

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Vildagliptin (Galvus[®], Jalra[®], Xiliarx[®])

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

Typ-2-Diabetes mellitus: Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist.

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

Stand: 27.11.2014

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	56
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	59
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	85
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	87
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	88
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	91
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	91
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	95
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	95
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	96
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	103
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	103
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	104

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnosekriterien des Diabetes mellitus.....	13
Tabelle 3-2 Therapeutische Zielgrößen nach NVL (7)	16
Tabelle 3-3 Stufenschema zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus (7).....	23
Tabelle 3-4: Zusammenfassung der Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus in Deutschland aus unterschiedlichen epidemiologischen Studien	28
Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische Häufigkeitsverteilung (12-Monats- und Lebenszeitprävalenz) des diagnostizierten Diabetes mellitus (Typ-1 und Typ-2) nach Altersgruppen (141)	32
Tabelle 3-6: Erwartete Entwicklung der Typ-2-Diabetes mellitus Prävalenz in den kommenden fünf Jahren bei angenommenem Anstieg von 0,4 Prozentpunkten pro Jahr	34
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 2013	35
Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation aus Erhebungen der Jahre 2012 und 2013 (146, 151)	37
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	55
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	60
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt).....	74
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	80
Tabelle 3-18: Risikominimierungsmaßnahmen nach EU-Safety-Risk-Management-Plan	97

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADA	American Diabetes Association
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area Under the Curve
AVR	Arzneiverordnungsreport
BGS	Bundesgesundheitsurvey
BMI	Body Mass Index
BKK	Betriebskrankenkasse
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CHF	Kongestive Herzinsuffizienz
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CPK	Creatinphosphokinase
CRP	C-reaktives Protein
CSII	Kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion
CT	Konventionelle Insulintherapie
CYP	Cytochrom P
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DILI	Arzneimittelinduzierte Leberschädigung
DMP	Disease-Management-Programm

Abkürzung	Bedeutung
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQoL-5D
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
GT	Glutamyltransferase
HbA1c	Glykohämoglobin
HR	Hazard Ratio
HRI	Private Health Risk Institute GmbH
ICD-10-GM	International Classification of Diseases 10. Version German Modification
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
IDF	International Diabetes Federation
I. E.	Internationale Einheiten
Inz.	Inzidenz
IPAM	Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
k. A.	Keine Angaben
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
KV	Krankenversicherung
LDL	Low Density Lipoprotein
MACE	Major Adverse Cardiac Events

Abkürzung	Bedeutung
Morbi RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
NPH	Neutrales Protamin Hagedorn
NVL	Programm für Nationale Versorgungsleitlinien
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum
OGT	Oraler Glukose Toleranztest
OR	Odds Ratio
Pgp	P-glycoprotein
PIR	Psychologische Insulinresistenz
PKV	Private Krankenversicherung
Präv.	Prävalenz
PSUR	Periodic Safety Update Report
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RMP	Risk Management Plan
RKI	Robert-Koch-Institut
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SIT	Supplementäre Insulintherapie
SU	Sulfonylharnstoff
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
ULN	Upper Limit of Normal
Univ.	Universität
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction

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 3.1)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.1)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.1)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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.

Vildagliptin ist zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff bei erwachsenen Patienten angezeigt, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

Vildagliptin ist weiterhin zugelassen zur Anwendung bei Typ-2-Diabetes mellitus bei

- Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend therapiert sind und für die Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten nicht geeignet ist (Monotherapie).
- Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen von Metformin unzureichend eingestellt ist (orale Zweifach-Kombinationstherapie mit Metformin).
- Patienten, bei denen Diät und Bewegung zusätzlich zu einer stabilen Insulindosis zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen (Anwendung in Kombination mit Insulin, mit oder ohne Metformin).
- Patienten, bei denen Diät und Bewegung zusätzlich zu einer Zweifachtherapie mit diesen Arzneimitteln zu keiner adäquaten glykämischen Kontrolle führen (orale Dreifachtherapie in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin).

Die Anwendung von Vildagliptin in der Monotherapie und in den genannten weiteren Kombinationen ist nicht Gegenstand dieses Dossiers.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie zu Vildagliptin im Anwendungsgebiet der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus in einer Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff wurde vom G-BA festgelegt: „Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) und ggf. nur Therapie mit Humaninsulin“ (1-3).

Als Sulfonylharnstoffe kommen gemäß G-BA Glimepirid und Glibenclamid in Frage, als Insulin nur Humaninsulin einschließlich NPH-Insulin (1-3). Die nationale Versorgungsleitlinie empfiehlt bei Versagen der oralen Therapie und Notwendigkeit einer Insulinbehandlung die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie ohne kurzwirksame Insuline (4). Daher hat Novartis ein Verzögerungsinsulin, nämlich NPH-Insulin, als Kombinationspartner gewählt.

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).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde durch den G-BA festgelegt und mit Beschluss zur Nutzenbewertung zu Vildagliptin vom 1. Oktober 2013 bestätigt (Vorgangsnummer 2012-B-035) (1, 5).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im relevanten Anwendungsgebiet ist Humaninsulin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) und auch ggf. nur die Therapie mit Humaninsulin. Die Wahl des Insulins ist nicht auf NPH-Insulin beschränkt, es kann frei unter den Humaninsulinen gewählt werden. Insulinanaloga hingegen sind laut G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie einzuordnen (1-3, 5).

Die weiteren für Vildagliptin zugelassenen Anwendungsgebiete waren ebenfalls Gegenstand des Beratungsgesprächs. Diese sind für das vorliegende Dossier jedoch nicht relevant und werden daher hier nicht beschrieben.

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.

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ hat stattgefunden. Darin wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie oben beschrieben festgelegt (1-3).

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 Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte anhand der Niederschrift des G-BA (1-3).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderungen 2012-B-035, 2012-B-036. 2012.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin. Abrufbar unter: www.g-ba.de/downloads/40-268-2523/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2013-04-01-D-049 Vildagliptin. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-54/Informationen%20zur%20zVT_Vildagliptin.pdf.
4. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie - Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes - Langfassung - Konsultationsfassung. Abrufbar unter: www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vildagliptin vom 1. Oktober 2013. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1824/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_BAnz.pdf.

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 (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. 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. Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Die grundlegenden Aspekte zum Krankheitsbild des Typ-2-Diabetes mellitus, wie sie in den folgenden Abschnitten dargestellt werden, gelten geschlechtsunspezifisch sowohl für die Gesamtheit der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als auch für die im Dossier relevante Zielpopulation.

Diabetes mellitus ist ein Sammelbegriff für unterschiedliche Störungen des Stoffwechsels, deren Leitbefund die Hyperglykämie ist. Diabetes mellitus wird aufgrund seiner Ursachen in verschiedene Kategorien unterteilt. Hierbei stellt der Typ-2-Diabetes mellitus mit etwa 95 % aller Diabeteserkrankungen die häufigste Form dar (1, 2).

