinationstherapie anfallen werden nur einmal je Untersuchung berücksichtigt.

Die Gesamtheit der zusätzlich erforderlichen GKV Leistungen ist für jede in Modul 3C zu berücksichtigende Zweifach-Kombinationstherapie in Tabelle 3-14 dargestellt.

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

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

Wie in den Modulen 4A und 4B der Nutzenbewertung für Sitagliptin Monotherapie ausgeführt ist, ist auf der Basis der publizierten klinischen Literatur, Empfehlungen in nationalen und internationalen Behandlungsleitlinien und den 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 3C wird daher davon ausgegangen, dass das Kriterium "instabile Stoffwechsellage" auf alle Kombinationstherapien mit einem Wirkstoff aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe anzuwenden ist. In diesem Rahmen sind Verordnungen von Harn- und Blutzuckerteststreifen auch weiterhin zu Lasten der GKV, 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 maximal 50 Blutzuckerteststreifen pro Ereignis/pro Quartal als medizinisch vertretbar. Allerdings sind keine eindeutigen Angaben zur Definition einer instabilen Stoffwechsellage verfügbar und wie häufig diese auftreten. Weiterhin fehlen Einschätzungen und konkrete Daten aus der klinischen Praxis zur erforderlichen Anzahl von Blutzuckerteststreifen je Patient und Behandlungsjahr und zur Häufigkeit sonstiger erforderlicher Untersuchungen.

Für eine quantitative Abschätzung der möglichen Kosten durch den Gebrauch von Blutzuckerteststreifen in der Nutzenbewertung wurde zunächst auf frühere KV-spezifische Empfehlungen zur Verordnung von Blutzuckerteststreifen zurückgegriffen. Bereits vor der Ergänzung 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 3D 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 entsprechende Anfragen an alle 17 kassenärztlichen Vereinigungen gerichtet. Ziel der Befragung war es, aktuelle Angaben zur empfohlenen Verordnung und Erstattung von Blutzuckerteststreifen auf KV Ebene zu erhalten und gegebenenfalls Aufschluss über die tatsächliche Verordnungszahl zu erlangen. Die Ergebnisse sind für alle 17 KVen in Tabelle 3-12 aufgeführt, soweit dies von Bedeutung für eine orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Sulfonylharnstoff war oder die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin + Sulfonylharnstoff war.

Im Zusammenhang mit einer oralen anti-hyperglykämischen Therapie und unter besonderen therapeutischen Bedingungen stufen alle KVen die Verordnung von maximal 50 Blutzuckerteststreifen je Ereignis/Quartal als begründet ein (Tabelle 3-12). In ihren Handlungsempfehlungen bekräftigen die KVen gleichzeitig die Gültigkeit der AM-RL von 2011 ohne weitere erläuternde Kommentare.

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

KV Bezirk	Sitagliptin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin (basal) + Sulfonylharnstoff
Baden-Württemberg	50 <sup>1</sup>	k.A.
Bayern	50 <sup>2</sup>	200
Berlin	50 <sup>2</sup>	50
Brandenburg	50 <sup>2</sup>	0
Bremen	50	k.A.
Hamburg	50	k.A.
Hessen	50 <sup>2</sup>	k.A.
Mecklenburg-Vorpommern	50	k.A.
Niedersachsen	50 <sup>2</sup>	k.A.
Nordrhein	50 <sup>2</sup>	100-200
Rheinland-Pfalz	50	k.A.
Saarland	50	100-200
Sachsen	50 <sup>1,3</sup>	200 <sup>3</sup>
Sachsen-Anhalt	50 <sup>1,3</sup>	200 <sup>3</sup>
Schleswig-Holstein	50 <sup>1</sup>	100-200
Thüringen	50 <sup>1,3</sup>	200 <sup>3</sup>
Westfalen-Lippe	50 <sup>2</sup>	100-200
Quellen: MSD Umfrage bei kassenärztlichen Vereinigungen zur wirtschaftlichen Verordnung von Blutzuckerteststreifen (2012). Einzelquellennachweis: KV Baden-Württemberg: Verordnungsforum Schwerpunkt Diabetes (2005); KV Bayern: Orientierungsrahmen Blutzuckermessung. KVB Infos 1-2/ (2012); KV Berlin: Wann kann ich wie viele Blutzuckerteststreifen verordnen? KV Blatt (2/2012); KV Nordrhein: Arznei und Heilmittelvereinbarung (2012); KV Bremen: Regelung zur wirtschaftlichen Verordnung der Blutzuckerteststreifen und der dazugehörigen Blutzuckermessgeräte gemäß §7 Abs 6 der Vereinbarung; KV Hamburg: Erster Nachtrag zur Prüfvereinbarung über das Verfahren zur Prüfung der Wirtschaftlichkeit; KV Rheinland-Pfalz: Verordnung von Blutzuckerteststreifen (Oktober 2011); KV Saarland: Verordnungsfähigkeit von Blutzuckerteststreifen (April 2011); KV Schleswig Holstein: Blutglukose Teststreifen. Nordlicht aktuell (Sept 2005); KV Westfalen-Lippe: Verordnung von Harn- und Blutzuckerteststreifen (September 2011). <sup>1</sup> pro Quartal; <sup>2</sup> pro Behandlungssituation; <sup>3</sup> Auskunft KV auf Anfrage MSD		

