

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sitagliptin/Metformin (Janumet[®], Velmetia[®])

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 A

Sitagliptin/Metformin als Festkombinationstherapie

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

Stand: 26.03.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	16
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	17
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	31
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	42
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	42
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	49
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	67
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	73
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	73
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	75
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	76
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Therapeutische Bedeutung der weitgehenden Vermeidung von Hypoglykämien: Code B – Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit Metformin.	28
Tabelle 3-2: Anzahl Patienten und Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland ...	33
Tabelle 3-3: Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland in 2011 und erwartete Entwicklung bis 2030.....	33
Tabelle 3-4: Anzahl Patienten mit Diagnose Typ 2 Diabetes mellitus und mit medikamentöser Behandlung	35
Tabelle 3-5: Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus mit unterschiedlichen Therapien, Patientenzahl und Anteil an der Gesamtzahl aller medikamentös behandelten Patienten.	35
Tabelle 3-6: Zuordnung von Behandlungsoptionen für eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin (Janumet [®] , Velmetia [®]) und Zielpopulationen zu den Modulen 3A bis 3C*	36
Tabelle 3-7: Zielpopulation für eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin + Sitagliptin: Anzahl der Patienten und Anteil an allen Typ 2 Diabetes mellitus Patienten mit einer medikamentöser Therapie	37
Tabelle 3-8: Zielpopulation für eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin – Gesamtzahl der Patienten und Anteil der zu berücksichtigenden Behandlungsstrategien an allen medikamentös behandelten Patienten	38
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	39
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	39
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	44
Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ¹	45
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ¹	47
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ¹	50
Tabelle 3-16: Verordnung von Blutzuckermessstreifen zu Lasten der GKV: Wirtschaftliche Verordnungsmenge in den einzelnen KV Bezirken	53
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (in Verbindung mit den zu berücksichtigenden Wirkstoffkombinationen)	54
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	56

Tabelle 3-19: 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).....	58
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	59
Tabelle 3-21: Erwartete Entwicklung des Versorgungsanteils für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin für den Zeitraum 2014 bis 2016 (Angaben in Tausend Patienten)	60
Tabelle 3-22: Erwartete Entwicklung der Jahrestherapiekosten für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin für den Zeitraum 2014 bis 2016 (Angaben in Tausend Euro)	62
Tabelle 3-23: Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten.....	73

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Stufenplan zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG).....	24
Abbildung 3-2: Risiko für das Auftreten von Hypoglykämie (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤ 70 mg/dl) – in Abhängigkeit vom zuletzt gemessenen HbA1c Wert, Behandlung bzw. Alter – in der Zulassungsstudie P024 (Reproduziert aus Krobot et al., 2012).....	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AMPreisV	Arzneimittel-Preisverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AP	Alkalische Phosphatase
ATC	Anatomical Therapeutic Code
AUC	Area under the curve
BMI	Body Mass Index
BOT	Basal unterstützte Therapie
C^{\max}	Maximale Konzentration im Körper
CT	Konventionelle Insulintherapie
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DMP	Disease Management Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIP	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat Oxalacetat Transaminase

GPT	Glutamat Pyruvat Transpeptidase
γ -GT	Gamma Glytanyl Transpeptidase
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
ICD	International Classification of Diseases
ICT	Intensivierte Insulintherapie
IDF	International Diabetes Federation
IE	Internationale Einheit
IU	International Unit
KV	Kassenärztliche Vereinigung
MSD	MSD Sharp & Dohme
OAD	Orales Antidiabetische Therapie
OAT	Organischer Anionentransporter
OCT	Organic Cation Transporter
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
OR	Odds Ratio
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PKV	Private Krankenversicherung
PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptor <i>gamma</i>
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SPC	Summary of product characteristics
T2DM	Diabetes mellitus vom Typ 2
Taxe-HAP	Herstellerabgabepreis
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TIA	Transiente ischämische Attacke
WIDO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimperid).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patienten bestimmt, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden (Fachinformation Janumet[®], Velmetia[®]).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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

Datum des Beratungsgesprächs: 20. August 2012.

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

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

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

Evidenz aus direkten Vergleichsstudien mit Glipizid muss berücksichtigt werden

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

Ergänzend und vertiefend verweisen wir auf das Rechtsgutachten von Rechtsanwalt Claus Burgardt (Burgardt, 2012).

Umgang des G-BA mit Glipizid:

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

abweichende Vorgehensweise des IQWiG im Verfahren Saxagliptin / Metformin ist unzulässig. Der Nachweis für die Einordnung als gleichwertig im Rahmen der Gruppenbildung für einen Festbetrag nach Stufe 2 ist allein vom G-BA zu erbringen, nur der Nachweis einer therapeutischen Verbesserung ist vom Hersteller darzulegen.

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

Medizinische und methodische Argumente:

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

- In klinischen Studien zeigen diese Sulfonylharnstoffe der zweiten Generation ein vergleichbares Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil (Gutachten Prof. Nauck).
- Dies zeigt auch der durchgeführte indirekte Vergleich in der Monotherapie-Indikation gegen Glimepirid und Glibenclamid, der die Ergebnisse des direkten h-2-h-Vergleichs von Sitagliptin gegen Glipizid/Glimepirid bestätigt. Auch in der Indikation zusätzlich zu Metformin zeigen die beiden vergleichbar angelegten Studien gegen Glipizid bzw. Glimepirid vergleichbare und konsistente Ergebnisse.

Besonderheiten der Bestandsmarkt看wertung:

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

- Schließlich ist zu beachten, dass nach § 6 Abs. 3 Satz 2 AM-NutzenV die zVT auch geeignet sein muss für Nutzenbewertungen des Bestandsmarktes. Damit werden die schon hohen Anforderungen an die Auswahl einer „gleichen“ und nicht „identischen“ Vergleichstherapie im Hinblick auf die Besonderheiten einer Bestandsmarkt看wertung nochmals verstärkt. Für eine Bestandsmarktbewertung ist daher – je nach zeitlichem Ablauf – die zVT entweder von vornherein gemeinsam für eine einheitliche Bewertung der aufgerufenen Wirkstoffgruppe zu bestimmen oder aber - wie vorliegend - die zVT eines zuvor bewerteten einzelnen Wirkstoffes im Hinblick auf die Einheitlichkeit der Bestandsmarktbewertung zu modifizieren.
- Für eine Bestandsmarktbewertung gilt nach den rechtlichen Vorgaben des SGB V und darauf beruhender Rechtsnormen folglich die Grundregel: Als zVT sind stets alle Substanzen einer Wirkstoffklasse zu berücksichtigen, sofern sie medizinisch-pharmakologisch vergleichbar sind und keinerlei Sicherheitsbedenken bestehen.
- Rein regulatorische oder wirtschaftliche Gründe wie die Löschung einer Zulassung oder ein nur geringer Marktanteil müssen für die Festsetzung einer zVT in diesem Falle zur Vermeidung von Wettbewerbsverzerrungen und mit Blick auf die gebotene Einheitlichkeit der Bewertung außer Betracht bleiben.
- Darüber hinaus ist es ein Wesensmerkmal von Bestandsmarktsprodukten, dass wesentliches Erkenntnismaterial stets deutlich älter ist als von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Dieser systembedingte Unterschied muss auch Niederschlag in den Bewertungskriterien finden, damit gleichheitswidrige Ergebnisse vermieden werden. Gegen das Gleichbehandlungsverbot verstößt auch, wenn nicht differenziert wird, obwohl sachlich relevante Unterschiede bestehen.
- Der G-BA hat in seiner Festlegung der zVT von „Sulfonylharnstoffen“ gesprochen, der Klammerzusatz mit zwei ausdrücklich genannten Substanzen kann selbst bei formal unveränderter Fortgeltung im Rahmen einer Bestandsmarktbewertung nur als nicht abschließende Erläuterung der wesentlichen Substanzen verstanden werden. Sofern andere Substanzen als medizinisch gleichwertig zu betrachten sind, muss die dahingehende verfügbare Evidenz aus Gründen der Gleichbehandlung auch berücksichtigt werden.

Wegfall der Zulassung von Glipizid in Deutschland:

- Nach § 6 Abs. 3 Nr. 1 der G-BA-Verfahrensordnung muss für die Berücksichtigung als zVT eine Zulassung nur im Grundsatz bestehen. Der Regelfall trägt die Ausnahme semantisch in sich und sieht sie nach den juristischen

Auslegungsgrundsätzen zwingend vor. Dabei liegt die Ausnahme nicht im freien Ermessen des GBA. Die Möglichkeit einer Ausnahme erstarkt zu einem Gebot, wenn allein sie den Sachverhalt sachlich zutreffend regelt. Hier liegt nach Sinn und Zweck der Regelung ein solcher Ausnahmetatbestand vor. Denn Glipizid gehört zu der vom G-BA benannten Wirkstoffklasse der Sulfonylharnstoffe, war als solcher in Deutschland lange Zeit zugelassen und erfüllt auch aktuell alle Zulassungsvoraussetzungen im Sinne einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung.

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

Deutschland im Jahre 2007 allein aus internen Überlegungen des Herstellers und nicht aufgrund von Wirksamkeits- oder Sicherheitsbedenken.

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

unverändert positiven Nutzen-Risiko-Bewertung diene, kann nicht in einer aktuellen Betrachtungsweise für eine Nutzenbewertung aus rein formalen Gründen ausgeblendet und damit als nicht existent fingiert werden.

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

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

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

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

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

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

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

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

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

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

10. NAUCK, M. 2012. Wissenschaftliches Gutachten zur Frage "Möglicherweise unterschiedlicher klinischer Konsequenzen einer Behandlung mit den Sulfonylharnstoffen Glibenclamid (Glyburide) und Glipizid(e) in der Behandlung des Typ 2-Diabetes" [unveröffentlicht].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Überblick Typ 2 Diabetes mellitus

Der Diabetes mellitus ist eine chronische Regulationsstörung des Glukosestoffwechsels, die zu einer chronischen Hyperglykämie führt. Unterschieden wird aufgrund unterschiedlicher Ursachen der Erkrankung und verschiedener Krankheitsausprägungen prinzipiell zwischen Diabetes mellitus Typ-1 und Typ-2. Die Pathophysiologie des Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) beruht auf einer gestörten Insulinsekretion und/oder einer Insulinresistenz. Der T2DM ist weiterhin mit einem deutlichen erhöhten Risiko für Folgeerkrankungen sowie einer erhöhten Mortalität verbunden (Crandall, 2011).

Der T2DM zeichnet sich durch einen erhöhten Glukosespiegel bei erhaltener, jedoch gestörter (d.h. inadäquater) Insulinsekretion der Betazellen des Pankreas aus. Bei erhöhter hepatischer Glukoseproduktion und bestehender Insulinresistenz der Gewebe, ist die Betazelle aufgrund der genannten inadäquaten Insulinsekretion nicht in der Lage, die Blutglukose zu normalisieren. Insulinsekretion und -konzentration können dabei subnormal oder hoch sein, wobei insbesondere in fortgeschrittenen Stadien des T2DM die Insulinproduktion nachlässt, was die Hyperglykämie verstärkt (Crandall, 2011).

Störungen der Betazellfunktion beim T2DM umfassen eine gestörte frühe Insulinantwort auf erhöhte Glukosespiegel, ein Verlust der normalerweise pulsatilen Insulinsekretion, eine vermehrte Sekretion von Proinsulin als Zeichen einer gestörten Prozessierung von Insulin sowie eine abnormale Speicherung von Amyloid-Polypeptid in der Betazelle (Crandall, 2011). Zusätzlich ist die Insulinantwort der Betazelle auf Inkretinhormone gestört. Inkretinhormone werden im Darm nach Nahrungsaufnahme freigesetzt (Meier & Nauck, 2004) und erhöhen somit in Abhängigkeit von der Glukoseaufnahme die Insulinausschüttung aus dem Pankreas. Die bereits erwähnte erhöhte Glukoseproduktion in der Leber beim T2DM wird u.a. durch eine Dysfunktion der Alphazellen des Pankreas verursacht. Als Folge eines

verminderten Ansprechens auf eine erhöhte Glukosekonzentration wird nach der Mahlzeit die Glukagonausschüttung unzureichend unterdrückt und vermehrt Glukose aus der Leber freigesetzt (Dunning et al., 2005).

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines T2DM gehören höheres Lebensalter, Übergewicht, falsche Ernährung, mangelnde Bewegung, genetische Disposition, Störungen der Glukosehomöostase, die noch nicht die Kriterien eines T2DM erfüllen (gestörte Glukosetoleranz und abnorme Nüchternglukose) und Schwangerschaftsdiabetes (Crandall, 2011).

Diagnose der Erkrankung

Die Diagnose eines T2DM erfolgt typischerweise über die Bestimmung der venösen Plasmaglukose. Ein T2DM liegt vor bei einem Wert von ≥ 200 mg/dl in einer zufälligen Probe (Gelegenheits-Plasmaglukosewert) bzw. zwei Stunden nach einem oralen Glukose-Toleranztest (OGTT) oder bei einem bestätigten Nüchternwert ≥ 126 mg/dl. Gegebenenfalls kann als Diagnosekriterium eines T2DM auch das glykosylierte Hämoglobin (HbA1c) herangezogen werden. Der HbA1c-Wert gilt als Maß für die Blutzuckereinstellung über einen Zeitraum von ca. 8 Wochen vor der Blutentnahme. Laut den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) liegt ab einem HbA1c $\geq 6,5$ % ein T2DM vor (Kerner & Brückel, 2011).