Der Blutzuckerspiegel wird von zwei Hormonen, Glukagon und Insulin, gesteuert. Diese Hormone werden von den Alpha- bzw. Betazellen der Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse gebildet und abgegeben. Insulin senkt den Blutzuckerspiegel zum einen durch Hemmung der Glukoneogenese und Hemmung der Glukose-Freisetzung in und aus der Leber, zum anderen durch Steigerung der Glukoseaufnahme durch Leber und peripheres Gewebe. Glukagon hingegen steigert die Glykogenolyse, also die Bildung von Glukose aus Glykogen in der Leber und die Freisetzung der Glukose. Bei gesunden Menschen wird postprandial, also nach einer Mahlzeit, verstärkt Insulin ausgeschüttet, wohingegen die Glukagon-Ausschüttung reduziert wird. Fällt der Blutzuckerspiegel nach und nach auf das Ausgangsniveau zurück, so bewegen sich auch Insulin- und Glukagonspiegel auf ein präprandiales Niveau zurück.

Zwei Stoffwechselstörungen sind an der Entwicklung des Typ-2-Diabetes mellitus beteiligt:

- **Störung der Inselzellfunktion im Pankreas:** Alphazellen wachsen übermäßig und produzieren erhöhte Mengen an Glukagon. Die Zahl der Betazellen und damit die Menge an freigesetztem Insulin nimmt ab (3-5). Diese Veränderungen führen fortschreitend zur Hyperglykämie.

- **Insulinresistenz:** Charakteristisch für die Insulinresistenz ist eine Verwertungsstörung der Glukose. Vor allem Muskulatur, Leber und Fettgewebe sprechen weniger auf Insulin an. Man geht davon aus, dass die Kombination aus familiärer Veranlagung, einem Überangebot an Nahrung und Bewegungsmangel die Entwicklung der Insulinresistenz fördert. Eine Zunahme des viszeralen Fettgewebes trägt zudem maßgeblich zum Fortschreiten der Insulinresistenz bei.

Anfänglich sind die Betazellen des Pankreas noch in der Lage, auf die Insulinresistenz durch vermehrte Bildung von Insulin zu reagieren (6). Erst wenn der durch die Insulinresistenz erhöhte Insulinbedarf nicht mehr ausreichend durch die in der Funktion eingeschränkten Betazellen gedeckt werden kann, steigen die Blutglukosewerte und der Typ-2-Diabetes mellitus manifestiert sich.

Diagnose und Einteilung der Krankheitsstadien

Die Krankheit kann über Jahre hinweg asymptomatisch sein und bleibt daher häufig unerkannt. Unabhängig von Alter und Geschlecht wird die Diagnose für Typ-2-Diabetes mellitus gestellt, wenn anhand einer Messung des Nüchternblutzuckers oder durch einen Glukosebelastungstest (oraler Glukosetoleranztest) an mindestens zwei verschiedenen Tagen erhöhte Blutzuckerwerte gemessen wurden.

Entsprechend der Empfehlung der nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) gelten die folgenden Werte (7):

Tabelle 3-1: Diagnosekriterien des Diabetes mellitus

	Normal	gestörte Glukosetoleranz abnorme Nüchtern- Glukose	Diabetes
Nüchtern- Plasmaglukosewert	< 100 mg/dl (< 5,6 mmol/l)	≥ 100 bis < 126 mg/dl (≥ 5,6 bis < 7,0 mmol/l)	≥ 126 mg/dl (≥ 7,0 mmol/l)
Plasmaglukosewert nach OGT	< 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l)	≥ 140 bis < 200 mg/dl (≥ 7,8 bis < 11,1 mmol/l)	≥ 200 mg/dl (≥ 11,1 mmol/l)
HbA1c-Wert	< 5,7 % (< 39 mmol/mol)	> 5,7 % bis < 6,5 % (≥ 39 bis < 48 mmol/mol)	≥ 6,5 % (≥ 48 mmol/mol)

Der normale Nüchtern-Plasmaglukosewert liegt unter 100 mg/dl; für den oralen Glukosetoleranztest sollte der Zwei-Stunden-Wert unter 140 mg/dl liegen. Liegt der Plasmaglukosewert nüchtern zwischen 100 und 126 mg/dl oder nach dem oralen Glukosetoleranztest zwischen 140 und 200 mg/dl, sind zwar die Kriterien für die Diagnose eines Diabetes noch nicht erfüllt, die Werte liegen aber eindeutig über dem normalen Bereich und es besteht ein erhöhtes Risiko für Diabetes. Die Diagnose Diabetes wird gestellt, wenn entweder der Nüchtern-Plasmaglukosewert bei 126 mg/dl und höher oder der Zwei-Stunden-

Wert nach einem oralen Glukosetoleranztest bei 200 mg/dl und höher liegt. Ein HbA1c-Wert von unter 5,7 % wird als normal angenommen, die Diagnose Diabetes wird ab einem HbA1c-Wert von 6,5 % und höher gestellt.

Krankheitslast

Typ-2-Diabetes mellitus ist eine der Haupttodesursachen weltweit. In Deutschland ist Diabetes mellitus gegenwärtig in der Liste der häufigsten Todesursachen des Statistischen Bundesamtes auf Rang 14 gelistet (8). Diabetes kann äußerst negative Auswirkungen auf die Lebenserwartung haben, die sich in Abhängigkeit von Krankheitszustand, Alter, Geschlecht und anderen Faktoren um bis zu zehn Jahre verringern kann (9).

Typ-2-Diabetiker haben eine geringere Lebensqualität im Vergleich zur gesunden Bevölkerung und fühlen sich sehr häufig in ihrem täglichen Leben und in ihrem sozialen Umfeld erheblich beeinträchtigt (10-12). Krankheitskomplikationen haben zusätzlich einen negativen Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (10, 11). Auch das Körpergewicht hat deutliche Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Diese sind zumeist übergewichtig (13, 14) und leiden häufig unter einer weiteren Gewichtszunahme, die im Verlauf einer Behandlung nicht selten ist. Demgegenüber wirken sich Fitness und eine Gewichtsabnahme während der Therapie bei übergewichtigen Diabetes-Patienten signifikant positiv auf deren Lebensqualität aus (15).

Komorbiditäten

Der schleichende Krankheitsbeginn führt häufig dazu, dass die Diagnose erst aufgrund auftretender Langzeitkomplikationen gestellt wird. Typ-2-Diabetes mellitus kann zu mikro- und makrovaskuläre Komplikationen führen, die durch krankhafte Veränderungen der kleinen Blutgefäße (mikrovaskulär) und großen Blutgefäße (makrovaskulär) entstehen. Diese betreffen beispielsweise Nieren (diabetische Nephropathie), Augen (diabetische Retinopathie), Nerven (diabetische Neuropathie) sowie Haut, Weichteilgewebe (erhöhter Schweregrad von Infektionen) und Herz (koronare Herzkrankheit). Der Mechanismus, der zu einer Schädigung der Blutgefäße führt, ist nicht eindeutig geklärt. Gefäßschäden sind jedoch mit anhaltend hohen Blutzuckerkonzentrationen assoziiert (16, 17).

- **Kardiovaskuläre Erkrankung:** Das kardiovaskuläre Risiko der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ist im Vergleich zu Nicht-Diabetikern etwa um das Zwei- bis Vierfache erhöht (9, 18). Kardiovaskuläre Erkrankungen tragen maßgeblich zur Sterblichkeit bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus bei, wobei Todesfälle aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-

Diabetikern zwei- bis dreimal häufiger vorkommen. 50 bis 80 % der Patienten mit Diabetes sterben an kardiovaskulären Erkrankungen (9, 16, 19).

Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Adipositas und Fettstoffwechselstörungen sind bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus häufig (20-23). Erkrankte weisen im Vergleich zu Nicht-Diabetikern ein drei- bis 15-fach erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz auf (24), was bei älteren Patienten mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (25). Außerdem ist ein erhöhter Blutzuckerspiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit einer erhöhten 60-Tage-Sterblichkeitsrate assoziiert (26).

- **Periphere Gefäßerkrankung und Amputationen:** Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus leiden häufig an peripheren Gefäßerkrankungen (27). Diese können mit Schmerzen einhergehen, die die Gehfähigkeit einschränken, durch die mangelnde Durchblutung aber auch das diabetische Fußsyndrom auslösen. Dies kann bis zur Notwendigkeit einer Amputation von Zehen, Füßen oder Beinen führen. Die Amputationsraten bei Diabetes-Patienten sind im Vergleich zu denen bei Nicht-Diabetikern deutlich erhöht. Die Inzidenz diabetesbezogener Amputationen liegt in den meisten industrialisierten Ländern bei 0,5-7 je 1.000 diabetische Personen pro Jahr. Ca. 70 % aller Amputationen werden bei Patienten mit Diabetes mellitus durchgeführt (28). Periphere Gefäßerkrankungen aufgrund von Diabetes mellitus können folglich mit hohen Kosten und großen Belastungen für die Patienten verbunden sein.
- **Diabetische Retinopathie:** Die diabetische Retinopathie ist eine mikrovaskuläre Komplikation des Typ-2-Diabetes mellitus am Auge. Eine Retinopathie kann zur Erblindung führen und gravierende Auswirkungen auf das Leben der Patienten haben. Bei Stellung der Diabetes-Diagnose besteht bei bis zu einem Drittel der Patienten bereits eine Retinopathie (29). Nach einer Diabetesdauer von fünf Jahren kann bei ca. 30 bis 50 % der Patienten eine Retinopathie nachgewiesen werden, nach 15 bis 20 Jahren bei bis zu 80 % der Patienten. In Deutschland erblinden pro Jahr ca. 1.700 Diabetes-Patienten (29).
- **Diabetische Nephropathie:** Die diabetische Nephropathie ist assoziiert mit Schäden an den kleinsten Blutgefäßen der Niere. Sie betrifft etwa 20 bis 40 % der Diabetes-Patienten, das Risiko ist dabei für Typ 1 und Typ 2 gleich (30-32). Die diabetische Nephropathie ist in Deutschland eine der Hauptursachen für eine terminale Niereninsuffizienz (33), die für den Patienten die Notwendigkeit zur Dialyse oder Nierentransplantation bedingt.
- **Diabetische Neuropathie:** Von einer diabetischen Neuropathie sind ungefähr 20 % der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus betroffen (7). Es gibt zwei Formen der Neuropathie: die sensomotorische diabetische Polyneuropathie, die schwere Schmerzen oder Sensibilitätsverlust (v. a. in den Füßen) verursachen kann, und die autonome diabetische Neuropathie, die zu erektiler Dysfunktion und Veränderungen der gastrointestinalen Peristaltik führen kann. Neuropathien der Füße in Kombination

mit einer peripheren Gefäßerkrankung können Verletzungen an Beinen und Füßen zur Folge haben, die nicht adäquat abheilen und zu Geschwüren führen können. Daher wird für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus von der Nationalen Versorgungsleitlinie ein initiales Screening auf diabetische Neuropathie bei Diagnosestellung und im Anschluss eine jährliche Überprüfung empfohlen (7, 34).

Charakterisierung der Zielpopulation

Das für dieses Dossier relevante Anwendungsgebiet ist die Therapie mit Vildagliptin in einer oralen Zweifach-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff. Die Zielpopulation besteht aus Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist (35). Die Zielpopulation umfasst Patienten, die sich in einem Stadium der Erkrankung befindet, in dem die erste Eskalationsstufe der Behandlung ausgehend von einer Monotherapie eingeleitet wird.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf leitet sich aus den spezifischen Therapiezielen ab. Als spezifische Therapieziele benennt die Nationale Versorgungsleitlinie Orientierungsgrößen zu HbA1c, Plasmaglukose, Lipiden, Körpergewicht und Blutdruck (7). Diese werden im Folgenden dargestellt:

Tabelle 3-2 Therapeutische Zielgrößen nach NVL (7)

Therapieziel	Zielwertbereich
HbA1c	HbA1c-Zielkorridor zur Primärprävention von Folgekomplikationen: 6,5 % – 7,5 % (48 – 58 mmol/mol)
Nüchtern-/ präprandiale	100 – 125 mg/dl (5,6 – 6,9 mmol/l)

Plasmaglukose (venös)	
Plasmaglukose (venös) 1 bis 2 Std. postprandial	140 – 199 mg/dl (7,8 – 11,0 mmol/l)
Lipide	LDL-Cholesterin-Senkung auf Zielwert: nach DDG/DGIM: < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) oder nach AkdÄ, DEGAM: Strategie der festen Statin-Dosis
BMI	BMI von 27 bis 35 kg/m ² : etwa 5 % Gewichtsabnahme BMI > 35 kg/m ² : > 10 % Gewichtsabnahme
Blutdruck	systolischer Blutdruck: < 140 mmHg diastolischer Blutdruck: 80 mmHg

Im weiteren benennt die Nationale Versorgungsleitlinie folgende allgemeine Therapieziele (7):

- Vermeidung und Behandlung von Symptomen des Diabetes durch die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung.
- Reduktion von Morbidität und Mortalität.
- Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten.
- Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen.
- Vermeidung und Behandlung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie).
- Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie.
- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität.
- Behandlungszufriedenheit.

Nach wie vor besteht therapeutischer Bedarf bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Die Limitationen der oralen Antidiabetika und die Anforderungen an eine optimale Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus werden zusammenfassend dargestellt:

- **Effektive und stabile Blutzuckerkontrolle:** Der HbA1c-Wert reflektiert die mittleren Plasmaglukosespiegel der vorangegangenen acht bis zwölf Wochen. Die Nationale Versorgungsleitlinie sieht einen Zielkorridor von 6,5 % bis 7,5 % vor (7). Der Zielbereich für den HbA1c-Wert soll unter Berücksichtigung des jeweiligen Erkrankungsstadiums angepasst werden. Der angestrebte HbA1c-Wert richtet sich dabei unter anderem nach Patientenpräferenz, Wohlbefinden, Alter, Komorbiditäten, Lebenserwartung und einer Nutzen-Risiko-Abwägung, bei der die Vermeidung diabetischer Folgeerkrankungen in Relation zum behandlungsbedingten Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme gesetzt wird. Individuell können die Zielwerte auch über 7,5 % liegen (34, 36-38).

Eine frühe Intensivierung der Therapie kann nach Daten der ADVANCE-Studie eine stabile Kontrolle des Blutzuckers bewirken (39). Und auch wenn die Relevanz der normnahen Blutzuckereinstellung umstritten ist (43), zeigen jüngste Daten, dass eine intensive Senkung des Blutzuckers das Risiko für schwere Schäden am Herz-Kreislauf-System verringert: Eine Auswertung der ACCORD-Studie konnte eine 20-prozentige Senkung des Risikos für Herzinfarkte darlegen. Aus der ADVANCE-Studie sowie der UKPDS-Nachbeobachtung wurde eine verringerte Zahl an Nierenschäden und weiteren mikrovaskulären Komplikationen berichtet, wenn die Behandlung intensiviert und der Blutzucker dadurch stabilisiert wurde (40-42). Bestätigt wurde dieser Vorteil der Vermeidung von Nieren- und Herz-Kreislauf-Komplikationen bei intensiver Blutzuckerkontrolle durch die Meta-Analyse CONTROL (43).

Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie sind Zielwerte nahe 6,5 % aber nur anzustreben, wenn die Therapie nicht mit einer wesentlichen Gewichtszunahme einhergeht und Hypoglykämien (insbesondere schwere) weitestgehend vermieden werden. Das therapeutische Ziel von nahe 6,5 % sollte mit dem Einsatz hinreichend geprüfter und bewährter Antidiabetika unter Verzicht auf eventuell nebenwirkungsträchtigerer erreicht werden können. (7).

Trotz zunehmender Kenntnisse über die Notwendigkeit einer effektiven und über die Zeit stabilen Blutzuckerkontrolle werden bei nur 30 bis 40 % der Diabetes-Patienten die HbA1c-Zielbereiche erreicht (38-42). Zudem kommt es im Laufe der Therapie zu einem allmählichen Wiederanstieg des Blutzuckers, selbst bei früher Insulin-Intervention (43-47). Viele Ärzte zögern eine Medikamentenumstellung oder Kombination aber hinaus, um Risiken von Komplikationen wie Hypoglykämien zu vermeiden (43). Die Patienten stehen dadurch unter einem höheren Risiko für Folgekomplikationen.

- **Vermeidung hypoglykämischer Ereignisse:** Unter Hypoglykämien werden zu niedrige Blutzuckerwerte (Unterzuckerung) verstanden. Sie sind gekennzeichnet durch Symptome wie Hunger, Schwäche, Schweißsekretion, Schwindel oder

Benommenheit, Verwirrung und Sprachprobleme. Sie können letztlich zu Bewusstseinsverlust, Koma oder gar Tod führen (48-50). Hypoglykämien bergen ein erhöhtes Risiko für Demenz (51) und Krampfanfälle (49). Für den Patienten bedeuten Hypoglykämien außerdem einen Verlust an Lebensqualität (52). So ist die Teilnahme am Straßenverkehr für einen Hypoglykämie-gefährdeten Patienten mit einem erheblichen Risiko behaftet (53). Eine Studie zur Unfallhäufigkeit konnte einen signifikanten Zusammenhang mit dem Unfallrisiko herstellen. Das Risiko war bei Patienten, die Hypoglykämien erfahren hatten, um fast 40 % erhöht (54).

Hypoglykämien haben darüber hinaus aber auch ökonomische Konsequenzen (55). Für Arbeitnehmer, beispielsweise bei Feuerwehr, Polizei, oder in der Personen- und Güterbeförderung, können Hypoglykämien bis hin zur Berufs- und Erwerbsunfähigkeit führen (56). Bei älteren Patienten kann es zum Verlust der Eigenständigkeit kommen.

Zwar stellen nur 1,4 % bis 3,3 % der Hypoglykämien schwere Fälle dar (48, 57), aber auch die leichteren können erhebliche Funktionsverluste und Komplikationen auslösen (58). Ungefähr 60 % der Patienten fühlen sich bereits nach einer nächtlichen leichten Unterzuckerung am Folgetag mäßig oder schwer beeinträchtigt (59). Außerdem verursachen insbesondere schwere Ereignisse hohe Kosten für das Gesundheitssystem. In Deutschland, Spanien und Großbritannien beispielsweise machen schwere Hypoglykämien den größten Anteil der Kosten für Diabetes aus (60-62). In einem Fünftel der Fälle ist eine Hospitalisierung nötig. Die Behandlungskosten für eine schwere Hypoglykämie werden im Schnitt mit ungefähr 500 Euro beziffert, steigen bei Notwendigkeit einer stationären Behandlung aber auf über 3.000 Euro (60). Nicht zu vernachlässigen ist schließlich das Risiko für Spätkomplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen (im Folgenden dargestellt). Dies stellt einen weiteren Kostenfaktor in Zusammenhang mit hypoglykämischen Ereignissen dar.

Eine Insulintherapie birgt das Risiko von Hypoglykämien. So wurden schwere Ereignisse in der UKPD-Studie 2,6-mal häufiger als unter konventioneller Therapie mit oralen Antidiabetika beobachtet (7, 63). Auch im Zusammenhang mit einer Sulfonylharnstofftherapie wird auf das erhöhte Risiko, sogar in schwerer und langanhaltender Ausprägung, hingewiesen (7).

Zudem wird ein Zusammenhang zwischen Sulfonylharnstoff- bzw. Insulin-induzierten Hypoglykämien und einem erhöhten Mortalitätsrisiko gesehen (64, 65). Schwere Hypoglykämien wurden im „Veterans Affairs Diabetes Trial“ als stärkster Risikofaktor für kardiovaskulär-bedingte Todesfälle identifiziert (66). Die ACCORD-Studie wurde gar aufgrund einer unerwartet hohen Zahl an kardiovaskulären Todesfällen abgebrochen. Viele dieser Ereignisse standen in Verbindung mit einer schweren Hypoglykämie (67). Eine Auswertung aus dem IMS[®] Disease Analyzer (68-71) zeigt einen Zusammenhang zwischen Hypoglykämien und dem Auftreten von kardiovaskulären Spätkomplikationen. Weitere Studien legen ebenfalls eine Verbindung zwischen akuten kardiovaskulären Komplikationen und Hypoglykämien

nahe (64, 72-75). Makrovaskuläre Komplikationen waren mit einem Risikofaktor von etwa 1,5 signifikant mit Hypoglykämien assoziiert. Das Risiko für einen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke (vorübergehende Durchblutungsstörung im Gehirn) verdoppelte sich statistisch signifikant (71). Zudem zeigte sich in einer Kohortenstudie mit älteren Patienten (n = 16.667; Altersdurchschnitt 65 Jahre) mit Typ-2-Diabetes mellitus ein Zusammenhang zwischen schweren Hypoglykämien und dem Risiko, an Demenz zu erkranken (51).

Wie in größeren klinischen Studien zu sehen war, sind Hypoglykämien auch häufig der limitierende Faktor, wenn es um die Erreichung der Blutzucker-Zielwerte geht (40, 67, 76). Die Nationale Versorgungsleitlinie formuliert als oberstes Ziel einer antidiabetischen Therapie die Vermeidung von schweren Hypoglykämien. Sie empfiehlt den Einsatz von Therapieoptionen, die kein bzw. ein sehr niedriges Hypoglykämierisiko besitzen (7). Es scheint naheliegend, dass insbesondere eine Kombination aus Wirkstoffen mit hohem Hypoglykämierisiko, wie Insulin und Sulfonylharnstoffe, in diesem Kontext als kritisch zu bewerten ist.