k.A. keine Angaben

In Zusammenhang mit einer basal unterstützten Therapie mit Humaninsulin und Metformin unterscheiden sich die KVen in ihren Empfehlungen zum Teil erheblich (Tabelle 3-12). Während von sieben KVen keine Angaben zur empfohlenen Anzahl der verordneten und erstatteten Blutzuckerteststreifen vorlagen, schwankten die Angaben für die weiteren 10 KVen zwischen 0 und 200 je Quartal.

Für eine Kombinationstherapie mit Humaninsulin + Sulfonylharnstoff ergibt sich ein Durchschnittswert von 145 Blutzuckerteststreifen je Quartal mit einem oberen und unteren Durchschnittswert von 125 und 165 Blutzuckerteststreifen je Quartal. Die Angaben zum oberen und unteren Durchschnittswert in Tabelle 3-13 wurden bei der Berechnung der Kosten für zusätzliche GKV Leistungen (Tabelle 3-16) entsprechend berücksichtigt.

Tabelle 3-13: Verordnung von Blutzuckermessstreifen zu Lasten der GKV: Mittelwert, oberer und unterer Wert der empfohlenen Verordnungen von Blutzuckermessstreifen je Quartal

	<b>Sitagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin</b>	<b>Humaninsulin + Metformin</b>
Unterer Durchschnittswert	50 BzTs/Q	125
Oberer Durchschnittswert	50 BzTs/Q	165
Mittelwert	50 BzTs/Q	145
Quellen: MSD, eigene Berechnungen auf Grundlage Tabelle 3-12		

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

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

Für die Messung des Blutzuckers mit Blutzuckerteststreifen ist die Verwendung von Lanzetten durch den Patient erforderlich. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass die Patienten für jede Blutzuckermessung eine neue Lanzette verwenden. Daraus folgt, dass im Mittel in Verbindung mit einer oralen Dreifach-Kombinationstherapie je Quartal 50 Lanzetten erforderlich sind und mit einer Zweifach-Kombinationstherapie mit Humaninsulin + Metformin zwischen 125 und 165 Lanzetten je Quartal erforderlich sind. Eine Mehrfachverwendung von Lanzetten ist laut Packungsbeilage nicht empfohlen, da dies mit einem Risiko von Verunreinigungen und Infektionen verbunden ist.