Verlauf und Komplikationen des Typ 2 Diabetes mellitus

Der T2DM ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für Folgeerkrankungen verbunden. Die chronische Hyperglykämie führt im Laufe von Jahren zu mikro- und makrovaskulären Schäden, die zu den wichtigsten langfristigen Komplikationen des T2DM zählen. Dabei spielen verschiedene pathophysiologische Mechanismen eine Rolle, zu denen unter anderem die Ablagerung glykosylierter Proteine in den Gefäßen, endotheliale Dysfunktion, arterielle Mikrothrombosen, vaskuläre Entzündungsvorgänge und Störung der vaskulären Autoregulation zählen. Klinisch äußert sich die diabetesspezifische Mikroangiopathie insbesondere in Form der diabetischen Retinopathie, in entwickelten Ländern die häufigste Ursache der Erblindung im Erwachsenenalter, der diabetischen Nephropathie, einer der Hauptursachen der Dialysepflicht, und der diabetischen Neuropathie, die auf einer neuralen Ischämie beruht und sensorische wie motorische Störungen umfassen kann. Zu den klinischen Manifestationen der diabetesassoziierten Makroangiopathie zählen Angina pectoris und Myokardinfarkt, transiente ischämische Attacken (TIA) und Schlaganfall sowie periphere arterielle Durchblutungsstörungen, die gegebenenfalls zum (teilweisen) Verlust von Gliedmaßen führen können (Crandall, 2011).

Kosten des Typ 2 Diabetes mellitus und seiner Folgekomplikationen

Typ 2 Diabetes mellitus zählt zu den wirtschaftlich bedeutenden Volkskrankheiten wozu insbesondere Ausgaben für die Behandlung von T2DM bedingten Komplikationen beitragen (Kanavos et al., 2012). Untersuchungen zu den Behandlungskosten des T2DM für die Jahre 2000 – 2009 auf der Basis einer Stichprobe von 18,75% aller Versicherten der AOK Hessen/KV Hessen weisen inflationsbereinigte Gesamtkosten pro Diabetiker von € 6.168 im Jahr 2000 und € 5.982 im Jahr 2009 aus (Köster et al., 2011). Betrachtet man in der gleichen Stichprobe die jährlichen diabetesbedingten Kosten je Patient so ergeben sich inflationsbereinigte Ausgaben von € 2.779 in 2000 und € 2.611 in 2009, was bis zu € 15 Milliarden jährlichen, diabetesbedingten Ausgaben für die GKV entspricht. Schwere hypoglykämische Ereignisse die medizinische Fremdhilfe und gegebenenfalls eine stationäre Behandlung erfordern, werden mit Kosten von € 44.338 je 100.000 Einwohnern für einen Vierjahreszeitraum assoziiert (Holstein et al., 2002; Breuer & Ptak, 2012). Ihre Vermeidung würde Einsparungen von ca. 75% der hypoglykämiebedingten Zusatzkosten ermöglichen. In vergleichbarer Weise führt die Behandlung von weiteren diabetischen Komplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Amputationen, Versorgung chronischer Wunden, Neuropathien, Nephropathien und Dialyse, sowie Retinopathien und Erblindung zu weiteren erheblichen direkten und indirekten Zusatzkosten. Hochrechnungen der International Diabetes Federation (IDF) gehen für Deutschland für die Jahre 2010 und 2030 von diabetesbedingten Kosten von ca. US\$ 28.108 Millionen und ca. US\$ 30.288 Millionen aus, was für 2010 ca. 12% aller Gesundheitsausgaben im entspricht (Zhang et al., 2010).

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

Die Zielpopulation in Modul 3A für eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin ist charakterisiert durch Patienten mit fortgeschrittenem Typ 2 Diabetes mellitus. Den Empfehlungen im Algorithmus zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus folgend (Matthaei et al., 2009) wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe bereits mit Metformin behandelt wurde, ohne jedoch eine ausreichende Kontrolle des Blutzuckers zu erreichen. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass für diese Patientengruppe keine Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten gegen eine Behandlung mit Metformin vorliegen. In Übereinstimmung mit den jeweiligen Fachinformationen folgt daraus, dass die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von allen Patienten >60 ml/min ist und dass die Tagesdosis von Sitagliptin 100mg beträgt.

Durch Anwendung des Prävalenzansatzes der Epidemiologie wird die Zielpopulation durch alle Patienten bestimmt, die eine orale Zweifach-Kombinationstherapie erhalten, mit Metformin als einer der beiden Komponenten. Aufgrund der unzureichenden Wirkung einer Metformin-Monotherapie wurde diesen Patienten ein weiteres orales Antidiabetikum verabreicht.

Rational für diese Zuordnung war die Einschätzung, dass Patienten, die mit Metformin nur unzureichend behandelt werden können, eine Therapieeskalation erfahren, bei der Metformin als Wirkstoff beibehalten wird. Dies gilt jedoch ausschließlich für Patienten bei denen keine Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten gegen Metformin vorliegen.

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

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

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Therapieziel

Die Behandlungsleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) definiert als Therapieziel des Typ 2 Diabetes mellitus eine möglichst normoglykämische Einstellung des Blutzuckers zur Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Folgeerkrankungen und einer gleichzeitigen Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen (Matthaei et al., 2009). Als Therapieziel der medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlung ist ein HbA1c Zielbereich von < 6,5% definiert, wobei das Therapieziel individuell angepasst werden soll in Abhängigkeit vom pathophysiologischen Stadium der Erkrankung (Abbildung 3-1). Kann das Therapieziel nur mit medikamentösen Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und einer deutlichen Gewichtszunahme sowie durch Mehrfachkombination von wenig untersuchten oralen Antidiabetika erreicht werden, sollte lediglich ein Therapieziel von HbA1c $\leq 7,0\%$ angestrebt werden.

Bestehende und leitlinienbasierte Behandlung

In Übereinstimmung mit Behandlungsempfehlungen der Europäischen Diabetes Policy Group (1999) hat die Deutsche Diabetes Gesellschaft (Matthaei et al., 2009) einen Stufenplan zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus verabschiedet (Abbildung 3-1). Der vorgeschlagene Stufenplan und die definierten Therapieziele werden ebenfalls in Disease Management

Programmen (DMP) zum T2DM und in der Arzneimittelrichtlinie der deutschen Ärzteschaft zum T2DM (2009) verfolgt.

Die Auswahl der Therapie sollte grundsätzlich patientenindividuell erfolgen. Zu berücksichtigende Faktoren sind das Stadium der Erkrankung und ihre Folgekomplikationen, das Risiko für unerwünschte Ereignisse sowie weitere patientenindividuelle Bedürfnisse.

Nicht pharmakologische Therapiemaßnahmen (Schulung, Ernährungstherapie, und Bewegungstherapie) sind die primäre Therapieoption des T2DM. Sie behalten ihre zentrale Bedeutung in allen Erkrankungsstadien und Schweregraden und in Verbindung mit allen medikamentösen Therapien bei. In der derzeit gültigen Behandlungsleitlinie der DDG wird zudem empfohlen, Metformin sofort zu verordnen und nicht erst in Fällen bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend senken. Patienten mit einer Gegenanzeige und Unverträglichkeit gegen Metformin sollten auf ein anderes orales anti-hyperglykämisches Medikament umgestellt werden. Bei Patienten mit unzureichender Blutzuckereinstellung unter Behandlung mit Metformin, Diät und Bewegung sollte eine Metformin basierte orale Kombinationstherapie oder Insulintherapie eingeleitet werden. Bei Fortschreiten der Erkrankung und in Abhängigkeit von vorliegenden Komplikationen, Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten sind zunehmend komplexere Kombinationsbehandlungen erforderlich bis hin zu einer Insulinpumpentherapie.

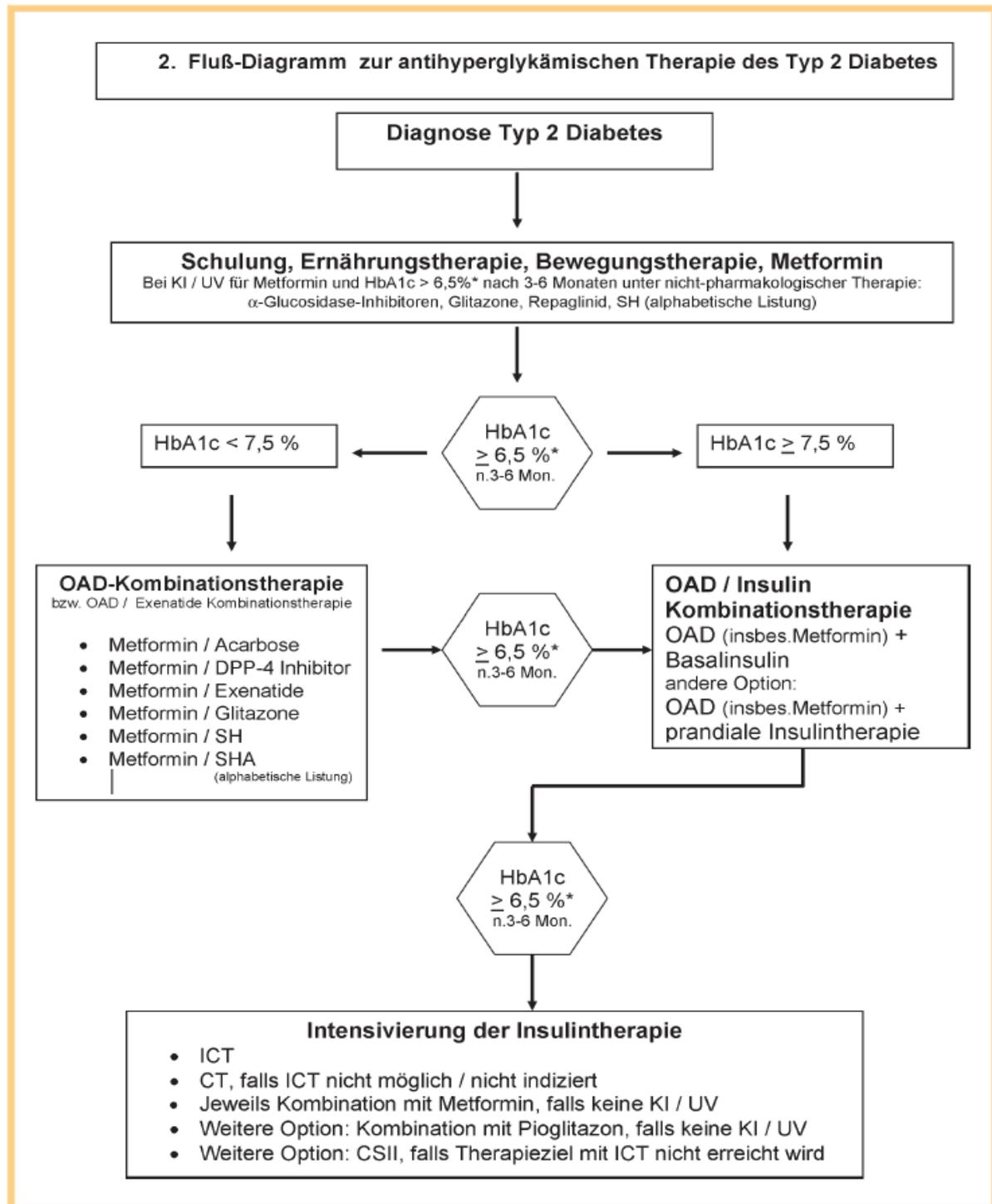


Abbildung 3-1: Stufenplan zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG)

Quelle: Medikamentöse anti-hyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Matthaei et al 2009)

Legende: CSII: Kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion; CT: Konventionelle Insulintherapie; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; HbA1c: Glykosyliertes Hämoglobin; ICT: Intensivierte Insulintherapie; KI: Kontraindikation; OAD: Orale Antidiabetika; SH: Sulfonylharnstoff; SHA: Sulfonylharnstoff-Analogon (Glinid); UV: Unverträglichkeit.

Therapieprobleme und therapeutische Limitationen

Das Therapieziel des Typ 2 Diabetes mellitus ist definiert als eine möglichst normoglykämische Einstellung des Blutzuckers bei gleichzeitiger Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen (Abbildung 3-1). Dies bedeutet neben der Absenkung des HbA1c unter einen Zielwert von <6,5% zur Vermeidung von mikro- und makrovaskulären Komplikationen auch die Vermeidung einer starken Gewichtszunahme und von hypoglykämischen Ereignissen (Matthaei et al., 2009)

Die Wirksamkeit und Sicherheit ist für alle verfügbaren anti-hyperglykämischen Medikamente durch die Zulassung nachgewiesen und in der jeweiligen Fachinformation beschrieben. Die komplexe Pathophysiologie des T2DM, aber auch Gegenanzeigen, Unverträglichkeiten und unerwünschte Ereignisse in Verbindung mit einzelnen Medikamenten schränken das therapeutische Spektrum für eine große Anzahl an Patienten ein. So gilt für Metformin ein Verordnungsausschluss für Patienten mit einer GFR <60 ml/min, weiterhin kann eine vorliegende Unverträglichkeit und mangelnde Wirksamkeit eine Änderung der Therapie erforderlich machen. In analoger Weise gilt für Sulfonylharnstoff (z.B. Glimepirid und Glibenclamid) ein Verordnungsausschluss für Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min).

Bei der Behandlung des T2DM hat die Vermeidung von Nebenwirkungen, insbesondere von hypoglykämischen Ereignissen und einer starken Gewichtszunahme, Priorität. Ein Abweichen vom HbA1c Zielwert von 6,5% ist nur angezeigt für Patienten mit Nebenwirkungen. Allerdings führt eine eingeschränkte Absenkung des Blutzuckers zu einer Erhöhung des Risikos für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen und der Mortalität wie in der ADVANCE und ACCORD Studie nachgewiesen wurde.

Therapieprobleme und therapeutische Limitationen ergeben sich aus Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten sowie Komplikationen in Verbindung mit einzelnen anti-hyperglykämischen Medikamenten.