- **Vermeidung von kardiovaskulären Spätfolgen:** Ein weiteres Therapieziel ist die Reduktion des Risikos für Folgekomplikationen an Herz, Hirngefäßen oder anderen großen Blutgefäßen durch Senkung des Blutzuckerwertes. Allerdings steht beispielsweise die Anwendung von Sulfonylharnstoffen mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität in Verbindung, wie retrospektive Datenbankauswertungen und Kohortenstudien zeigen (77, 78). Nach den derzeit vorliegenden Daten kann eine Mortalitätszunahme, insbesondere eine Zunahme der kardiovaskulären Mortalität unter Sulfonylharnstoffen, nicht ausgeschlossen werden (79-91). Die Daten zum Einfluss von Insulin auf das kardiovaskuläre Risiko sind hingegen widersprüchlich: Insulin zeigt anti-oxidative und anti-arteriosklerotische und damit potenziell kardiovaskulär protektive Effekte. Blutzuckerschwankungen sind unter Insulin aber im Vergleich zu vielen oralen Therapieformen ausgeprägter, was u. a. oxidativen Stress induziert und damit wiederum das Risiko für Arteriosklerose und kardiovaskuläre Ereignisse erhöht (92). Eine retrospektive Datenbankauswertung legt ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere unerwünschte kardiale Ereignisse (Major Adverse Cardiac Events; MACE) unter einer Insulin-Monotherapie dar (93). Ursächlich hierfür ist möglicherweise der Einfluss der erhöhten Hypoglykämierate unter Insulin als Blutzuckerspiegel-unabhängig wirkende Therapieform.
- **Gewichtszunahme:** Eine Verbesserung der Blutzuckerkontrolle geht oft mit einer Gewichtszunahme einher (64, 94), da dies eine häufige Nebenwirkung bei vielen antidiabetischen Wirkstoffen unterschiedlicher Klassen, einschließlich Sulfonylharnstoffen und Insulin, ist (95, 96). Für die zumeist ohnehin schon übergewichtigen Typ-2-Diabetiker erhöht sich hierdurch das Risiko für Komplikationen (z. B. Herzerkrankungen). Die Lebensqualität und das allgemeine Wohlbefinden kann durch eine zusätzliche Gewichtserhöhung erheblich eingeschränkt werden (97). Die Nationale Versorgungsleitlinie empfiehlt generell eine Vermeidung

einer ausgeprägten Gewichtszunahme (7). Dies sollte auch bei der Wahl des Medikamentes, insbesondere bei adipösen Patienten, berücksichtigt werden. So weist auch die Nationale Versorgungsleitlinie darauf hin, dass bei der Wirkstoffauswahl in der individuellen Indikationsstellung auch das Nebenwirkungsprofil hinsichtlich der Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme zu beachten ist (7). Da Letztere sowohl für Insulin als auch für Sulfonylharnstoffe als Nebenwirkung bekannt ist und vermieden werden sollte, ist die Kombination beider Wirkprinzipien in dieser Hinsicht als nachteilig einzustufen. Die Problematik der Gewichtszunahme besteht nach wie vor, wie auch der „Bericht des Bundesversicherungsamtes zur vergleichenden Evaluation von strukturierten Behandlungsprogrammen bei Typ-2-Diabetes mellitus“ ausweist (98).

- **Gastrointestinale Verträglichkeit:** Medikamente zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus werden oft nicht gut vertragen. Die häufigste Nebenwirkung neben den bereits genannten Hypoglykämien und der Gewichtszunahme ist die gastrointestinale Unverträglichkeit. 10 bis 30 % der Diabetes-Patienten, die mit Metformin behandelt werden, leiden an gastrointestinalen Beschwerden, wie Übelkeit, Erbrechen oder Verdauungsstörungen (99). 5 % dieser Patienten beenden die Therapie aufgrund dieser Beschwerden (100).
- **Spezielle Patientengruppen:** Ältere Diabetiker und Diabetiker mit Begleiterkrankungen stellen ganz besondere Anforderungen an das Therapieregime. Aufgrund einer Vielzahl von Faktoren (Folgekrankheiten, Kontraindikationen, Funktionsdefizite, Anfälligkeit für Unverträglichkeiten), kann die Anwendung der gängigen oralen Antidiabetika stark eingeschränkt sein. Außerdem erhalten diese Patienten häufig Begleitmedikation, die das Interaktionsrisiko erhöhen: Schätzungsweise ein Drittel der chronisch Kranken erhält vier oder mehr Arzneimittel (101). Der Typ-2-Diabetes mellitus geht oft mit dem sogenannten metabolischen Syndrom (abdominelle Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Dyslipidämie, Insulinresistenz) einher, welches medikamentös behandelt werden muss. In der Folge nehmen ältere Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus durchschnittlich fünf Medikamente gleichzeitig ein (102).

Für ältere Diabetiker wurden zu diesem Zweck separate Diabetes-Leitlinien erarbeitet (103). Insgesamt besteht für diese Patientengruppen ein hoher Bedarf an gut verträglichen und sicheren oralen Therapien zur Blutzuckersenkung und zur Vermeidung kardiovaskulärer Komplikationen.

Bei Patienten aus speziellen Berufsgruppen, beispielsweise Kraftfahrer, spielt die Vermeidung von Hypoglykämien eine ausgeprägte Rolle. Für diese Patienten kommen Therapieformen mit hohem Hypoglykämierisiko nicht in Frage.

- **Verbesserung der Inselzellfunktion:** Die mit der Diabeteserkrankung einhergehende Verschlechterung der Inselzellfunktion stellt den entscheidenden Faktor für das Fortschreiten der Erkrankung dar (44, 104). Die nachlassende Betazellfunktion ist mit

einem erhöhten Risiko für Sterblichkeit und kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert (105). Derzeit besteht in der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus ein erheblicher Bedarf an ursachenbezogenen Behandlungsstrategien, die darauf abzielen, die Inselzellfunktion zu verbessern. Dadurch soll der fortschreitende Verlust der Betazellen und die daraus resultierende Verschlechterung der Insulinsekretion verlangsamt bzw. aufgehalten werden und die Folgekomplikationen durch zu hohe Blutzuckerspiegel vermieden werden.

- **Therapietreue, Patientenpräferenz und Therapiezufriedenheit:** Ein wesentlicher Faktor in der Behandlung von Typ-2-Diabetikern ist die niedrige Therapietreue-Rate bei der Einnahme von oralen Antidiabetika (106, 107). Sie schwankt zwischen 31 % und 96 % (108, 109) und liegt aufgrund des chronischen Erkrankungsverlaufes niedriger als bei Akutbehandlungen (110). Die mangelnde Therapietreue ist einer der Hauptgründe dafür, dass angestrebte Blutzuckerwerte nicht erreicht werden (107). Die wesentlichen Faktoren, die die Therapietreue der derzeit zur Verfügung stehenden oralen Antidiabetika negativ beeinflussen, sind schlechte Verträglichkeit und ungünstiges Sicherheitsprofil, gastrointestinale Nebenwirkungen, Gewichtserhöhung und das Risiko für Hypoglykämien (106, 108, 111). Auch der Einnahmezeitpunkt der Sulfonylharnstoffe (30 Minuten vor den Mahlzeiten) wird von den Patienten als hinderlich empfunden (112). Die Insulintherapie war einer Studie zufolge mit einer Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert, außerdem hatten mehr Patienten Schwierigkeiten bei der Anwendung von Insulin als bei einer oralen Therapie (113). Eine höhere Anwenderfreundlichkeit hat eine höhere Therapiezufriedenheit und letztlich verbesserte Therapietreue zum Ziel.