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

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

Tabelle 3-14: 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 <sup>1</sup>	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung <sup>2</sup>	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Sitagliptin plus  Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid)	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	Messung des HbA1c	1 pro Quartal	4
		Labor: (AP, GOT, GPT, $\gamma$ -GT)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Labor Nierenfunktion (Kreatinin)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Blutstatus	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Versandpauschale	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Blutzuckerteststreifen	50 pro Quartal	200
		Lanzetten	50 pro Quartal	200
		Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung 5 Jahre)	0,2
Humaninsulin (basal) plus  Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid)	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	Messung des HbA1c	1 pro Quartal	4
		Labor: (AP, GOT, GPT, $\gamma$ -GT)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Labor Nierenfunktion (Kreatinin)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Blutstatus	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Versandpauschale	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Blutzuckerteststreifen	125 – 165 pro Quartal	500 – 660
		Lanzetten	125 – 165 pro Quartal	500 – 660
		Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung 5 Jahre)	0,2
		Pens	1 (Abschreibung 2 Jahre)	0,5
		Nadeln	91,25 pro Quartal	365
Quellen: <sup>1</sup> Fachinformation Januvia®, Xelevia®, 4.1 Anwendungsgebiete; <sup>2</sup> Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®); Glimepirid (Glimepirid AbZ®); Glibenclamid (Glibenclamid AbZ®) Humaninsulin, basal (Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml); Stand November 2012, 4.2 Dosierung. MSD eigene Berechnungen				

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-10 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: 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: $\gamma$ -GT Messung	32071	0,25 €
Labor: HbA1c-Messung	32094	4,00 €
Labor: Vollständiger Blutstatus	32122	1,10 €
Labor: Kostenpauschale für Versand	40100	2,60 €
Blutzuckerteststreifen	-	0,60 €
Lanzetten	-	0,15 €
Blutzucker-Messgerät	-	46,79 €
Pens	-	133,26 €
Pen-Nadeln/Kanülen	-	0,28 €
Quellen: Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Arzt für Innere Medizin, Q1 2013 ( <a href="http://www.kbv.de//8170.html">http://www.kbv.de//8170.html</a> ); 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 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Tabelle 3-15 listet die Kosten pro Einheit für jede der berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auf (Tabelle 3-14). Die Bestimmung der Kosten für die genannten Laboruntersuchungen erfolgte auf der Basis des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM). Die Kosten für Blutzuckermessgerät, Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Insulinpens und Pen-Nadeln wurden als Durchschnitt aller relevanten und in der Lauer Taxe gelisteten Produkte mit AVP-Angabe berechnet. Um eine mögliche Verzerrung des Durchschnittspreises zu vermeiden, wurden extreme Ausreißer (hochpreisige Produkte) ausgeschlossen. Die detaillierte Dokumentation zum genauen methodischen Vorgehen ist in Modul 5 zu finden (Ordner Zusatzkosten unter Volltexte für Abschnitt 3.3).

*Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-5 (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 3-16: 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 <sup>1</sup>	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung <sup>2</sup>	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Tausend Euro
Sitagliptin 100mg plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid)	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	HbA1c-Messung, Blutzuckermessung, Laboruntersuchung, Blutstatus, Versand	195,37 €	13.709,79 €
Humaninsulin (basal) plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid)	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	HbA1c-Messung, Blutzuckermessung, Laboruntersuchung, Blutstatus, Versand	589,53 € - 709,70 €	41.368,30 € - 49.801,07 €
Quellen: <sup>1</sup> Fachinformation Januvia®, Xelevia®, 4.1 Anwendungsgebiete; <sup>2</sup> Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) Stand Februar 2013; Glimepirid (Glimepirid AbZ®); Glibenclamid (Glibenclamid AbZ®) Humaninsulin, basal (Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml) Stand November 2012; 4.2 Dosierung. MSD eigene Berechnungen Zielpopulation: 70.172				