Patientenrelevanz von Hypoglykämien

Symptomatische Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien

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

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

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

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

- Das Hypoglykämierisiko korreliert besonders eng mit dem HbA1c-Wert und damit mit der Blutzuckerkontrolle: Niedrige HbA1c-Werte sind ein sensitiver Prädiktor für rekurrente, häufig vom Patienten, von Angehörigen oder Pflegepersonal nicht bemerkte Unterzuckerungen.
- Hypoglykämien bei älteren Patienten sind eine besondere Herausforderung. Diese Patienten sind besonders gefährdet, weil sie die Symptome einer Hypoglykämie häufig falsch deuten, sich hilflos fühlen, stürzen bzw. einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall erleiden können. Typische Warnzeichen der Unterzuckerung wie Zittern oder Schwindel werden oft nicht mit dem Diabetes in Verbindung gebracht, sondern auf das Alter oder andere Erkrankungen geschoben. Es genügt daher nicht, nur den Patienten zu schulen. Geschult werden müssen auch Familienmitglieder oder das Personal von Alten- und Pflegeheimen.
- Dass Hypoglykämien Herzrhythmusstörungen induzieren, wird durch Einzelfallbeobachtungen und prospektive Untersuchungen gestützt. In einer aktuellen Untersuchung wurden simultan Blutglukose und EKG über 24 Stunden bei 24 Patienten mit Typ-1-Diabetes analysiert (Gill et al., 2009). In dieser Studie konnte ein

simultanes Auftreten von Herzrhythmusstörungen während 62% der hypoglykämischen Phasen dokumentiert werden.

- Bei anhaltender Hypoglykämie kommt es zu einer irreversiblen Schädigung und Zellnekrose mit dauerhaften klinischen Defiziten. Der Mechanismus der Schädigung ist dem der zerebralen Ischämie verwandt.
- Besonders die neurokognitiven Defizite werden vom Patienten als bedrohlich erlebt. Ob und wann rezidivierende Hypoglykämien zu bleibenden kognitiven Einschränkungen führen, ist nicht abschließend geklärt, jedoch mehren sich die Hinweise für bleibende Defizite nach wiederholten moderaten Hypoglykämien.
- Auch stören Hypoglykämien nachhaltig die körpereigenen Gegenregulationsmechanismen und vor allem auch die Wahrnehmung früher Hypoglykämiesymptome, so dass das individuelle Risiko einer Hypoglykämie zunimmt.

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

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

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

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

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

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

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

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

Genau dieses findet sich nach Abbildung 3-2: Unter Metformin plus Sulfonylharnstoff eine höhere Inzidenz an bestätigten Hypoglykämien bei älteren (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Patienten. Im Gegensatz dazu unter Metformin plus Sitagliptin selbst am HbA_{1c}-Zielwert in beiden Altersgruppen ein verschwindend geringes Hypoglykämierisiko.

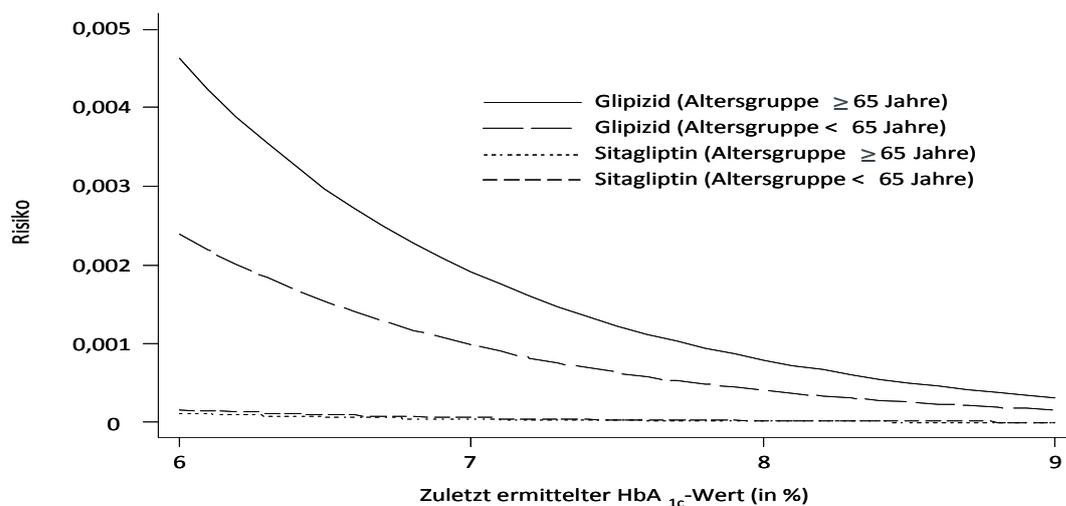


Abbildung 3-2: Risiko für das Auftreten von Hypoglykämie (bestätigt durch Blutzuckermessung ≤ 70 mg/dl) – in Abhängigkeit vom zuletzt gemessenen HbA_{1c} Wert, Behandlung bzw. Alter – in der Zulassungsstudie P024 (Reproduziert aus Krobot et al., 2012)

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

Alleine im Zeitraum 2011-2015 käme es insgesamt zu:

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

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

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

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

- 32 tödliche Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien,
- 2.083 stationäre Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien,

- 45.725 schwere Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien, sowie
- 1.044.049 Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien mit bestätigendem Fingerstick-Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl.

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

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

Für Sulfonylharnstoffe besteht allerdings gegenteilige Evidenz im Vergleich zu Placebo:

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

Special Warning on Increased Risk of Cardiovascular Mortality

"The administration of oral hypoglycemic drugs has been reported to be associated with increased cardiovascular mortality as compared to treatment with diet alone or diet plus insulin. This warning is based on the study conducted by the University Group Diabetes Program (UGDP), a long-term, prospective clinical trial designed to

evaluate the effectiveness of glucose-lowering drugs in preventing or delaying vascular complications in patients with non-insulin-dependent diabetes. The study involved 823 patients who were randomly assigned to one of four treatment groups (Diabetes, 19 supp. 2: 747-830, 1970). UGDP reported that patients treated for 5 to 8 years with diet plus a fixed dose of tolbutamide (1.5 grams per day) had a rate of cardiovascular mortality approximately 2 1/2 times that of patients treated with diet alone. A significant increase in total mortality was not observed, but the use of tolbutamide was discontinued based on the increase in cardiovascular mortality, thus limiting the opportunity for the study to show an increase in overall mortality. Despite controversy regarding the interpretation of these results, the findings of the UGDP study provide an adequate basis for this warning. The patient should be informed of the potential risks and advantages of AMARYL (glimepiride tablets) and of alternative modes of therapy. Although only one drug in the sulfonylurea class (tolbutamide) was included in this study, it is prudent from a safety standpoint to consider that this warning may also apply to other oral hypoglycemic drugs in this class, in view of their close similarities in mode of action and chemical structure".

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

- Es findet sich eine Studie (UKPDS 34) (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998).
- In dieser Studie findet sich ein Schaden für Metformin plus Glibenclamid („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Glibenclamid alleine.
- Nur 517 Patienten reichten in der UKPDS 34-Studie aus, um für Metformin plus Sulfonylharnstoff („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Sulfonylharnstoff alleine einen Anstieg der Gesamtsterblichkeit (17,5% vs. 11,5%, RR=1,60, p(log-rank)=0,041, number-needed-to-harm (NNH)=17 über 6-7 Jahre) bzw. einen Anstieg der diabetesbezogenen Sterblichkeit (9,7% vs. 5,2%, RR=1,96, p(log rank)=0,039, number-needed-to-harm (NNH)=23 über 6-7 Jahre) nachzuweisen.
- Die Schadenssignale aus der UKPS 34-Studie für Metformin plus Glibenclamid („zweckmäßige Vergleichstherapie“) im Vergleich zu Glibenclamid alleine wurden nie konfirmatorisch widerlegt.
- Für alle anderen Sulfonylharnstoff-Metformin-Kombinationen einschließlich Metformin-Glimepirid fehlen kardiovaskuläre Nichtunterlegenheitsstudien im Vergleich zu Metformin alleine bzw. Sulfonylharnstoff alleine; und damit jegliche Evidenz für bzw. gegen einen kardiovaskulären Schaden der Kombination Metformin plus Sulfonylharnstoff.
- Daher folgern die DDG-Leitlinien (Unterstreichung durch uns):

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

"Bezüglich der Kombinationstherapie Metformin/Glibenclamid kann nach der aktuellen Datenlage nicht ausgeschlossen werden, dass diese Kombination das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Deshalb sollte diese Kombination nur dann verabreicht werden, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können und wenn der Patient eingehend über das mögliche Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde.

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

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

Typ 2 Diabetes mellitus ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen mit zunehmender Prävalenz und Inzidenz. Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten, mangelnde körperliche Aktivität und ein zunehmender Anteil der Bevölkerung mit Übergewicht und Fettleibigkeit sind wesentliche Ursachen für die zunehmende Erkrankungsrate (Shaw et al., 2010). Die Datenlage zur Epidemiologie des Typ 2 Diabetes mellitus ist uneinheitlich. Im deutschen Gesundheitswesen werden Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus nicht systematisch erfasst, ebenso fehlen für die deutsche Bevölkerung aktuelle, verlässliche Schätzungen zur Diabetesprävalenz (Schulze et al., 2010). Verfügbare publizierte Studien zur Epidemiologie der Erkrankung variieren in ihrer Aussage zum Teil stark, in Abhängigkeit von der gewählten Methodik, dem Studiendesign, dem Studienjahr, der untersuchten Patientenpopulation, dem Versichertenstatus und sonstiger geographischen Begrenzungen (Schulze et al., 2010).

Für die Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung im Rahmen der Nutzenbewertung für eine feste Kombinationstherapie mit Metformin + Sitagliptin wurden daher zwei Datenquellen berücksichtigt: der Diabetes Atlas der International Diabetes

Federation (IDF), 5. Auflage und der IMS Disease Analyzer. Beide Quellen sind hinsichtlich Ihrer Angaben zum Typ 2 Diabetes mellitus umfassend und hinreichend transparent bei der Darstellung der gewählten methodischen Vorgehensweise. Beide Quellen kommen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung einer umfangreichen Datenbasis und mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen zu Aussagen zur Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus für die gesamte deutsche Bevölkerung. In beiden Fällen waren aktuelle Daten für das Jahr 2011 verfügbar. Unter Beachtung von methodischen Limitationen und der Berücksichtigung von Annahmen zur zukünftigen Bevölkerungsentwicklung erlaubt der IDF Atlas zudem eine Einschätzung der Entwicklung der Patientenzahlen für die kommenden Jahrzehnte. Die Methodik der Datenerhebung und Struktur der Stichprobe ist für beide Quellen im Abschnitt 3.2.5 von Modul 3A ausführlich beschrieben.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass im Rahmen der Nutzenbewertung für Sitagliptin eine Prävalenz von ca. 8,4% in der Altersgruppe ≥ 20 Jahre angenommen wurde, was einer Patientenzahl von ca. 5,6 Millionen in einer Bevölkerung von ca. 66,5 Millionen entspricht (Tabelle 3-2). Weiterhin wurde die Annahme getroffen, dass die Patientenzahl in den kommenden 3 Jahren von 2014 – 2016 um ca. 30.000 pro Jahr ansteigen wird (Tabelle 3-3). Die zugrunde gelegten Daten der beiden verwendeten Quellen ergänzen einander und weichen nur geringfügig voneinander ab. Die im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigten Annahmen zur Patientenzahl entsprechen weitgehend Annahmen des GKV-Spitzenverbandes zur Prävalenz des T2DM, der für das Jahr 2010 von ca. 5,7 Millionen Patienten ausgeht (GKV Spitzenverband, 2012).

Der IDF Atlas bestimmte die Anzahl der T2DM Patienten mit 5,022 Millionen, der IMS[®] Disease Analyzer mit 5,580 Millionen (Tabelle 3-2), der Unterschied zwischen beiden Datenquellen ist ca. 10%. Die vergleichsweise geringe Differenz zwischen den beiden Datenquellen lässt sich wahrscheinlich durch Unterschiede bei den berücksichtigten Altersgruppen erklären. Die Angaben zur Prävalenz im IDF Atlas bezogen sich auf die Altersgruppe ≥ 20 - < 80 Jahre (ca. 62,4 Millionen in Deutschland) während der IMS Disease Analyzer die gesamte Bevölkerung ohne Alterseinschränkung in Deutschland (ca. 82,0 Millionen) berücksichtigt. Nimmt man weiter an, dass Typ 2 Diabetes mellitus in der Altersgruppe < 20 Jahre (ca. 15,5 Millionen) praktisch nicht vorkommt, ergibt sich der ermittelte Unterschied von ca. 560 Tsd. Patienten aus der zusätzlichen Berücksichtigung der Altersgruppe ≥ 80 Jahre im IMS Disease Analyzer, die insgesamt ca. 4,1 Millionen groß ist. Zusammenfassend bedeutet dies, dass die 5,580 Millionen Patienten im IMS Disease Analyzer effektiv auf eine Bevölkerung von 66,5 Millionen bezogen sind, woraus sich eine Prävalenz von 8,39% ergibt. Bezieht man die ermittelten 5,022 Millionen Patienten im IDF Atlas auf die Population von 62,4 Millionen in der betrachteten Altersgruppe von ≥ 20 - < 80 Jahre ergibt sich eine Prävalenz von 8,05%.

Nach Abwägung der leichten Unterschiede in beiden Datenquellen wurde im Rahmen der Dosiererstellung eine Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland von 8,4% in der Altersgruppe ≥ 20 Jahre (66,5 Millionen) angenommen, was einer Gesamtzahl von ca. 5,6 Millionen Patienten entspricht.

Tabelle 3-2: Anzahl Patienten und Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland

Datenquelle	Jahr	Anzahl Patienten	Prävalenz
IDF Atlas	2011	5.022.230 ¹	8,05 % ¹
IMS® Disease Analyzer	2011	5.580.306 ²	8,39 % ³

Quellen:
 IDF Diabetes Atlas, 5. Auflage (2012); IMS Disease Analyzer (2012), MSD data on file; Statistisches Bundesamt (2009)
¹ Bezogen auf die Bevölkerung ≥ 20 - < 80 Jahre (ca. 62,4 Millionen). ² Bezogen auf die Gesamtbevölkerung ohne Alterseinschränkung (ca. 82,0 Millionen). ³ Bezogen auf die Bevölkerung ≥ 20 Jahre (ca. 66,5 Millionen); Annahme dass die Prävalenz des T2DM in der Altersgruppe < 20 Jahre vernachlässigbar ist.