Die Notwendigkeit einer Insulintherapie löst bei vielen Patienten Ängste aus, die auch die Akzeptanz der Therapieform stark beeinflussen können. Die Fachwelt hat dafür den Begriff der „psychologischen Insulinresistenz“ geprägt. Faktoren, die dieser zugrunde liegen, sind vor allem emotionaler Natur (z. B. Angst vor Injektionsschmerz oder vor der Nadel, vor Hypoglykämien, vor Gewichtszunahme und vor Einschränkungen in der Lebensführung). Auch körperliche Reaktionen tragen bei, so z. B. tatsächliche Schmerzen bei der Injektion, was letztlich auch zu einem Auslassen notwendiger Injektionen führen kann (114).

Die sachgemäße Einnahme steht auch in direktem Zusammenhang mit dem Therapieerfolg und den Kosten für das Gesundheitswesen. So geht eine 10-prozentige Steigerung der Therapietreue mit einer Senkung des HbA1c-Werts um 0,1 % und einer Kostensenkung um 8,6 % einher (115, 116). Patienten mit einer hohen Therapietreue erreichen somit eher ihr angestrebtes Therapieziel und beanspruchen weniger Ressourcen im Gesundheitswesen. Insgesamt unterstreichen diese Daten die Bedeutung der Therapietreue für das Erreichen der Blutzucker-Zielwerte, für die Senkung der Diabetes-assoziierten Komplikationsraten und folglich für die damit verbundenen Kosten.

Behandlungsmöglichkeiten

Typ-2-Diabetes mellitus wird entsprechend der Nationalen Versorgungsleitlinie in mehreren Stufen behandelt (7, 36). Erste Intervention ist dabei die nichtmedikamentöse Basistherapie und in nächster Stufe eine Pharmakomonotherapie. Als weitere folgt die Zweifachkombinationstherapie oder alternativ die Insulinmonotherapie und in letzter Stufe die intensivierete Insulin- oder Kombinationstherapie. Bei der Behandlung sollte einem der beiden Algorithmen – von AkdÄ und DEGAM bzw. von DDG und DGIM gefolgt werden. Beide sind in Tabelle 3-3 aufgeführt.

Tabelle 3-3 Stufenschema zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus (7)

1. Stufe: Basistherapie		
Nicht-medikamentöse Intervention	Schulung Ernährungstherapie Steigerung der körperlichen Aktivität	
2. Stufe: HbA1c-Ziel (Korridor 6,5 % – 7,5 %) nach 3 bis 6 Monaten nicht erreicht → Pharmakomonotherapie		
	DDG/DGIM	AkdÄ/DEGAM
1. Wahl	Metformin	Metformin
Bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten	DPP-4-Inhibitor Insulin (häufig Verzögerungsinsulin) ^a SGLT2-Inhibitor Sulfonylharnstoff oder Glinid Glukosidasehemmer Pioglitazon	Humaninsulin Glibenclamid DPP-4-Inhibitor Glukosidasehemmer Weitere Sulfonylharnstoffe / Glinid
3. Stufe: HbA1c-Ziel (Korridor 6,5 % – 7,5 %) nach weiteren 3 bis 6 Monaten nicht erreicht → Zweifachkombination oder Insulinmonotherapie		
	DDG/DGIM	AkdÄ/DEGAM
	DPP-4-Inhibitor GLP-1-Rezeptoragonist Glukosidasehemmer Insulin (häufig Verzögerungsinsulin) ^a SGLT2-Inhibitor Sulfonylharnstoff oder Glinid Pioglitazon	Insulin plus Metformin Metformin plus Glibenclamid Metformin plus DPP-4-Inhibitor
4. Stufe: HbA1c-Ziel (Korridor 6,5 % – 7,5 %) nach weiteren 3 bis 6 Monaten nicht erreicht → Intensivierte Insulin- und Kombinationstherapie		
	DDG/DGIM	AkdÄ/DEGAM
Intensivierte Insulin- und Kombinationstherapie zusätzlich zu oralen Antidiabetika (insbesondere Metformin, evtl. DPP-4-Inhibitor,	Verzögerungsinsulin Verzögerungsinsulin und GLP-1-Rezeptoragonist Präprandial kurzwirkendes Insulin	Präprandial kurzwirkendes Insulin (SIT) Konventionelle Insulintherapie (CT)

SGLT2-Inhibitor)	(SIT) Konventionelle Insulintherapie (CT) Intensivierte Insulintherapie (ICT, CSII)	Intensivierte Insulintherapie (ICT) Bei Adipösen: Insulin plus Metformin
a: Erste Interventionsstufe bei Versagen der oralen Therapie und Notwendigkeit einer Intervention mit einem Insulin ist dabei die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie ohne kurzwirksame Insuline.		

Die Nationale Versorgungsleitlinie gibt für die Wirkstoffauswahl zur antidiabetischen Therapie folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Beleg der Wirksamkeit anhand klinisch relevanter mikro- und makrovaskulärer Endpunkte;
- Eignung von Wirkungsmechanismus, Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil (z. B. Risiko von Hypoglykämien und Gewichtszunahme), Arzneimittelinteraktionen und Pharmakokinetik für die individuelle Indikationsstellung;
- individuelle Wirkung und Verträglichkeit;
- Patientenpräferenzen und Patientensicherheit.

In der Regel wird eine Kombination aus oralen Antidiabetika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen empfohlen, um die bestmögliche Blutzuckersenkung zu erzielen.

Die Insulintherapie stellt eine Behandlungsoption dar, die vorwiegend für Patienten vorgesehen ist, deren HbA1c-Wert weder mit einer oralen Monotherapie noch mit einer oralen Kombinationsbehandlung ausreichend eingestellt werden kann. Zur Verfügung stehen kurz-, mittellang- und langwirksame Humaninsuline und Insulinanaloga sowie Mischinsuline aus kurz- und langwirksamen Zubereitungen. Unter den kurzwirksamen Insulinanaloga finden das Insulin lispro, das Insulin aspart und das Insulin glulisin, unter den langwirksamen das Insulin glargin und das Insulin detemir Verwendung. Zu den Humaninsulinen gehören die schnell und kurzwirksamen Normalinsuline sowie die Verzögerungsinsuline wie das NPH-Insulin, auch als Isophan-Insulin bezeichnet. Die Therapie kann nach unterschiedlichen Schemata erfolgen (z. B. Basalinsulin-unterstützte orale Therapie, konventionelle Insulintherapie, intensivierte konventionelle Insulintherapie). Die erste Interventionsstufe bei Versagen der oralen Therapie und Notwendigkeit einer Intervention mit einem Insulin ist dabei die Basalinsulin-unterstützte orale Therapie ohne kurzwirksame Insuline (7). Eine Bewertung des Therapieerfolges und ggf. eine weitere Eskalation bei Versagen der Basalinsulin-unterstützten oralen Therapie ist erst nach drei bis sechs Monaten vorgesehen. Die in Modul 4 dargestellte Studie im relevanten Anwendungsgebiet orientiert sich mit einer Studiendauer von sechs Monaten an diesen Empfehlungen zur Bewertung einer bestehenden Therapie.

Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis wird bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels gesteigert (7). Der HbA1c-Wert bildet die Plasmaglukose-Exposition über einen Zeitraum von sechs bis zwölf Wochen ab; kurzfristige Stoffwechselveränderungen und die Therapieadaption erfolgen daher über die Bestimmung der Plasmaglukosewerte (7).