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 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 3-4, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-5) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: 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 <sup>1</sup>	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro <sup>a</sup>
Sitagliptin 100mg plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid 1-6mg)	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	Sitagliptin: 608,95 € Glimepirid: 28,72 € - 151,45 € Zusatzkosten: 195,37 € <b>Summe: 833,04 € - 955,77 €</b>	Sitagliptin: <b>42.730,90 €</b> Glimepirid: 2.015,58 € - 10.627,60 € Zusatzkosten: 13.709,79 € <b>Summe: 58.456,28 € - 67.068,29 €</b>
Sitagliptin 100mg plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid 3,5-10,5mg)	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	Sitagliptin: 608,95 € Glibenclamid: 25,08 € - 75,24 € Zusatzkosten: 195,37 € <b>Summe: 829,40 € - 879,56 €</b>	Sitagliptin: 42.730,90 € Glibenclamid: 1.760,02 € - 5.280,07 € Zusatzkosten: 13.709,79 € <b>Summe: 58.200,72 € - 61.720,77 €</b>
Humaninsulin (basal) 0,5 I.E./ml plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid 1-6 mg)	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	Insulin 344,55 € Glimepirid: 28,72 € - 151,45 € Zusatzkosten: 589,53 € - 709,70 € <b>Summe: 962,81 € - 1.205,71 €</b>	Insulin 24.178,08 € Glimepirid: 2.015,58 € - 10.627,60 € Zusatzkosten: 41.368,30 € - 49.801,07 € <b>Summe: 67.561,96 € - 84.606,75 €</b>
Humaninsulin (basal) 0,5 I.E./ml plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid 3,5-10,5 mg)	Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Monotherapie mit einem Sulfonylharnstoff in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senken und wenn Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeit nicht geeignet ist	Insulin: 344,55 € Glibenclamid: 25,08 € - 75,24 € Zusatzkosten: 589,53 € - 709,70 € <b>Summe: 959,16 € - 1.129,50 €</b>	Insulin: 24.178,08 € Glibenclamid: 1.760,02 € - 5.280,07 € Zusatzkosten: 41.368,30 € - 49.801,07 € <b>Summe: 67.306,41 € - 79.259,23 €</b>
Quellen:			
<sup>1</sup> Fachinformation Januvia®, Xelevia® Stand Februar 2013, 4.1 Anwendungsgebiete; MSD eigene Berechnungen Zielpopulation: 70.172			
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<sup>®</sup> beruhen auf Angaben von MSD Merck Sharp & Dohme GmbH. Die Aussagen zu den Versorgungsanteilen für Xelevia<sup>®</sup> beruhen auf Angaben von Berlin Chemie AG.

Für die in Modul 3C gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin + Sulfonylharnstoff diskutierte freie Kombinationstherapie mit Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup>) + Sulfonylharnstoff ergibt sich für den Zeitraum 2014 bis 2016 ein erwarteter Rückgang des Januvia<sup>®</sup>-Versorgungsanteils von ca. 6 Tsd. auf ca. 5 Tsd. (Tabelle 3-18). Für den gleichen Behandlungsmodus ergibt sich für Xelevia ein unveränderter Versorgungsanteils von ca. 5 Tsd. für die Jahre 2014 bis 2016 (Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Erwartete Entwicklung des Versorgungsanteils für Sitagliptin (Januvia<sup>®</sup>, Xelevia<sup>®</sup>) als Bestandteil einer Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff für den Zeitraum 2014 bis 2016 (Angaben in Tsd. Patienten)

<u>Behandlungsmodus</u>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>
Januvia + Sulfonylharnstoff <sup>1</sup>	6	6	5
Xelevia + Sulfonylharnstoff <sup>1</sup>	5	5	5

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

<sup>1</sup> Definiert als Patienten, die eine Behandlung mit einer freien Kombination mit Sitagliptin + Sulfonylharnstoff erhalten, mit Humaninsulin + Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid) als zweckmäßige Vergleichstherapie

Grundlage des in Tabelle 3-18 gezeigten Rückgangs des Versorgungsanteils in dieser kleinen Patientengruppe in Modul 3C ist die Annahme, dass in den kommenden Jahren der Versorgungsanteil für Sulfonylharnstoff insgesamt abnehmen wird und sich dies auch auf die verschiedenen Kombinationstherapien mit Sulfonylharnstoff auswirken wird. Als Ursache für diese Entwicklung wird die zunehmende Berücksichtigung des Hypoglykämie-Risikos und der Gewichtszunahme bei Behandlung mit Sulfonylharnstoffen bei Therapieentscheidungen angesehen.

*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 3-19) berücksichtigt als Variablen lediglich die erwartete Veränderung der Prävalenz und Inzidenz und des Versorgungsanteils für Januvia<sup>®</sup> und Xelevia<sup>®</sup> 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. Weiterhin nicht berücksichtigt wurden die Kosten für Sulfonylharnstoff.