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 International Diabetes Federation (IDF) erwartet für Deutschland einen Anstieg der Prävalenz von derzeit 8,04% auf ca. 9,54% im Jahr 2030 (Tabelle 3-3). Dies entspricht einem erwarteten Anstieg der Patientenzahl um insgesamt ca. 563.000 Patienten im betrachteten Zeitraum oder ca. 30.000 pro Jahr unter Berücksichtigung eines gleichzeitigen erwarteten Rückgangs der Bevölkerung in der Altersgruppe ≥ 20 - < 80 Jahre von ca. 62,4 Millionen in 2011 auf ca. 58,5 Millionen im Jahr 2030. Weitere detaillierte Angaben zur erwarteten Entwicklung der Patientenzahl für Männern und Frauen und für unterschiedliche Altersgruppen sind in Tabelle 3-3 enthalten. Zusätzliche Quellen, die eine Validierung der Aussagen des IDF zur weiteren Entwicklung der Patientenzahl in Deutschland erlauben würden, waren nicht verfügbar.

Tabelle 3-3: Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland in 2011 und erwartete Entwicklung bis 2030

Jahr	Prävalenz	Gesamt (in Tsd)	Männer (in Tsd)	Frauen (in Tsd)	20-29 Jahre (in Tsd.)	40-59 Jahre (in Tsd)	60-79 Jahre (in Tsd.)
2011	8,04%	5.022,23	2.674,26	2.347,97	176,46	1.661,72	3.184,06
2030	9,54%	5.585,06	3.043,26	2.541,80	153,07	1.326,46	4.105,53

Quelle:
 IDF Atlas, 5. Auflage (2012), Statistisches Bundesamt (2009)
 Betrachtete Altersgruppe ≥ 20 - < 80 Jahre; Annahmen zur Bevölkerungszahl in der betrachteten Altersgruppe: 2011: 62,4 Millionen; 2030: 58,5 Millionen.

Unter der Annahme eines gleichmäßigen Anstiegs der Patientenzahl zwischen 2011 und 2030 ergab sich rechnerisch ein jährlicher Anstieg der Patientenzahl von ca. 30.000 oder ca. 150.000 für den für die Nutzenbewertung als relevant definierten 5 Jahres-Zeitraum.

Bestimmung der Zielpopulation für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin (modulübergreifend, Modul 3A - 3C)

Die Zielpopulation für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin ist definiert durch die Gesamtzahl der GKV Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die eine medikamentöse Therapie erhalten und unter Anwendung der Fachinformation mit Sitagliptin + Metformin behandelt werden können. Im Rahmen der Nutzenbewertung wird der Zusatznutzen für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin (Modul 3A) sowie für die Dreifach Kombinationstherapien mit Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff (Modul 3B) sowie mit Sitagliptin + Metformin + Humaninsulin (Modul 3C) bestimmt. Für jeden Therapieansatz ergeben sich unterschiedlich definierte Zielpopulationen die individuell bestimmt werden müssten. Gemeinsam ist allen berücksichtigten Zielpopulationen, dass die Patienten geeignet sind für eine medikamentöse Therapie des Typ 2 Diabetes und eine medikamentöse Therapie erhalten.

In Übereinstimmung mit der Fachinformation für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin wurden alle Patienten ausgeschlossen, die eine Monotherapie mit Metformin erhalten. Die feste Kombinationstherapie Sitagliptin + Metformin ist zugelassen für Patienten, die mit Metformin allein nicht ausreichend behandelt werden können oder bereits eine freie Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin erhalten.

Die Bestimmung der jeweiligen Patientengruppe mit bestätigter Diagnose des Typ 2 Diabetes mellitus und medikamentöser Therapie erfolgt für alle Patientengruppen unter Berücksichtigung der IMS Disease Analyzer – Datenbank (IMS, 2012). In der Analyse berücksichtigte Diabetestherapien waren wie folgt definiert: orale Antidiabetika (ATC: A10H – A10N), Insuline (ATC: A10C) und GLP-1 Mimetika (ATC: A10S).

Für die gesetzliche (GKV) und private (PKV) Krankenversicherung wurde für 2011 eine Gesamtzahl von 5.580.306 Patienten mit einer gesicherten Diagnose ermittelt von denen 5.239.029 (93,9%) Patienten GKV- und 341.277 (6,1%) Patienten PKV-versichert waren (Tabelle 3-4). In Übereinstimmung mit den Anforderungen an die Nutzenbewertung werden in allen nachfolgenden Berechnungen für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin, in allen Modulen 3A bis 3C, ausschließlich die gesetzlich versicherten Patienten berücksichtigt.

Von den 5.239.029 GKV-versicherten Patienten mit einer gesicherten Diagnose erhielten 3.992.681 Patienten eine medikamentöse Therapie (Tabelle 3-4). Die insgesamt 1.246.348 Patienten ohne medikamentöse Behandlung wurden in der Nutzenbewertung 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 wurden als Gesamtzahl aller medikamentös behandelten Patienten der gesetzlichen Krankenversicherung bewertet (100%) und als einheitliche Bezugsgröße in allen weiteren Aussagen zu Zielpopulationen, Kosten und Versorgungsanteilen in den Modulen 3A bis 3C berücksichtigt.

Tabelle 3-4: Anzahl Patienten mit Diagnose Typ 2 Diabetes mellitus und mit medikamentöser Behandlung

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

Von insgesamt 3.992.681 Patienten mit einer medikamentösen Therapie des Typ 2 Diabetes mellitus erhielten 3.061.761 Patienten (76,68%) eine orale Monotherapie oder orale Mehrfachtherapie und 922.415 Patienten (24,86%) eine Insulin Monotherapie oder Insulintherapie in Kombination mit weiteren, oralen anti-hyperglykämischen Medikamenten. Die Patienten mit einer medikamentösen Therapie verteilten sich wie folgt zwischen den verschieden eingesetzten Mono- und Mehrfach-Therapien des Typ 2 Diabetes mellitus (Tabelle 3-5):

Tabelle 3-5: Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus mit unterschiedlichen Therapien, Patientenzahl und Anteil an der Gesamtzahl aller medikamentös behandelten Patienten.

Prävalenz und Anzahl Patienten für verschiedene Therapien	Patienten	Anteil
Patienten mit einer medikamentösen Therapie	3.992.681	100 %
Orale Therapie (OAD) des Typ 2 Diabetes mellitus	3.061.701	76,68 %
OAD Monotherapie	2.156.676	54,02 %
OAD Zweifachtherapie	722.920	18,01 %
OAD Dreifachtherapie	96.757	2,42%
Insulintherapie des Typ 2 Diabetes mellitus	922.415	24,86 %
Insulin Monotherapie	575.114	14,40 %
Insulin Zweifachtherapie	322.834	8,09 %
Insulin Dreifachtherapie	94.467	2,37 %
Sonstige	8.565	0,21%
GLP-1 Mimetika Monotherapie	8.565	0,21%

Quelle: IMS[®] Disease Analyzer (2012), MSD data on file;
 OAD: orale Antidiabetika; GLP-1: glucagon-like peptide -1

Die in Tabelle 3-5 aufgelisteten Mono- und Mehrfach-Therapien wurden bei der Bestimmung der Zielpopulation für die feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin berücksichtigt. Die Zielpopulation für die in den Modulen 3A bis 3C der Nutzenbewertung betrachteten Anwendungsgebiete ergab sich durch selektive Zuordnung von einer oder mehreren Patientengruppen, die mit unterschiedlichen, anti-hyperglykämischen Therapien behandelt wurden (Tabelle 3-6). Die definierten Zielpopulationen waren nicht überlappend, jede Zielpopulation wurde nur einmalig berücksichtigt und nur einem der Module 3A bis 3C zugewiesen (Tabelle 3-6). Weiterhin wurde jedem einzelnen der betrachteten Anwendungsgebiete eine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zugewiesen, für die eine Bestimmung der Therapiekosten erfolgte.

Eine tabellarische Darstellung der berücksichtigten Anwendungsgebiete, den zugeordneten zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) und den berücksichtigten Zielpopulationen ist zur Orientierung in Tabelle 3-6 enthalten. So ist in Modul 3A der festen Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin eine freie Kombinationstherapie mit Metformin + Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie zugeordnet. Die Zielpopulation ergibt sich aus den Patienten, die eine orale Kombinationstherapie mit Metformin + Sulfonylharnstoff erhalten und Patienten die eine Kombinationstherapie mit Metformin und einem GLP-1 Mimetika erhalten. Für die Module 3B und 3C ist analog vorzugehen.

Tabelle 3-6: Zuordnung von Behandlungsoptionen für eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin (Janumet[®], Velmetia[®]) und Zielpopulationen zu den Modulen 3A bis 3C*

Sitagliptinanwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)	Zielpopulation ¹	Modul
Sitagliptin + Metformin	Sulfonylharnstoff + Metformin (Glimepirid / Glibenclamid)	Metformin + ein weiteres OAD ² Metformin + GLP-1 Mimetikum	A
Sitagliptin + Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid)	Basal unterstützte orale Therapie (BOT); hier ausschließlich: Humaninsulin (basal) + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff + weiteres OAD ³ Metformin + Insulin (BOT)	B
Sitagliptin + Metformin plus Humaninsulin	Konventionelle Insulintherapie (CT), 0,5 I.E./kg KG Intensivierte Insulintherapie (ICT), 0,5 I.E./kg KG Steigerung der Insulindosis um 0,5 I.E./kg KG	Insulin + Metformin + ein weiteres OAD Insulin (CT) ⁴ Insulin (ICT)	C

* Grundlage Niederschrift zum Beratungsgespräch mit dem GBA vom 20. August 2012

¹ "Zielpopulation" berücksichtigt alle Behandlungsstrategien aus denen sich die Zielpopulation für eine Behandlung mit Janumet[®], Velmetia[®] ergibt; ² nicht Metformin; ³ nicht Metformin und nicht Sulfonylharnstoff; ⁴ GFR ≥ 30ml/min;

BOT: basal unterstützte orale Therapie; CT: konventionelle Insulintherapie; GLP-1: glucagon like peptide-1; I.E.: internationale Einheit;
ICT: intensiviert Insulintherapie; OAD: orale Antidiabetika;

Weiterhin ist zu beachten, dass die in den Modulen 3A (Sitagliptin + Metformin), 3B (Sitagliptin + Metformin plus Sulfonylharnstoff) und 3C (Sitagliptin + Metformin plus Humaninsulin) betrachteten festen Kombinationstherapien mit Sitagliptin + Metformin auch mit den korrespondierenden freien Wirkstoffkombinationen realisiert werden können. In den in Tabelle 3-6 genannten Modulen 3A bis 3C wird ausschließlich Bezug genommen auf die feste Kombination der Wirkstoffe mit Janumet[®] und Velmetia[®]. Die Nutzenbewertung von freien Kombinationstherapien mit Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®]) erfolgt unabhängig davon und wird gegenüber der gleichen zweckmäßigen Vergleichstherapien und Patientenpopulation vorgenommen.

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

In Modul 3A wird die Zielpopulation für eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin bestimmt. Die zweckmäßige Zweifach-Kombinationstherapie ist Metformin und ein Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid).

Die Zielpopulation für eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin + Sitagliptin rekrutiert sich aus zwei definierten Subgruppen (Tabelle 3-7):

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

Tabelle 3-7: Zielpopulation für eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin + Sitagliptin: Anzahl der Patienten und Anteil an allen Typ 2 Diabetes mellitus Patienten mit einer medikamentöser Therapie

Therapie	Anzahl Patienten	Anteil
Patienten mit einer medikamentösen Therapie	3.992.681	100 %
Orale Mehrfachtherapie (Zweifach- und Dreifach-Kombinationstherapie)	852.707	21,36 %
Orale Zweifachtherapie (mit Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum)	671.955	16,83 %
GLP-1 Mimetika + Metformin	15.942	0,4 %

IMS® Disease Analyzer (2012), MSD data on file
 GLP-1: Glucagon-like peptide-1

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

Insgesamt erhielten 852.707 Patienten (21,36%) eine orale Zweifach- oder Dreifach-Kombinationstherapie mit Metformin und einem oder zwei beliebigen weiteren oralen anti-hyperglykämischen Medikamenten. Für Modul 3A resultiert hieraus eine Zielpopulation von 671.955 Patienten (16,83%), die sich aus Patienten rekrutiert, die eine orale Zweifach-Kombinationstherapie erhalten mit Metformin und einem weiteren oralen Antidiabetikum als aktiven Wirkstoff. Zusätzlich werden in Modul 3A 15.942 Patienten berücksichtigt, die eine Behandlung mit Metformin + GLP-1 Mimetikum erhalten. Die Verteilung der Zielpopulation zwischen den einzelnen zu berücksichtigenden Wirkstoffen ist in Tabelle 3-8 gezeigt.

Tabelle 3-8: Zielpopulation für eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin – Gesamtzahl der Patienten und Anteil der zu berücksichtigenden Behandlungsstrategien an allen medikamentös behandelten Patienten

Patientengruppe	Anzahl	Anteil
Zielpopulation für Sitagliptin + Metformin	687.897	17,23 %
Orale Zweifachtherapie mit Metformin und einem weiteren Antidiabetikum	671.955	16,83 %
Metformin + DPP4 Inhibitoren	337.419	8,45 %
Metformin + Sulfonylharnstoff	288.617	7,23 %
Metformin + Glitazone	13.568	0,34 %
Metformin + Sonstige	32.351	0,81 %
GLP-1 Mimetikum + Metformin	15.942	0,40 %

Quelle: IMS® Disease Analyzer (2012), MSD data on file
 DPP4: Dipeptidyl-Peptidase 4; GLP-1: Glucagon-like peptide-1
 Patienten mit einer medikamentösen Therapie: 3.992.681 (100%)

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Zielpopulation für eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin wird mit 687.897 Patienten bestimmt (Tabelle 3-9).