Bedarfsdeckung durch Vildagliptin

Wie bereits dargestellt, gibt es erheblichen medizinischen Bedarf an sicheren und wirksamen Therapien in der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus, insbesondere bei älteren Patienten und bei Patienten, die aufgrund der Komorbiditäten eine Vielzahl an Arzneimitteln einnehmen. Vildagliptin erfüllt mit einem ursachenbezogenen Wirkansatz die Anforderung an ein effektives, gut verträgliches und anwenderfreundliches orales Antidiabetikum:

- **Effektive und stabile Blutzuckerkontrolle:** Die Eignung von Vildagliptin zur stabilen Kontrolle des HbA1c ist in klinischen Studien mit Langzeitdaten bestätigt worden (117-125). Moderne Therapien, wie DPP-4-Inhibitoren, erlauben im Gegensatz zu Sulfonylharnstoffen und Insulinen eine intensive und zugleich sichere Blutzuckersenkung, da sie nicht mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme einhergehen.
- **Sicherheit und Verträglichkeit:** Der therapeutische Effekt wird unter Vildagliptin bei geringem Risiko für Komplikationen und Hypoglykämien erreicht (117-120). Das gilt auch für die Anwendung bei älteren Patienten (64). Da Vildagliptin kein Substrat für Cytochrom-P-450-Enzyme ist und diese weder hemmt noch induziert, ist das Interaktionspotenzial zudem gering (35).
- **Gastrointestinale Nebenwirkungen:** Vildagliptin ist gastrointestinal gut verträglich (126).
- **Gewichtszunahme:** Im Gegensatz zu Therapieprinzipien wie Insulin und Sulfonylharnstoffe sind Vildagliptin und andere DPP-4-Inhibitoren gewichtsneutral und damit zur Kontrolle des Körpergewichtes besser geeignet (122, 127).
- **Kardiovaskuläre Komplikationen:** Das Risiko für makrovaskuläre Komplikationen unter Sulfonylharnstoffen ist bis zu doppelt so hoch wie unter DPP-4-Inhibitoren (71). Für Vildagliptin ließ sich in der Analyse adjudizierter kardio-zerebrovaskulärer Ereignisse kein erhöhtes Risiko erkennen (128). Die Inzidenzen für akute Koronarsyndrome oder tödliche kardio-zerebrovaskuläre Ereignisse waren gemäß dieser Analyse unter Vildagliptin niedriger als unter Vergleichstherapie (128). Eine aktuelle Meta-Analyse konnte im Vergleich zu anderen Therapien ein reduziertes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und eine reduzierte Gesamtmortalität unter

DPP-4-Inhibitoren zeigen. Für Vildagliptin lag die Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse bei rund 40 % (129).

- **Hypoglykämische Ereignisse:** Durch die glukoseabhängige Insulinsekretion unter der Therapie mit Vildagliptin wie auch den anderen DPP-4-Inhibitoren erreichen die Insulinspiegel keine unphysiologischen Werte. Dadurch ist das Hypoglykämierisiko gering. Dies stellt einen entscheidenden Vorteil gegenüber anderen antidiabetischen Therapien (Sulfonylharnstoffe, Insulin) dar (130). Der Vorteil geringer Hypoglykämieraten besteht auch bei älteren Patienten (117). Daher bietet sich eine Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren bei diesen besonders an. Auch bei Kombination eines Sulfonylharnstoffs mit einem DPP-4-Inhibitor ist das Hypoglykämierisiko niedrig, bei gleichzeitig klinisch relevanter Wirksamkeit (131).
- **Verbesserung der Inselzellfunktion:** Vildagliptin verbessert die Betazellfunktion (132).
- **Therapietreue, Patientenpräferenz und Therapiezufriedenheit:** Vildagliptin ist patientenfreundlich in der Anwendung, da es nur einmal täglich (in weiteren Anwendungsgebieten auch zweimal täglich) und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen wird (35).
- **Spezielle Patientengruppen:** Vildagliptin zeigt sich gerade auch bei älteren Patienten wirksam, ist dabei sehr gut verträglich und weist, wie auch andere Vertreter der Substanzklasse, eine insgesamt niedrige Hypoglykämierate auf (103, 117, 133). Einen Warnhinweis für die Anwendung bei Patienten über 75 Jahren nennt die Fachinformation zu Vildagliptin im Gegensatz zu anderen Gliptinen nicht (35). Die Verstoffwechslung von Vildagliptin erfolgt nur zu einem nicht nachweisbaren Anteil über die Enzyme des Cytochrom-P450-Systems, wodurch die Substanz ein geringes Wechselwirkungspotenzial aufweist (35). Viele Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus sind ältere, multimorbide Patienten, da die Erkrankung oft mit dem sogenannten metabolischen Syndrom (abdominelle Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Dyslipidämie, Insulinresistenz) einhergeht, welches medikamentös behandelt werden muss. In der Folge nehmen 65-jährige Patienten durchschnittlich fünf Medikamente gleichzeitig ein, so dass der Aspekt des geringen Wechselwirkungspotential von besonderer Relevanz für die Behandlung älterer und multimorbider Patienten ist (102). Dies gilt auch für Patienten mit einem nach Transplantation neu auftretenden Diabetes, da auch in diesen Fällen häufig eine Vielzahl Arzneimittel angewendet wird. Vildagliptin kann aufgrund des geringen Hypoglykämierisikos auch bei Patienten aus speziellen Berufsgruppen, beispielsweise Kraftfahrer, angewendet werden (130).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und

Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

An dieser Stelle tabellarisch zusammengefasst werden:

- Schätzungen aus Bevölkerungsbefragungen,
- Auswertungen von Daten aus Krankenversicherungen, Kliniken und Praxen,
- Ergebnisse von Früherkennungsprogrammen sowie aus Umsatzanalysen von Antidiabetika.

Diese öffentlich zugänglichen Daten zur Epidemiologie des Typ-2-Diabetes mellitus erscheinen wenig belastbar und differieren untereinander teilweise erheblich. Sie geben eine Prävalenz von minimal 5,2 % und maximal 9,6 % an. Diese Streuung kann vor allem auf unterschiedliche Studienmethoden zurückgeführt werden, die ebenfalls in der Tabelle angeführt werden. So spielen zum Beispiel die Diagnosemethode, die untersuchten Altersgruppen sowie die Berücksichtigung von nicht erkannten Diabetesfällen eine Rolle.