Tabelle 3-19: Erwartete Entwicklung der Jahrestherapiekosten für Sitagliptin (Januvia®) als Bestandteil einer Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff für den Zeitraum 2014 bis 2016 (in Tausend Euro)

<b>Behandlungsmodus</b>	<b>2014</b>	<b>2015</b>	<b>2016</b>
Januvia + Metformin <sup>1</sup>	3.654	3.654	3.045
Xelevia + Metformin <sup>1</sup>	3.045	3.045	3.045
Grundlage: erwartete Entwicklung der Versorgungsanteile wie in Tabelle 3-18 gezeigt und konstanten jährlichen Kosten für Sitagliptin Monotherapie von € 608,95 (Tabelle 3-17). Keine Berücksichtigung der Kosten für erforderliche Zusatzleistungen und den Kosten für die Behandlung mit Metformin <sup>1</sup> Definiert als Patienten, die eine Behandlung mit einer freien Kombination mit Sitagliptin + Sulfonylharnstoff erhalten, mit Humaninsulin + 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 Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®), Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid) und Insulin (basal) 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. Alle so gewonnenen Angaben wurden bei Berechnungen der wirtschaftlichen Verordnung von Blutzuckerteststreifen gewichtet berücksichtigt, 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](http://www.DecisionResourcesGateway.com): A DECISION RESOURCES. [Accessed 06.12.2012].
2. ABZ-PHARMA 2007. Fachinformation Glimepirid AbZ. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
3. ABZ-PHARMA 2010. Fachinformation Glibenclamid AbZ. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
4. B. BRAUN 2007. Fachinformation Insulin B. Braun Basal. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
5. B. BRAUN 2008. Gebrauchsinformationen Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml. [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)
6. BERLIN-CHEMIE 2012. Gebrauchsinformationen Berlinsulin H Normal 3 ml Pen, 100 IE/ml Injektionslösung in Patrone. [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de).
7. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Xelevia. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
8. BETA INSTITUT FÜR ANGEWANDTES GESUNDHEITSMANAGEMENT 2010. Verordnung von Blutzuckerteststreifen. <http://www.betanet.de/download/verordnung-blutzuckerteststreifen.pdf> beta Institut für angewandtes Gesundheitsmanagement.
9. 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](http://www.bundesanzeiger.de): Bundesministerium für Gesundheit,.
10. 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](http://www.bundesanzeiger.de): Bundesministerium für Gesundheit.
11. BURGARDT, C. 2013b. Rechtsgutachten zu Kosten von Blutzuckerteststreifen [unveröffentlichter Bericht]. Sträter Rechtsanwälte.

12. 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.
13. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012 (22. Oktober 2012).
14. IMS 2012. Therapie der Type-2-Diabetes Patienten (IMS Disease Analyzer) [MSD data on file].
15. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). 2012. Diabetes Atlas 5th Edition – Diabetes estimates [Online]. [http://www.idf.org/sites/default/files/IDFAtlas5E\\_Detailed\\_Estimates\\_0.xls](http://www.idf.org/sites/default/files/IDFAtlas5E_Detailed_Estimates_0.xls): International Diabetes Federation (IDF),. [Accessed 06.12.2012].
16. 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].
17. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG BADEN-WÜRTEMBERG. 2005. Verordnungsforum Schwerpunkt Diabetes [Online]. [http://www.kvbw-admin.de/data/dateiverwaltung/Verordnungsforum\\_02.pdf](http://www.kvbw-admin.de/data/dateiverwaltung/Verordnungsforum_02.pdf): Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg. [Accessed 06.12.2012].
18. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG BAYERNS. 2012. Orientierungsrahmen Blutzuckermessung [Online]. <http://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Presse/Publikation/KVB-FORUM/FORUM-2012-01-02/INFOS/KVB-INFOS-1-2-2012-Verordnungen-Verordnung-aktuell-Orientierungsrahmen-Blutzuckermessung.pdf> Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. [Accessed 28.11.2012].
19. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG BERLIN. 2012. Wann kann ich wie viele Blutzuckerteststreifen verordnen? [Online]. [http://www.kvberlin.de/40presse/50publikation/10bubu/2012/02/10arzneimittelverordnung/gen/seite\\_8.pdf](http://www.kvberlin.de/40presse/50publikation/10bubu/2012/02/10arzneimittelverordnung/gen/seite_8.pdf) Kassenärztliche Vereinigung (KV) Berlin. [Accessed 06.12.2012].
20. 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].
21. 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].
22. 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](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].
23. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG HESSEN 2012. Verordnungsfähigkeit von Blutzuckerteststreifen zur Selbstmessung. Kassenärztliche Vereinigung Hessen.
24. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG MECKLENBURG-VORPOMMERN. 2012. RE: Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht].
25. 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.
26. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG NORDRHEIN. 2012. Arznei- und Heilmittelvereinbarung 2012 [Online].  
[http://www.kvno.de/downloads/verordnungen/extra\\_arznei-\\_heilmittelvereinbarung2012.pdf](http://www.kvno.de/downloads/verordnungen/extra_arznei-_heilmittelvereinbarung2012.pdf) Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. [Accessed 06.12.2012].
27. 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.
28. 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](http://www.kvno.de/10praxis/40verordnungen/10arzneimittel/30am_rigr11/anla_e2011/index.html) 2011: Kassenärztliche Vereinigung Saarland. [Accessed 06.12.2012].
29. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG SACHSEN. 2012. RE: Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht].

30. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG SACHSEN-ANHALT. 2012. RE: Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen-Anhalt zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht].
31. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG SCHLESWIG-HOLSTEIN. 2005. BLUTGLUKOSE-TESTSTREIFEN [Online]. [http://www.aok-beratungsapotheker.de/05\\_tippundtricks/documents/auszug\\_nordlicht\\_9\\_05.pdf](http://www.aok-beratungsapotheker.de/05_tippundtricks/documents/auszug_nordlicht_9_05.pdf) Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein. [Accessed 06.12.2012].
32. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG THÜRINGEN. 2012. RE: Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Thüringen zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht].
33. KASSENÄRZTLICHE VEREINIGUNG WESTFALEN-LIPPE 2011. Verordnung von Harn- und Blutzuckerteststreifen – 2011. In: ARZNEIMITTELVEREINBARUNG, A. (ed.). Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe.
34. LILLY DEUTSCHLAND GMBH. 2012. Gebrauchsinformationen Huminsulin® Normal 100, 100 IE/ml. [www.pharmnet-bund.de](http://www.pharmnet-bund.de)
35. 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.
36. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Januvia. [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
37. NAUCK, M. A., EL-OUAGHLIDI, A. & VARDARLI, I. 2009. Self-monitoring of blood glucose in diabetes mellitus: arguments for an individualized approach. Dtsch Arztebl Int, 106, 587-94.
38. NOVO NORDISK. Fach- und Gebrauchsinformation Actrapid 40 I.E. <http://www.ema.europa.eu/>
39. SANOFI-AVENTIS. Gebrauchsinformation Insuman Rapid 100 I. E./ml <http://www.ema.europa.eu/>

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation**

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

#### **Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation der Behandler**

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

#### **Notwendigkeit von Überwachungsmaßnahmen**

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

#### **Interaktionen mit Lebensmitteln**

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

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Die Dosis von Sitagliptin beträgt 100mg einmal täglich. In Kombination mit Metformin und/oder einem PPAR $\gamma$ -Agonisten, sollte die Dosis von Metformin und/oder des PPAR $\gamma$ -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]  $\geq 50$  ml/min) benötigen keine Dosisanpassung von Sitagliptin.

Für Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (CrCl  $\geq 30$  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.*

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

### **3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten sind in Tabelle 3-20 beschrieben

Tabelle 3-20: Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen)	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßige und zusätzliche Maßnahmen)
<b>Identifizierte Risiken</b>		
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
<b>Potentielle Risiken</b>		
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 einsch. akutes Nierenversagen (gelegentlich mit Dialyse)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Nierenfunktionsstörung einsch. akutes Nierenversagen (gelegentlich mit Dialyse) ist in der zum Zeitpunkt der Genehmigung des Risk Management Plans gültigen SmPC

		ausreichend beschrieben
<b>Fehlende Informationen</b>		
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 $\gamma$ 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.*

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

#### **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 3.4 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation von Januvia<sup>®</sup> 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](http://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](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](http://www.fachinfo.de).