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ¹	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sitagliptin + Metformin	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden	erheblich	687.897
Quellen: ¹ Fachinformationen zu Janumet®, Velmetia®, Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete; Stand November 2012			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 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 einer festen Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin ein Zusatznutzen bestimmt wurde betrug 687.897 oder 17,23% aller medikamentös behandelten Patienten (Tabelle 3-10). Für alle Patienten in dieser Gruppe wurde der Zusatznutzen gegenüber einer oralen Zweifachtherapie mit Sulfonylharnstoff + Metformin bestimmt. Es wird ein erheblicher therapeutisch relevanter

Zusatznutzen in Anspruch genommen, die begründenden Daten sind im Detail in Modul 4A für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin 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 des IDF Diabetes Atlas berücksichtigte als Datenquellen Angaben in wissenschaftlichen Publikationen, Krankheitsregister, Krankenhausstatistiken und Statistiken von Regierungsbehörden und Krankenkassen auf regionaler und nationaler Ebene. Die einzelnen Quellen wurden von der IDF hinsichtlich ihrer Verlässlichkeit überprüft und gewichtet sowie bei der Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz berücksichtigt. Diagnosedaten auf der Basis des oralen Glukose Toleranztests und Aussagen zur Häufigkeit der Erkrankung aus großen Studien erreichten das höchste Akzeptanzniveau, Eigenberichte der Patienten und Ergebnisse aus kleinen Studien die geringste Akzeptanz. Weitere Details zur Methodik der Datenerhebung, der Analyse und Extrapolation der Daten sind im IDF Diabetes Atlas aufgeführt (IDF, 2012).

Aussagen zur Patientenzahl und Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus im IMS[®] Disease Analyzer berücksichtigten die Diagnose- und Verschreibungsdaten eines repräsentativen Panels von 875 Arztpraxen mit 1.079 Ärzten und insgesamt 1.876.945 behandelten Patienten. Im Panel vertretene Arztgruppen waren hausärztlich tätige Allgemeinärzte und Internisten. Die Auswahl der Praxen wurde derart durchgeführt, dass die erhobenen Patientendaten innerhalb einer Fachrichtung repräsentativ waren hinsichtlich demographischer Merkmale, Diagnosen und Therapien. Die Datenerhebung erfolgte für das Kalenderjahr 2011. Typ 2 Diabetes mellitus Patienten wurden über eine gesicherte Diagnose (ICD-10: E11) und/oder mindestens eine Verordnung eines oralen Antidiabetikums oder GLP-1 Agonisten identifiziert. Die Diabetestherapie war wie folgt definiert: orale Antidiabetika (ATC: A10H – A10N), Insuline (ATC: A10C) und GLP-1 Agonisten (ATC: A10S). In 2011 behandelten die Ärzte im betrachteten Panel insgesamt 116.353 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus. Um eine Schätzung für ganz Deutschland zu erhalten wurden die Ergebnisse der Stichprobe hochgerechnet.

Weitere Literatur zur Epidemiologie des Typ 2 Diabetes mellitus in Deutschland wurde nicht berücksichtigt. Die bei einer Internet-Recherche und Literatur-Recherche identifizierte Literatur war uneinheitlich hinsichtlich der Methodik der Datenerhebung, der berücksichtigten Altersgruppen und der berichteten Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung.

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. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998. 352(9131): p. 854-65.
2. Berlin-Chemie, Fachinformation Xelevia. 2012: www.fachinfo.de.
3. Berlin-Chemie, Fachinformation Velmetia. 2012: www.fachinfo.de.
4. Campbell, I.W., Metformin and glibenclamid: comparative risks. *British Medical Journal*, 1984. 289: p. 289.
5. Glaeske, G., Untersuchung der Versorgung von Typ 2-Diabetikern mit Glimperid und Glibenclamid und Zusammenhänge mit der Häufigkeit von Hypoglykämie-bedingten Krankenhausaufenthalten anhand von Leistungsdaten der GKV. 2004, Universität Bremen, Zentrum für Public Health.
6. Grimmsmann, T. and W. Himmel, [Relation between defined daily doses (DDD) and prescribed daily doses: a 3-month analysis of outpatient data from a statutory health insurance company]. *Gesundheitswesen*, 2010. 72(7): p. 412-8.
7. IMS, Therapie der Type-2-Diabetes Patienten (IMS Disease Analyzer) [MSD data on file]. 2012.
8. International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas 5th Edition – Diabetes estimates*. 2012 06.12.2012].
9. Krobot, K.J., et al., Lower risk of hypoglycemia with sitagliptin compared to glipizide when either is added to metformin therapy: a pre-specified analysis adjusting for the most recently measured HbA(1c) value. *Curr Med Res Opin*, 2012. 28(8): p. 1281-7.
10. Matthaei, S., et al., Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ2. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 2009. 4(01): p. 32-64.
11. Meinert, C.L., et al., A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes*, 1970. 19(Supplement 2): p. Suppl:789-830.
12. MSD Sharp&Dohme, Fachinformation Januvia. 2012: www.fachinfo.de.
13. MSD Sharp&Dohme, Fachinformation Janumet. 2012: www.fachinfo.de.

14. Sanofi-Aventis, AMARYL Prescribing Information (US). 2012:
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungsmodus ²	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr ²	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ²
Sitagliptin + Metformin	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden	Die übliche Anfangsdosis von Janumet [®] , Xelvia [®] sollte sich bei Patienten, deren Blutzucker mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist, aus Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50mg (100mg Gesamttagesdosis) sowie der bisherigen Metformindosierung ergeben. Janumet[®], Velmetia[®] 2 x täglich; 50mg/850mg 50mg/1.000mg	kontinuierlich	365
Metformin	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden	Die Dosierung sollte einschleichend begonnen werden. Im allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500mg bzw. 850mg Metforminhydrochlorid 1- oder 2-mal täglich Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3g Metforminhydrochlorid täglich Metformin 1 – 2 x täglich; 850 - 1.000mg	kontinuierlich	365
Glimepirid		Die Anfangsdosis beträgt 1mg pro Tag. Steigerung der Dosis schrittweise, in Intervallen von etwa 1-2 Wochen, auf ca. 2, 3 oder 4mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6mg Glimepirid pro Tag Glimepirid: 1 x täglich; 1 - 6mg	kontinuierlich	365
Glibenclamid		Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5mg pro Tag Die empfohlene Maximaldosis beträgt 10,5mg Glibenclamid pro Tag Glibenclamid: 1 – 3 x täglich; 3,5mg	kontinuierlich	365
Quellen: ¹ Fachinformationen zu Janumet [®] , Velmetia [®] , Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete; ² Fachinformation zu Janumet [®] , Velmetia [®] , Glimepirid (Glimepirid AbZ [®]), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ [®]), Metformin (Metformin AbZ); Abschnitt 4.2 Dosierung. Stand November 2012.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Modul 3A zu bewertende Therapie ist eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin + Sitagliptin. Die definierte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Metformin + Sulfonylharnstoff. Von den zu berücksichtigenden Sulfonylharnstoffen Glimepirid und Glibenclamid sind beide für eine Kombinationstherapie mit Metformin zugelassen. Daraus resultieren zusätzlich zur festen Kombination mit Sitagliptin + Metformin drei Einzelwirkstoffe (Metformin, Glimepirid und Glibenclamid) die in Modul 3A zu betrachten sind und die in Tabelle 3-11 hinsichtlich der geeigneten Patientengruppe, der Dosierung und

möglichen Einschränkungen und Gegenanzeigen charakterisiert sind. Für alle hier betrachteten Wirkstoffe und daraus resultierende Wirkstoffkombinationen gilt einheitlich und in Übereinstimmung mit der jeweiligen Fachinformation, dass die anti-hyperglykämische Therapie täglich, an 365 Tagen im Jahr verabreicht werden sollte.

Gemäß Fachinformation für Janumet[®] und Velmetia[®] kann die feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin bis zu einer maximalen Tagesdosis für Sitagliptin von 1.000mg verabreicht werden. Daraus folgt für beide Präparate eine Metformin-Tagesdosis von 1.700mg (2x850mg) bzw. 2.000mg (2x1.000mg). In Modul 3A wurde in Übereinstimmung mit der Fachinformation bei der Bestimmung der Kosten für die zVT, ein Metformin-Dosierungsschema von 1-3 x 1.000mg berücksichtigt. Dosierung und Kosten für Glibenclamid und Glimepirid wurden ebenfalls entsprechend den Vorgaben aus der Fachinformation berücksichtigt.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ²
Sitagliptin + Metformin	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden	365
Metformin		365
Glimepirid		365
Glibenclamid		365
Quellen:		
¹ Fachinformationen zu Janumet [®] , Velmetia [®] , Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete; ² Fachinformation zu Janumet [®] , Velmetia [®] , Glimepirid (Glimepirid AbZ [®]), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ [®]), Metformin (Metformin AbZ); Abschnitt 4.2 Dosierung. Stand November 2012.		

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ¹

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	DDD
Sitagliptin + Metformin	365 DDD	Standarddosis 2 Applikationsformen
Metformin	365 DDD	2 g
Glimepirid	365 DDD	2 mg
Glibenclamid	365 DDD	10 mg

Quelle:
Fricke U, Günther J, Zawinell, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC Index mit DDD Angaben. WIDO GKV Arzneimittelindex (April 2012). ATC-Codes: Janumet®, Velmetia®: A10BD07; Glimepirid A10BB12; Glibenclamid A10BB01; Kombinationsinsulin A10AD, Metformin A10BB12.

¹ Einzeldarstellung der berücksichtigten Wirkstoffe und Kombinationspräparate
DDD: daily defined dose;

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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 3-12 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten in einheitlicher Weise für die drei zu berücksichtigenden Wirkstoffe Metformin, Glimepirid und Glibenclamid und somit auch für die in Modul 3A zu berücksichtigende zVTs Metformin + Glimepirid und Metformin + Glibenclamid. Auf die feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin sind ebenfalls 365 Behandlungstage anzuwenden.

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

10mg. Für die feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin (ATC-Code: A10BD07) wird auf die Standarddosis verwiesen, diese beträgt für Sitagliptin 100mg.

Für die Berechnung der Dosierung und der Therapiekosten wird davon ausgegangen, dass alle zu berücksichtigenden Einzelwirkstoffe und Kombinationspräparate entsprechend den Vorgaben in der jeweiligen Fachinformation verordnet werden. Die feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin hat eine Zulassung für die Behandlung von Patienten mit einer glomerulären Filtrationsrate ≥ 60 ml/min; daraus folgt, dass alle Patienten der Zielpopulation Sitagliptin mit einer Tagesdosis von 100 mg erhalten. Es ergeben sich weiterhin keine Einschränkungen oder Dosisanpassungen für Glimepirid und Glibenclamid.

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ¹

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Sitagliptin + Metformin	<u>Sitagliptin + Metformin (50 mg/850mg)</u> 56 Tabletten: Taxe-VK = 61,42 €	52,96 € ¹ (2,05 € ² ; 6,41 € ³)
	196 Tabletten: Taxe-VK= 187,97 €	163,50 € ¹ (2,05 € ² ; 22,42 € ³)
Sitagliptin + Metformin	<u>Sitagliptin + Metformin (50 mg/1000mg)</u> 56 Tabletten: Taxe-VK = 61,42 €	52,96 € ¹ (2,05 € ² ; 6,41 € ⁴)
	196 Tabletten: Taxe-VK= 187,97 €	163,50 € ¹ (2,05 € ² ; 22,42 € ⁴)
Metformin	<u>Metformin 1000 mg</u> 30 Tabletten: FB = 11,66 €	9,54 € ¹ (2,05 € ² ; 0,07 € ⁴)
	120 Tabletten: FB = 15,52 €	13,10 € ¹ (2,05 € ² ; 0,37 € ⁴)
	180 Tabletten: FB = 18,59 €	15,92 € ¹ (2,05 € ² ; 0,62 € ⁴)
Glimepirid	<u>Glimepirid 1mg</u> 30 Tabletten: FB = 11,46 €	9,36 € ¹ (2,05 € ² ; 0,05 € ⁴)
	120 Tabletten: FB = 14,32 €	11,99 € ¹ (2,05 € ² ; 0,28 € ⁴)
	180 Tabletten: FB = 16,68 €	14,17 € ¹ (2,05 € ² ; 0,47 € ⁴)
Glimepirid	<u>Glimepirid 6mg</u> 30 Tabletten: FB = 18,85 €	16,16 € ¹ (2,05 € ² ; 0,64 € ⁴)
	120 Tabletten: FB = 54,74 €	49,21 € ¹ (2,05 € ² ; 3,48 € ⁴)
	180 Tabletten: FB = 82,34 €	74,69 € ¹ (2,05 € ² ; 5,60 € ⁴)
Glibenclamid	<u>Glibenclamid 3,5mg</u> 30 Tabletten: FB = 11,79 €	9,66 € ¹ (2,05 € ² ; 0,08 € ⁴)
	120 Tabletten: FB = 13,67 €	11,39 € ¹ (2,05 € ² ; 0,23 € ⁴)
	180 Tabletten: FB = 14,74 €	12,37 € ¹ (2,05 € ² ; 0,32 € ⁴)
Quelle: Lauer-Taxe (Stand Februar 2013); eigene Berechnungen; § 130 und § 130a SGB V ¹ Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte. ² Rabatt nach § 130 SGB V. ³ Rabatt nach § 130a, Abs 1a SGB V. ⁴ Rabatt nach § 130a, Abs 3a SGB V. ⁵ Rabatt nach § 130a, Abs 3b SGB V. Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis; Taxe-HAP: Herstellerabgabepreis; FB: Festbetrag; GKV: gesetzliche Krankenversicherung Taxe-HAP (Herstellerabgabepreis): Janumet®, Velmetia® (Sitagliptin + Metformin) 56 Tabletten: €40,04; 196 Tabletten: €140,14; Stand: Februar 2013		

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

Der Herstellerabgabepreis (Taxe-HAP) und der Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK) war für die feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung identisch. Bei der nachfolgenden Diskussion der Kosten und den erwarteten Versorgungsanteilen im Abschnitt 3.3.6 wird davon ausgegangen, dass die Preise für beide Handelsnamen auch in Zukunft gleich bleiben werden. Für die Berechnung der Kosten für Metformin, Glibenclamid und Glimperid wurde der gültige Festbetrag angesetzt.

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

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

Auf Janumet[®] und Velmetia[®] fand ein Abschlag von 16% vom Herstellerabgabepreis Anwendung (§ 130a Abs. 1a SGB V). Nach § 130a Abs. 3b findet auf patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel ein Abschlag von 10% des Hersteller-Abgabepreises (Taxe-HAP) Anwendung. Dieser Abschlag wurde zur Berechnung der Kosten für Metformin, Glimperid und Glibenclamid in Tabelle 3-14 berücksichtigt. Alle Angaben zu den Kosten der patentfreien Arzneimittel Metformin, Glimperid und Glibenclamid in Tabelle 3-14 erfolgten unter Berücksichtigung des derzeit gültigen Festbetrags für den jeweiligen Wirkstoff, Wirkstärke und Packungsgröße.

Kosten für Glipizid wurden in Tabelle 3-14 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 Glimperid und Glibenclamid wären, da für Sulfonylharnstoffe ein Festbetrag gilt.

Für die nachfolgende Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für alle betrachteten Patientengruppen jeweils das kostengünstigste Dosierungsschema berücksichtigt, das sich aus dem erlaubten Behandlungsmodus in der Fachinformation ergibt. Weiterhin wurde für alle

Wirkstoffe und Präparate ausschließlich die größte Packung (N3) bei der Berechnung des Tages- und Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ¹

Bezeichnung der zusätzlichen GKV Leistung	Sitagliptin + Metformin	Metformin	Glimepirid	Glibenclamid
Überwachung Patient	nicht definiert	nicht definiert	Ein Wechsel von Insulin auf Glimepirid sollte unter enger ärztlicher Überwachung vorgenommen werden ¹	Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Verlauf der Erkrankung, Stoffwechselkontrollen sollen in den empfohlenen regelmäßigen Abständen durchgeführt werden ¹
Kontrolle Blutzucker Harnzucker	nicht definiert	Routine Laboruntersuchungen zur Überwachung des Diabetes mellitus	... erfordert eine regelmäßige Kontrolle der Blut- und Harnzuckerwerte ²	... insbesondere sind Blut- und Harnzucker regelmäßig zu kontrollieren ¹
Kontrolle HbA1c Fruktosamin	nicht definiert	Routine Laboruntersuchungen zur Überwachung des Diabetes mellitus	... zusätzlich wird die Bestimmung des Anteils von glykosyliertem Hämoglobin empfohlen ²	... zusätzlich werden Kontrollen von HbA1c und/oder Fruktosamin empfohlen ¹
Kontrolle Leberfunktion	nicht definiert	nicht definiert	... regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion erforderlich ²	nicht definiert
Kontrolle Nierenfunktion	- mindestens 1x jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion - mindestens 2-4 mal jährlich bei Patienten mit Serum-Kreatinin-Spiegeln am oberen Normwert oder darüber und bei älteren Patienten	- mindestens 1x jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion - mindestens 2-4 mal jährlich bei Patienten mit Serum-Kreatinin-Spiegeln am oberen Normwert oder darüber und bei älteren Patienten	nicht definiert	nicht definiert
Kontrolle Blutbild	nicht definiert	nicht definiert	... regelmäßige Kontrolle des Blutbilds (insbesondere der Leukocyten und Thrombocytenzahl erforderlich) ²	nicht definiert
Kontrolle Blutfettwerte	nicht definiert	nicht definiert	nicht definiert	... zusätzlich werden Kontrollen von weiteren Parametern (z.B. Blutfettwerten) empfohlen ¹
Quellen: Fachinformationen zu Janumet [®] , Velmetia [®] (Sitagliptin + Metformin), Glimepirid (Glimepirid AbZ [®]), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ [®]), Metformin (Metformin AbZ [®]); Stand September 2012: Abschnitte 4.2; Dosierung, Art und Dauer der Anwendung; und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. ¹ Einzeldarstellung der berücksichtigten Wirkstoffe und Kombinationspräparate				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Auf der Basis der Fachinformation für Janumet[®], Velmetia[®], Metformin, Glimepirid und Glibenclamid sind verschiedene zusätzliche Leistungen begleitend zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus durchzuführen (Tabelle 3-15). Während die Fachinformationen für die feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin lediglich regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion vorsehen, sind für Metformin, Glimepirid und Glibenclamid

eine Reihe zusätzlicher Kontrollen erforderlich (Tabelle 3-15). Hierzu gehören für Metformin, Glimepirid und Glibenclamid 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 Glimepirid und zur regelmäßigen Stoffwechselkontrolle unter Behandlung mit Glibenclamid. Für Glimepirid sind zusätzliche Kontrollen der Blutbilds und der Leberwerte empfohlen, während für Glibenclamid Kontrollen der Blutfettwerte empfohlen sind. Für die feste Zweifach-Kombinationstherapie Sitagliptin + Metformin ist keine Notwendigkeit für Untersuchungen der Leberfunktion definiert, allerdings sollte das Präparat nicht bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung eingesetzt werden.

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

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

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

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

Die Gesamtheit der zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen ist für die beiden in Modul 3A betrachteten Zweifach-Kombinationstherapien in Tabelle 3-17 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).

Wie in Abschnitt 3.2.2 ausgeführt ist, ist auf der Basis der vorliegenden Daten und publizierten klinischen Literatur, Empfehlungen in nationalen und internationalen Behandlungsleitlinien und den Fachinformationen von einem hohen Hypoglykämierisiko für Sulfonylharnstoff auszugehen. In Modul 3A wird daher davon ausgegangen, dass das Kriterium "instabile Stoffwechsellage" auf alle Kombinationstherapien mit Glimepirid und Glibenclamid 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 oder 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 daher zunächst auf frühere KV-spezifische Empfehlungen zur Verordnung von Blutzuckerteststreifen zurückgegriffen. Bereits vor der AM-RL von 2011 hatten alle 17 Kassenärztlichen Vereinigungen Empfehlungen für eine wirtschaftliche Verordnungsmenge mit Blutzuckerteststreifen mit Erläuterungen herausgegeben (beta Institut 2010). Diese Empfehlungen bezogen sich u.a. auf die in Modul 3A berücksichtigte Therapiesituation mit oralen Antidiabetika ohne diese näher zu spezifizieren. Während in 2010 sieben KVen explizite Verordnungsempfehlungen für den Einsatz von Blutzuckerteststreifen bei Therapie mit OAD aussprachen, überließen 10 KVen die Entscheidung dem Arzt, Blutzuckerteststreifen zu verordnen soweit notwendig und sinnvoll, und unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebots.

Um die aktuellen Empfehlungen von KVen zur Verordnung von Blutzuckerteststreifen im Dossier zu berücksichtigen, hat MSD im August/September 2012 eine entsprechende Aktualisierung dieser KV-Empfehlungen durchgeführt. Ziel der Aktualisierung war es, aktuelle Angaben zur empfohlenen Verordnung und Erstattung von Blutzuckerteststreifen auf KV-Ebene zu erhalten. Die Ergebnisse sind für alle 17 KVen in Tabelle 3-16 aufgeführt,

soweit dies von Bedeutung für Zweifach-Kombinationstherapien mit Metformin + Sulfonylharnstoff (Glimepid, Glibenclamid) und Sitagliptin + Metformin war.

In Zusammenhang mit einer oralen anti-hyperglykämischen Therapie bewerten alle KVen die Verordnung von maximal 50 Blutzuckerteststreifen je Behandlungsereignis/Quartal als empfohlen (Tabelle 3-16). Gleichzeitig bekräftigten die KVen in ihren Empfehlungen die Gültigkeit der AM-RL von 2011 ohne weitere erläuternde Kommentare.

Tabelle 3-16: Verordnung von Blutzuckermessstreifen zu Lasten der GKV: Wirtschaftliche Verordnungsmenge in den einzelnen KV Bezirken

KV Bezirk	Orale Antidiabetika (OAD)
KV Baden-Württemberg	50 ¹
KV Bayern	50 ²
KV Berlin	50 ²
KV Brandenburg	50 ²
KV Bremen	50
KV Hamburg	50
KV Hessen	50 ²
KV Mecklenburg-Vorpommern	50
KV Niedersachsen	50 ²
KV Nordrhein	50 ²
KV Rheinland-Pfalz	50
KV Saarland ¹	50
KV Sachsen	50 ^{1,3}
KV Sachsen-Anhalt	50 ^{1,3}
KV Schleswig-Holstein	50 ¹
KV Thüringen	50 ^{1,3}
KV Westfalen-Lippe	50 ²
Quellen: MSD Anfrage bei kassenärztlichen Vereinigungen zur empfohlenen Verordnung von Blutzuckerteststreifen (2012). Einzelquellennachweis: KV Baden-Württemberg: 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). ¹ Pro Quartal; ² pro Behandlungssituation; ³ Auskunft auf Anfrage MSD	

Unter der Berücksichtigung der Angaben der KVen von 2012 zur empfohlenen Verordnung von Blutzuckerteststreifen bei Gaben von oralen Antidiabetika (OAD) ergibt sich einheitlicher Durchschnittswert für die Verordnung und Erstattung von Blutzuckerteststreifen

von 50 Blutzuckerteststreifen je Behandlungsereignis/Quartal. Diese Anzahl ist auch gleichzeitig als maximale Anzahl je Quartal die durch die AM-RL festgelegt wurde, ohne dass eine Unterscheidung zwischen verschiedenen oralen Behandlungsoptionen, Mono- oder Kombinationstherapien getroffen wurde.

Für die Verordnung von Blutzuckerteststreifen in Verbindung mit OADs gelten für alle KVen Einschränkungen. Grundsätzlich sind Blutzuckerteststreifen in Verbindung mit OAD nicht zu Lasten der GKV abrechenbar, mit Ausnahme von besonderen medizinischen Erfordernissen. In Modul 3A wird davon ausgegangen, dass diese Erfordernisse durch das erhöhte Hypoglykämierisiko bei Verordnung von Sulfonylharnstoffen gegeben sind. In Modul 3A werden daher die erlaubten 50 Blutzuckerteststreifen pro Quartal auf die beiden zVT's Metformin + Glimepirid und Metformin + Glibenclamid angewandt.

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.

Sonstige, zusätzlich notwendige GKV Leistungen in Verbindung mit erforderlichen Blutzuckertests

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 Zweifach-Kombinationstherapie je Quartal 50 Lanzetten erforderlich sind. Eine Mehrfachverwendung von Lanzetten ist laut Packungsbeilage nicht empfohlen, da dies mit einem Risiko von Verunreinigungen und Infektionen verbunden ist.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (in Verbindung mit den zu berücksichtigenden Wirkstoffkombinationen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ²	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Sitagliptin + Metformin	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden	Messung des HbA1c	1 pro Quartal	4
		Versandpauschale	1 pro Quartal	4
		Labor Nierenfunktion (Kreatinin)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Labor (AP, GOT, GPT, γ -GT)	1 pro Arztbesuch	4
Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid)	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden	Messung des HbA1c	1 pro Quartal	4
		Versandpauschale	1 pro Quartal	4
		Labor Nierenfunktion (Kreatinin)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Labor (AP, GOT, GPT, γ -GT)	1 pro Arztbesuch	4
		Blutstatus	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Blutzuckerteststreifen	50 pro Quartal	200
		Lanzetten	50 pro Quartal	200
		Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung 5 Jahre)	0,2
Quellen: ¹ Fachinformationen zu Janumet [®] , Velmetia [®] , Abschnitt 4.1 Anwendungsgebiete; ² Fachinformation zu Janumet [®] , Velmetia [®] , Glimepirid (Glimepirid AbZ [®]), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ [®]), Metformin (Metformin AbZ); Abschnitt 4.2 Dosierung. Stand November 2012.				

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-18 listet die Kosten pro Einheit für jede der berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auf (Tabelle 3-17). Die Bestimmung der Kosten für die genannten Laboruntersuchungen erfolgte auf der Basis des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM). Die Kosten für Blutzuckermessgerät, Blutzuckerteststreifen,

Lanzetten 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 3-19 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 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-9 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-10 (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 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ²	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Tausend Euro
Sitagliptin + Metformin	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden	HbA1c, Laboruntersuchungen, Versand	31,40 €	21.599,97 €
Sulfonylharnstoff (Glimepirid) + Metformin	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden	HbA1c, Laboruntersuchungen, Versand Blutzuckermessung,	195,16 €	134.248,60 €
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) + Metformin	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden	HbA1c, Laboruntersuchungen, Versand Blutzuckermessung,	195,16 €	134.248,60 €
Quellen: ¹ Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xeluvia®) 4.1 Anwendungsgebiete ² Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xeluvia®), Stand Februar 2013; Glimepirid (Glimepirid AbZ®), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ®), Metformin (Metformin AbZ); Stand November 2012. 4.2 Dosierung MSD eigene Recherchen und Berechnungen				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-9, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-10) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro ^a
Sitagliptin 100 mg + Metformin 2000 mg	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden	Sitagliptin: 608,95 € Zusatzkosten: 31,40 € Summe: 640,35 € - 640,35 €	Sitagliptin: 418.891,54 € Zusatzkosten: 21.599,97 € Summe: 440.491,50 €
Sulfonylharnstoff (Glimepirid) 1-6 mg + Metformin 1000-3000 mg	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden	Glimepirid: 28,72 € - 151,45 € Metformin: 32,29 € - 96,86 € Zusatzkosten: 195,16 € Summe: 256,17 € - 443,47 €	Glimepirid: 19.758,79 € - 104.182,46 € Metformin: 22.211,03 € - 66.633,09 € Zusatzkosten: 134.248,60 € Summe: 176.218,42 € - 305.064,15 €
Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) 3,5-10,5 mg + Metformin 1000-3000mg	Zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin + Metformin behandelt werden	Glibenclamid: 25,08 € - 75,24 € Metformin: 32,29 € - 96,86 € Zusatzkosten: 195,16 € Summe: 252,53 € - 367,27 €	Glibenclamid: 17.253,55 € - 51.760,64 € Metformin: 22.211,03 € - 66.633,09 € Zusatzkosten: 134.248,60 € Summe: 173.713,18 € - 252.642,33 €
Quellen: ¹ Fachinformationen zu Sitagliptin (Januvia®, Xelvia®) 4.1 Anwendungsgebiete, Stand Februar 2013; MSD eigene Berechnungen. Zielpopulation: 687.897			
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

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

Ausgehend von den vorangegangenen Ausarbeitungen zur Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz des Typ 2 Diabetes mellitus (Abschnitt 3.2.3) wurde die Anzahl der relevanten GKV Patienten für das Jahr 2014 mit ca. 4,055 Millionen bestimmt. Dies entspricht einem Anstieg von ca. 63 Tsd. (+1,58%) gegenüber den 3,992 Millionen medikamentös behandelten Patienten, die für das Jahr 2011 bestimmt wurden.

Eine Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für jede einzelne der betrachteten Behandlungssituationen (Tabelle 3-6) ist in den Modulen 3A bis 3C gegeben. Keine Berücksichtigung findet in den Modulen 3A bis 3C die Entwicklung der Versorgungsanteile für die freie Kombinationstherapie mit Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®]) + Metformin, die getrennt dargestellt und diskutiert wird.

Für die in Modul 3A gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin + Sulfonylharnstoff diskutierte feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin ergibt sich für den Zeitraum 2014 bis 2016 ein erwarteter Anstieg des Janumet[®]-Versorgungsanteils von ca. 106 Tsd. auf ca. 120 Tsd. (Tabelle 3-21). Für den gleichen Behandlungsmodus ergibt sich für Velmetia[®] ein erwarteter Anstieg des Versorgungsanteils von 112 Tsd. in 2014 auf 121 Tsd. in 2016 (Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Erwartete Entwicklung des Versorgungsanteils für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin für den Zeitraum 2014 bis 2016 (Angaben in Tausend Patienten)

Behandlungsmodus	2014	2015	2016
Janumet [®] ¹	106	114	120

Velmetia ^{®1}	112	118	121
Quelle: IMS Disease Analyzer (2012) und eigene Berechnungen MSD			
¹ Definiert als alle Patienten die eine Behandlung mit Janumet [®] oder Velmetia [®] erhalten, mit Metformin + Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie			

Grundlegende Annahmen bei der Berechnung der Versorgungsanteile für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin (Module 3A bis 3C)

Die zukünftige Entwicklung der Anzahl der Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus wurde mit einem Patienten basierten Forecast Modell bestimmt. Ausgehend von demographischen und epidemiologischen Daten zur Bevölkerungsentwicklung in Deutschland (Bevölkerung >20 Jahre) wurde zunächst die Anzahl der behandelten Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus für die kommenden Jahre bestimmt. Folgende Parameter wurden bei der Modellierung der zukünftigen Patientenzahl berücksichtigt:

Angaben zur erwarteten Bevölkerungsentwicklung wurden der 12ten Bevölkerungsvorausberechnung entnommen (Statistisches Bundesamt 2009). Es wurde das mittlere Szenario der Bevölkerungsentwicklung berücksichtigt.

Die Bestimmung der Prävalenz des Typ 2 Diabetes mellitus erfolgte auf Basis der Angaben des IMS Disease Analyzer und des IDF Diabetes Atlas, 5. Auflage für das Jahr 2011. Die Therapierate für das Jahr 2011 wurde mittels IMS Disease Analyzer Daten bestimmt.

Für die Altersgruppe >20 Jahre wurden im Modell Annahmen zur Patientenzahl mit IMS Verbrauchsdaten für die Jahre 2009 – 2011 validiert. Dazu wurden aus den Absätzen in Standardeinheiten (Quelle IMS Retail), dem täglichen Verbrauch pro Patient (Quelle IMS Disease Analyzer) und der durchschnittlichen Therapiedauer (Quelle IMS Disease Analyzer) die Anzahl Patienten ermittelt und mit dem Ergebnis der epidemiologischen Daten abgeglichen. Anschließend wurde die Patientenzahl pro Produkt berechnet und mittels exponentieller Glättung nach Holt abschließend die zukünftige Anzahl Patienten pro Produkt bestimmt.

In diesem Forecast Modell wurden als zukünftige Ereignisse ausschließlich die Einführung neuer Produkte berücksichtigt. Zur Einschätzung des Einflusses der Neueinführungen auf die Entwicklung der Patientenzahlen und Marktanteile wurden die zugänglichen klinischen Studien und Sekundärquellen wie der Report Metabolic Disorder Study: Typ 2 Diabetes (Decision Resources 2012) berücksichtigt. Mittels dieser Informationen wurden Annahmen über die maximalen Patientenanteile, der Patientenentwicklung und des Einflusses auf die bereits im Markt befindlichen Produkte getroffen und abschließend die Patienten pro Produkt/Produktklasse der Jahre 2014 bis 2016 bestimmt.

Grundlegende Annahmen bei der Berechnung der Versorgungsanteile für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin

Die Patientenzahl für eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin wurde für Patienten bestimmt, die mit Metformin unzureichend behandelt sind, unter Berücksichtigung der folgenden Parameter:

- Der demographische Wandel führt zu einer wachsenden Anzahl Patienten mit fortgeschrittenem Typ 2 Diabetes mellitus und begleitender Störung der Nierenfunktion.
- Gegenanzeigen und Kontraindikationen für Patienten mit Nierenschädigung führen zu abnehmenden Verordnungszahlen für Metformin, Glimepirid und Glibenclamid.
- Mögliche off label Verordnungen von Metformin, Glibenclamid und Glimepirid bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung werden abnehmen und durch zugelassene Medikamente ersetzt wie z.B. DPP-4 Inhibitoren.

Zusammenfassend gilt, dass die vermehrte Zulassung von DPP-4 Inhibitoren und die damit verbundenen Möglichkeit wirksame Medikamente ohne Schadenspotential on label verordnen zu können, wichtiger wird für die Behandlung zunehmend multimorbider Patienten.

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 3-22) berücksichtigt als Variablen lediglich die erwartete Veränderung der Prävalenz und Inzidenz des T2DM und des Versorgungsanteils für Janumet[®] und Velmetia[®], wie von MSD und von Berlin Chemie angenommen. Nicht berücksichtigt wurden die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, möglichen Änderungen der Preise und der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte in den kommenden Jahren.

Tabelle 3-22: Erwartete Entwicklung der Jahrestherapiekosten für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin für den Zeitraum 2014 bis 2016 (Angaben in Tausend Euro)

Behandlungsmodus	2014	2015	2016
Janumet [®] ¹	64.549	69.420	73.074
Velmetia [®] ¹	68.202	71.856	73.683
Grundlage: erwartete Entwicklung der Versorgungsanteile wie in Tabelle 3-21 gezeigt und konstanten jährlichen Kosten für die betrachtete feste Kombinationstherapie von € 608,95 (Tabelle 3-20). Keine Berücksichtigung der Kosten für erforderliche Zusatzleistungen. ¹ Definiert als alle Patienten die eine Behandlung mit Janumet [®] oder Velmetia [®] erhalten, mit Metformin + Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie			

Grundlegende Annahmen bei der Abschätzung der Entwicklung der Jahrestherapiekosten für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin (Modul 3A)

Tabelle 3-22 zur Entwicklung der Jahrestherapiekosten für eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin im Zeitraum 2014 bis 2016 berücksichtigt ausschließlich die Kosten für Janumet® oder Velmetia®. Zusätzliche Leistungen zu Lasten der GKV (siehe Tabelle 3-17) wurden bei Abschätzung der zukünftigen Kostenentwicklung in Abschnitt 3.3.6 nicht berücksichtigt.

Für den Zeitraum von 2014 bis 2016 wurden unveränderte Jahrestherapiekosten von €607,84 für eine Behandlung mit Janumet® und Velmetia® angesetzt, unabhängig von der gewählten Dosierung. Grundlage dieser Einschätzung ist die Annahme, dass die Ende 2013 auslaufenden Regelungen des Preismoratoriums nicht verlängert werden und nicht durch neue Rabattregelungen mit einer ähnlichen Wirkung ersetzt werden. Weiterhin wurde angenommen, dass der Herstellerabgaberabatt von 16% auch über das Jahr 2013 hinaus bestehen bleibt. Daraus folgt die Annahme, dass auf die beiden verfügbaren Dosierungen von Janumet® und Velmetia® (50mg/850mg und 50mg/1.000mg) einheitliche Rabattregelungen Anwendung finden, was zu gleichen Kosten für die GKV führt, bei unveränderten Herstellerabgabepreisen.

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 Janumet®, Velmetia®, Metformin und Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid) wurden den jeweiligen Fachinformationen in ihrer aktuellen Form entnommen. Für die Bestimmung der DDD wurde die amtliche deutsche Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation berücksichtigt. Weiterhin wurden alle zusätzlich notwendigen GKV Leistungen unter Berücksichtigung der jeweils gültigen Fachinformation bestimmt.

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

Für die Bestimmung der Anzahl der erforderlichen Blutzuckerteststreifen wurden unterschiedliche Quellen berücksichtigt. Die empfohlene Anzahl von Blutzuckerteststreifen

wurde individuell für jede einzelne kassenärztliche Vereinigung (KV) bestimmt. Quellen hierfür waren die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zur wirtschaftlichen Verordnung von Blutzuckerteststreifen von April 2011 und Empfehlungen der einzelnen KVen zur wirtschaftlichen Verordnung von Blutzuckerteststreifen in den Jahren 2010 und 2012. Angaben zur wirtschaftlichen Verordnung von Blutzuckerteststreifen für das Jahr 2010 wurden einem Report des gemeinnützigen beta Instituts entnommen. Aktuelle Angaben zur wirtschaftlichen Verordnung von Blutzuckerteststreifen in 2012 wurden in einer von MSD im September durchgeführten Befragung bei allen 17 kassenärztlichen Vereinigungen erhoben. 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 Janumet[®] und Velmetia[®] 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. Decision Resources. Metabolic Disorder Study: Typ 2 Diabetes. 2012 [06.12.2012].
2. AbZ-Pharma, Fachinformation Glimepirid AbZ. 2007: www.fachinfo.de.
3. AbZ-Pharma, Fachinformation Glibenclamid AbZ. 2010: www.fachinfo.de.
4. AbZ-Pharma, Fachinformation Metformin AbZ. 2010: www.fachinfo.de.

5. Berlin-Chemie, Fachinformation Velmetia. 2012: www.fachinfo.de.
6. beta Institut für angewandtes Gesundheitsmanagement, Verordnung von Blutzuckerteststreifen. 2010, beta Institut für angewandtes Gesundheitsmanagement: <http://www.betanet.de/download/verordnung-blutzuckerteststreifen.pdf>
7. Bundesministerium für Gesundheit, 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 BAnz Nr. 90 (S. 2144) vom 16.06.2011, Bundesministerium für Gesundheit, Editor. 2011, Bundesministerium für Gesundheit, : www.bundesanzeiger.de.
8. Bundesministerium für Gesundheit, 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 BAnz AT 03.05.2012 B4, Bundesministerium für Gesundheit, Editor. 2012, Bundesministerium für Gesundheit: www.bundesanzeiger.de.
9. Fricke, U., et al., Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt, W.I.d.A.W.i.A.-B. GbR, Editor. 2012, Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) im AOK-Bundesverband GbR: <http://www.wido.de>.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss, Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028. 2012 (22. Oktober 2012). 2012.
11. IMS, Therapie der Type-2-Diabetes Patienten (IMS Disease Analyzer) [MSD data on file]. 2012.
12. International Diabetes Federation (IDF). Diabetes Atlas 5th Edition – Diabetes estimates. 2012 06.12.2012].
13. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 4. Quartal 2012. Arztgruppen-EBM: Arzt für Innere Medizin. 2012 06.12.2012].
14. Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg. Verordnungsforum Schwerpunkt Diabetes. 2005 06.12.2012].
15. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. Orientierungsrahmen Blutzuckermessung. KVB Infos 1-2/2012 2012 28.11.2012].
16. Kassenärztliche Vereinigung Berlin. Wann kann ich wie viele Blutzuckerteststreifen verordnen? Berliner Budget-Bulletin 2012 06.12.2012].

17. Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg. Wirtschaftliche Verordnung von Blutzuckerteststreifen. 2012 06.12.2012].
18. Kassenärztliche Vereinigung Bremen. 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]. 2012 06.12.2012].
19. Kassenärztliche Vereinigung Hamburg (KVH). 1. Nachtrag zur Prüfungsvereinbarung über das Verfahren zur Prüfung der Wirtschaftlichkeit durch die gemeinsame Prüfungsstelle- und den Beschwerdeausschuss. 2012 06.12.2012].
20. Kassenärztliche Vereinigung Hessen, Verordnungsfähigkeit von Blutzuckerteststreifen zur Selbstmessung. 2012, Kassenärztliche Vereinigung Hessen,.
21. Kassenärztliche Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern, Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht]. 2012.
22. Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen, KVN-Rezept-Info Nr. 21 - Neufassung Rezept-Info-Nr. 8 – Einsatz von Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2. 2011, Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen,.
23. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. Arznei- und Heilmittelvereinbarung 2012. KVNO extra 2012 06.12.2012].
24. Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz. Anlage 11 zum Vertrag zur Durchführung der strukturierten Behandlungsprogramme nach § 137f SGB V Diabetes mellitus Typ-2 auf der Grundlage des § 73a SGB V. 2010.
25. Kassenärztliche Vereinigung Saarland. Anleitung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise im Rahmen der Arznei- und Verbandmittelvereinbarung der KVS - April 2011 - 2011 06.12.2012].
26. Kassenärztliche Vereinigung Sachsen, Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht], M. Sharp&Dohme, Editor. 2012.
27. Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt, Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen-Anhalt zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht], M. Sharp&Dohme, Editor. 2012.
28. Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein. BLUTGLUKOSE-TESTSTREIFEN. KV INTERN DIABETES-KOMMISSION 2005 06.12.2012].

29. Kassenärztliche Vereinigung Thüringen, Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Thüringen zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht], M. Sharp&Dohme, Editor. 2012.
30. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, Verordnung von Harn- und Blutzuckerteststreifen – 2011, A. Arzneimittelvereinbarung, Editor. 2011, Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe,.
31. Matthaer, S., et al., Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ2. Diabetologie und Stoffwechsel, 2009. 4(01): p. 32-64.
32. MSD Sharp&Dohme, Fachinformation Janumet. 2012: www.fachinfo.de.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation der Behandler

Aus der Fachinformation für Sitagliptin/Metformin (Janumet[®]) ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Fachpersonals, 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. Allerdings besteht aufgrund des Metforminbestandteils von Janumet ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation

(insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung). Alkoholgenuss und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu vermeiden.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis der blutzuckersenkenden Therapie mit Janumet sollte individuell auf Basis des bisherigen Therapieregimes des Patienten, je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit festgelegt werden, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 100 mg Sitagliptin zu überschreiten.

Patienten, die mit der Maximaldosis einer Metforminmonotherapie unzureichend eingestellt sind:

Die übliche Anfangsdosis von Janumet sollte sich bei Patienten, deren Blutzucker mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist, aus Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) sowie der bisherigen Metformindosierung ergeben.

Patienten, die von einer Kombination der jeweiligen Einzelwirkstoffe Sitagliptin und Metformin umgestellt werden:

Bei den Patienten, die bereits eine Kombination der jeweiligen einzelnen Wirkstoffe Sitagliptin und Metformin erhalten haben, sollte die Umstellung auf Janumet initial mit den bisher eingenommenen Dosierungen von Sitagliptin und Metformin erfolgen.

Patienten, die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus der vertragenen Maximaldosis Metformin und einem Sulfonylharnstoff unzureichend eingestellt sind:

Die Dosierung von Janumet sollte Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht, enthalten. Falls Janumet in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegeben wird, kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffes erforderlich sein, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die mit einer Zweifachtherapie bestehend aus der vertragenen Maximaldosis Metformin und einem PPAR γ -Agonisten unzureichend eingestellt sind:

Die Dosierung von Janumet sollte Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht, enthalten.

Patienten, die durch eine Zweifachtherapie bestehend aus Insulin und der maximal vertragenen Dosis Metformin unzureichend eingestellt sind:

Die Dosierung von Janumet sollte Sitagliptin in einer Dosis von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) enthalten und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen entspricht. Wenn Janumet in Kombination mit Insulin angewendet wird, kann eine niedrigere Insulindosis erforderlich sein, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Um die verschiedenen Dosen von Metformin zu erreichen, ist Janumet in Stärken mit 50 mg Sitagliptin und jeweils 850 mg Metforminhydrochlorid oder 1.000 mg Metforminhydrochlorid erhältlich.

Alle Patienten sollten ihre Diät mit einer ausreichenden Kohlenhydratzufuhr während des Tages fortführen. Übergewichtige Patienten sollten ihre kalorienreduzierte Diät beibehalten.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Janumet sollte nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Leberfunktionsstörung

Janumet sollte nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Ältere Menschen

Da Metformin und Sitagliptin renal eliminiert werden, sollte Janumet mit zunehmendem Alter der Patienten mit vermehrter Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist angezeigt, um eine mit Metformin assoziierte Laktatazidose zu verhindern, insbesondere bei älteren Menschen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Für Patienten über 75 Jahre sind nur begrenzte Daten zur Sicherheit von Sitagliptin verfügbar und daher ist es mit Vorsicht einzusetzen.

Kinder und Jugendliche

Janumet wird aufgrund fehlender Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population nicht für Kinder unter 18 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

Janumet sollte zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die mit Metformin assoziierten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die gemeinsame Anwendung mehrfacher Dosen von Sitagliptin (50 mg zweimal täglich) und Metformin (1.000 mg zweimal täglich) führte bei Typ-2-Diabetikern nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Sitagliptin oder Metformin.

Mit Janumet wurden keine pharmakokinetischen Interaktionsstudien durchgeführt; allerdings liegen solche Studien für die einzelnen Wirkstoffe von Janumet, Sitagliptin und Metformin, vor.

Aufgrund des Metforminbestandteils von Janumet besteht ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation (insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung) (siehe Abschnitt 4.4). Alkoholgenuss und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu vermeiden.

Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, die vorwiegend renal durch tubuläre Sekretion eliminiert werden (z. B. Cimetidin) können mit Metformin durch Konkurrenz bezüglich gemeinsamer renaler tubulärer Transportsysteme interagieren. Eine Studie mit sieben gesunden Probanden zeigte, dass 400 mg Cimetidin zweimal täglich gegeben die systemische Exposition von Metformin (AUC) um 50 % und die C_{max} um 81 % erhöhten. Daher sollten eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers, eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereichs und Veränderungen der diabetischen Behandlung in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, die über renale tubuläre Sekretion eliminiert werden, gegeben werden.

Die intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu Niereninsuffizienz mit folgender Metforminakkumulation und einem Risiko einer Laktatazidose führen. Daher sollte die Behandlung mit Janumet vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen und erst 48 Stunden danach sowie nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Glukokortikoide (systemisch und topisch gegeben), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert sein und sein Blutzucker sollte häufiger kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

ACE-Hemmer können den Blutzuckerspiegel senken. Falls erforderlich, sollte die Dosis des Antidiabetikums während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten legen nahe, dass das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel gering ist.

Ciclosporin: Eine Studie untersuchte die Wirkung von Ciclosporin, einem starken P-Glykoprotein-Inhibitor, auf die Pharmakokinetik von Sitagliptin. Die gemeinsame Anwendung einer oralen Einzeldosis von 100 mg Sitagliptin und einer oralen Einzeldosis von 600 mg Ciclosporin vergrößerte die AUC von Sitagliptin um ca. 29 % und seine C_{\max} um ca. 68 %. Diesen Veränderungen der Pharmakokinetik von Sitagliptin wurde keine klinische Relevanz beigemessen. Die renale Clearance von Sitagliptin wurde nicht in relevantem Ausmaß beeinflusst. Daher sollten mit anderen P-Glykoprotein-Inhibitoren keine relevanten Wechselwirkungen zu erwarten sein.

In-vitro-Studien wiesen darauf hin, dass primär CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, das für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortliche Enzym ist. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion spielt die Metabolisierung, einschließlich der über CYP3A4, nur eine geringe Rolle für die Clearance von Sitagliptin. Die Metabolisierung könnte jedoch bei schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer oder terminaler Niereninsuffizienz verändern. Der Einfluss potenter CYP3A4-Inhibitoren bei Niereninsuffizienz wurde noch nicht in einer klinischen Studie untersucht.

In-vitro-Studien zum Transport zeigten, dass Sitagliptin ein Substrat für P-Glykoprotein und den organischen Anionentransporter 3 (OAT-3) ist. Der OAT-3-vermittelte Transport von Sitagliptin wurde *in vitro* durch Probenecid gehemmt; das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen wird jedoch als gering eingeschätzt. Die gleichzeitige Anwendung mit OAT-3-Inhibitoren wurde noch nicht *in vivo* untersucht.

Wirkung von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

In-vitro-Daten legen nahe, dass Sitagliptin CYP450-Isoenzyme weder hemmt noch induziert. Sitagliptin hatte in klinischen Studien keinen relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Simvastatin, Rosiglitazon, Warfarin oder oralen Kontrazeptiva, was *in vivo* zeigt, dass Sitagliptin eine geringe Neigung zu Wechselwirkungen mit Substraten von CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 und organischen Kationentransportern (organic cationic transporter, OCT) hat.

Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin und könnte P-Glykoprotein *in vivo* leicht hemmen.

Digoxin: Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin. Nach der Gabe von 0,25 mg Digoxin mit 100 mg Sitagliptin pro Tag über 10 Tage vergrößerte sich die Plasma-AUC von Digoxin um durchschnittlich 11 %, die Plasma- C_{\max} stieg um durchschnittlich 18 %. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Risiko-

Patienten für eine Digoxin-Toxizität sollten jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Sitagliptin bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen von Sitagliptin gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die begrenzten Daten, die vorliegen, lassen vermuten, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen nicht mit einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen assoziiert ist. Tierexperimentelle Studien mit Metformin zeigten keine schädlichen Effekte auf Schwangerschaft, embryonale oder fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe auch Abschnitt 5.3).

Janumet sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Patientin einen Kinderwunsch hat oder schwanger wird, sollte die Behandlung mit Janumet unterbrochen werden und so schnell wie möglich auf eine Therapie mit Insulin umgestellt werden.

Stillzeit

Es wurden keine Studien zu säugenden Tieren mit der Kombination der Wirkstoffe von Janumet durchgeführt. In tierexperimentellen Studien, die zu den einzelnen Wirkstoffen durchgeführt wurden, wurde jedoch gezeigt, dass sowohl Sitagliptin als auch Metformin in die Milch säugender Ratten übergehen. Metformin geht in kleinen Mengen in die menschliche Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Sitagliptin in die menschliche Muttermilch übergeht. Daher darf Janumet während der Stillzeit nicht eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Daten aus tierexperimentellen Studien legen keine schädlichen Auswirkungen einer Behandlung mit Sitagliptin auf die männliche und weibliche Fertilität nahe. Vergleichbare Daten beim Menschen liegen nicht vor.

Mit Janumet Tabletten wurden keine klinischen Therapiestudien durchgeführt. Es wurde jedoch die Bioäquivalenz von Janumet mit gleichzeitiger Anwendung von Sitagliptin und Metformin nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation Janumet®). Es wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Pankreatitis und Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Hypoglykämien wurden in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen (13,8 %) und Insulin (10,9 %) berichtet.

Eine tabellarische Übersicht der Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der aktuellen Version der Fachinformation Janumet.

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 3-23 beschrieben

Tabelle 3-23: Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Pharmakovigilanz-Aktivitäten (routinemäßige und	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung (routinemäßige
---------------------	--	---

	zusätzliche Maßnahmen)		und zusätzliche Maßnahmen)
Identifizierte Risiken			
Laktatazidose	Routinemäßige Aktivitäten	Pharmakovigilanz-	Labeling EU SPC Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Laktatazidose Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen,
Überempfindlichkeit einschließl. anaphylaktischer Reaktionen, Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, kutane Vaskulitis, exfoliative Hauterkrankungen und Stevens-Johnson Syndrom	Routinemäßige Aktivitäten	Pharmakovigilanz-	Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Hypoglykämie mit Sulfonylharnstoff als Begleitmedikation	Routinemäßige Aktivitäten	Pharmakovigilanz-	Abschnitt 4.2 Dosierung Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Hypoglykämie mit Insulin als Begleitmedikation	Routinemäßige Aktivitäten	Pharmakovigilanz-	Abschnitt 4.2 Dosierung Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Osteoarthritis, Schmerzen in den Extremitäten und verwandte Begriffe (z.B. Arthralgie, Myalgie, Myopathie)	Routinemäßige Aktivitäten	Pharmakovigilanz-	Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, abdominale Schmerzen, Blähungen, abdominale Schmerzen im Oberbauch und verwandte Begriffe (Dyspepsie, Gastritis)	Routinemäßige Aktivitäten	Pharmakovigilanz-	Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Potentielle Risiken			
Infektionen: Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und verwandte Begriffe (Bronchitis, akute Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis und Rhinitis)	Routinemäßige Aktivitäten	Pharmakovigilanz-	Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Neurotoxizität: Tremor, Ataxie und Störungen des Gleichgewichts	Routinemäßige Aktivitäten	Pharmakovigilanz-	
Suizidale Gedanken, Suizid und Depression	Routinemäßige Aktivitäten	Pharmakovigilanz-	
Hautreaktionen: Pruritus und Kontaktdermatitis	Routinemäßige Aktivitäten	Pharmakovigilanz-	
Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Routinemäßige Aktivitäten	Pharmakovigilanz-	

Pankreatitis	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Überwachung von Pankreatitis-Fällen in Studie P082 (laufend)	Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Nierenfunktionsstörung einschl. akutes Nierenversagen (gelegentlich mit Dialyse)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Fehlende Informationen		
Patienten < 18 Jahre	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und klinische Studien mit Kindern und Jugendlichen geplant –P170, P289	Abschnitt 4.2 Dosierung
Exposition während Schwangerschaft und Stillzeit	Gesteigerte Pharmakovigilanz Schwangerschaftsregister	Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Nebenwirkungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei Patienten unter Sitagliptin/Metformin FDC oder unter einer Kombination von Sitagliptin/Metformin FDC mit einem PPAR γ Agonisten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Überwachung von kardiovaskulären Ereignissen in P082 (laufend)	
Theoretisch kanzerogenes Potenzial	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Überwachung von malignen Erkrankungen in P082 (laufend)	
Quelle: Sitagliptin/Metformin FDC Phosphate Tablet Risk Management Plan Version Number 4.1		

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

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

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben für den Abschnitt 3.4 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation von Janumet[®] entnommen. Weiterhin wurde der aktuelle 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 Velmetia. www.fachinfo.de.
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2012. European Public Assessment Report: Summary of Product Characteristics Janumet [Online].
http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000861/WC500038805.pdf. [Accessed 28.11.2012].
3. MSD SHARP&DOHME 2011. Risik Management Plan (RMP), Version 4.0 für Sitagliptin Phosphate/Metformin Hydrochloride Fixed Dose Combination Tablet.
4. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Janumet. www.fachinfo.de.