Die aktuellsten und belastbarsten Zahlen liefern die Berechnungen aus den Daten des Bundesversicherungsamtes zur Krankheitsauswahl für die Festlegungen zum Risikostrukturausgleich 2015 (134). Grundlage dieser Daten ist das Jahr 2012. Es handelt sich hierbei um eine Vollerhebung, für die die Unsicherheitsangabe aus statistischer Betrachtung nicht erforderlich ist. Im Jahr 2012 war für 6.686.301 Personen von 69.704.000 GKV-Versicherten (135) eine gesicherte ambulante Diagnose „Diabetes mellitus“ aus zwei Quartalen eines Jahres oder eine stationäre Hauptdiagnose erfasst. Eine Unterscheidung nach Typ-1 bzw. Typ-2 wird dort nicht vorgenommen. Dies entspricht einer Prävalenz von rund 9,6 %. Im Jahr 2011 waren im Vergleich dazu 6.492.122 von insgesamt 69.637.000 Versicherten mit Diabetes-mellitus-Diagnose erfasst. Somit ergibt sich für das Jahr 2011 eine Prävalenz von rund 9,3 % (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Zusammenfassung der Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus in Deutschland aus unterschiedlichen epidemiologischen Studien

Berichtete Prävalenz	Errechnete Prävalenz/ Inzidenz	Kommentar	Methode/Diagnosekriterium	Quelle
Fälle in der GKV 2012: 6.686.301 Fälle in der GKV 2011: 6.492.122	2012 Präv.: 9,6 % Inz.: k. A. 2011: Präv.: 9,3 % Inz.: k.A.	unterscheidet nicht nach behandelt/ unbehandelt bzw. T1DM/ T2DM	Gesamterhebung aller GKV-Versicherten im Jahr 2011 bzw. 2012. Eine stationäre Hauptdiagnose Diabetes mellitus oder gesicherte ambulante Diabetes-mellitus-Diagnose aus mindestens zwei Quartalen (T1DM + T2DM)	Bundesversicherungsamt: Datensatz zum Risikostrukturausgleich (136) GKV-Versicherten-zahlen (135)
T2DM Präv. 2005: 6,8 % bzw. alters- und geschlechts-adjustiert 7,2 %. Inz.: k. A.	191.534 von 2.791.323 BKK-Versicherten 5,0 Mio T2DM-Fälle in der GKV	davon 77,8 % mit oralen Antidiabetika oder Insulin behandelt	Retrospektive Analyse von Leistungsdaten eines Kollektivs von BKK-Versicherten über drei Jahre T2DM-Diagnose nach ICD-10 in drei von vier Quartalen oder mind. zwei abgerechnete Antidiabetika-Verordnungen oder eine Antidiabetika-Verordnung gemeinsam mit HbA1c-Bestimmung	Institut für Prävention und Gesundheitsförderung an der Univ. Duisburg-Essen (137)
Präv.: 6,54 % ^a 8,37 % ^b (5,52 % nach WHO-Standard) Inz.: k. A.	5,2 Mio alle Diabetes-Fälle	weitere 2.181.910 vermutete nicht-diagnostizierte Fälle	Drei Studienpopulationen mit unterschiedlichen Kriterien: - Versichertenstichprobe AOK Hessen (2008) - bundesweite Erhebung unter Allgemeinärzten (1998 - 2004) - KORA Survey S4 (2000)	IDF Diabetes Atlas, 2013 (17)
Lebenszeitprävalenz: 7,2 %	4,6 Mio. Erwachsene	weitere 0,7 – 2,1 % der Erwachsenen mit unerkanntem Diabetes	deutsche Wohnbevölkerung im Alter von 18 – 79 Jahren in den Jahren 2008 – 2011	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des RKI (138)
T2DM Präv. 2008: 5,48 % Inz.: 2257/1000 Pat.-Jahre	4,5 Mio T2DM-Fälle Gesamtbevölkerung	davon 63,5% mit Antidiabetika behandelt	Erhebung aus 5,43 Millionen Versicherten der Techniker Krankenkasse im Jahr 2008 Eine stationäre Hauptdiagnose T2DM oder gesicherte ambulante T2DM-Diagnosen aus mindestens zwei Quartalen	IPAM / Techniker Krankenkasse (139)
Präv.: 8,10 % Inz.: k. A.	6,6 Mio T2DM-Fälle Gesamtbevölkerung	davon 78,9 % mit Antidiabetika behandelt	Stichprobe aus Patientenakten von 920 Praxen v. Hausärzten, Allgemeinärzten, Internisten und Diabetologen im Jahr 2011 Eine gesicherte ambulante Diagnose	IMS [®] Health Disease Analyzer (140)

			T2DM oder T1DM, Verschreibung eines oralen Antidiabetikums	
12-Monats-Präv.: 7,4 % Lebenszeit-Präv 8,6 %;	ca. 6 Mio. Erwachsene	keine Unterscheidung T1DM/T2DM	Befragung von Personen aus einer repräsentativen Stichprobe der Wohnbevölkerung ab 18 Jahren zwischen Juli 2009 und Juni 2010	Umfrage „Gesundheit in Deutschland aktuell“ des RKI (141)
5,5 Millionen Erwachsene	Präv.: 6,9 %	unerkannter Diabetes: bis zu 1,6 Millionen		Weißbuch Diabetes 2010 (142)
Präv. 2004: 7,9 % 1998: 5,9 %	6,3 Mio Patienten (für 2004)	keine Unterscheidung T1DM/T2DM	Analyse einer Versichertenstichprobe der AOK Hessen / KV Hessen von 1998 bis 2004 Stichtag: 31. Dezember 2003	Hauner et al. 2007 (143)
Präv. 2003: 5,8 %	4,7 Mio Patienten	16 % für ≥ 65 -Jährige	telefonischer Gesundheitssurvey mit einer repräsentativen Stichprobe von 8.318 Frauen und Männern, erhoben im September 2002 und Mai 2003 vom RKI	Burger et al. 2005 (144)
Präv. 1999: 6,45 %	5,2 Mio Patienten		retrospektive GKV-Routinedatenanalyse einer Population von 14,7 Millionen Versicherten	Stock et al. 2005 (145)
a: bezogen auf die Gesamtpopulation (80,2 Millionen).				
b: bezogen auf das Bevölkerungssegment ≥ 20 und < 80 Jahre (62,4 Millionen).				

Bestimmung der Prävalenz in der Zielpopulation des betrachteten Anwendungsgebietes

Da im Gegensatz zur typübergreifenden Prävalenz des Diabetes mellitus für die Abschätzung der Zielpopulation des Typ-2 Diabetes mellitus keine aktuellen Analysen ermittelt werden konnten, wurde zusätzlich eine Analyse durch das Health Risk Institute (HRI) auf Basis der HRI-Forschungsdatenbank durchgeführt (146). Auf diese soll im Folgenden näher eingegangen werden, da sie auch die Grundlage zur Berechnung der in Abschnitt 3.2.4 geforderten Zahlen ist.

Die Datenbasis bildeten anonymisierte Routinedaten von ca. 7 Millionen GKV-Versicherten aus der HRI-Forschungsdatenbank. Daraus wurde eine für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe gebildet, stratifiziert nach Alters- und Geschlechtsverteilung gemäß des Statistischen Bundesamtes zum Stichtag 31. Dezember 2011. Die auswertbare Stichprobengröße liegt bei etwa 3,9 Millionen Versicherten für das Jahr 2012 und 3,7 Millionen Versicherten für das Jahr 2013. Damit decken die Stichproben in beiden Jahren jeweils etwa 5,5 % aller GKV-Versicherten ab. Die HRI-Forschungsdatenbank erfasst Stammdaten, wie z. B. Alter und Geschlecht, sowie Abrechnungsdaten zu Arzneimittelverordnungen, ambulanten und stationären Diagnosen. Die aus dieser Stichprobe für die Evaluation generierte Population besteht aus Versicherten mit mindestens einer

Verordnung eines antihyperglykämischen Medikamentes zum jeweiligen Beobachtungszeitraum.

Um die Repräsentativität der Stichprobe im Diabetes-mellitus-Kontext extern zu validieren, wurden verglichen:

- die im Jahr 2012 mit einer gesicherten Diabetes-mellitus-Diagnose im ambulanten Bereich kodierten GKV-Versicherten (gemäß der Vollerhebung aus der Krankheitsauswahl für den MorbiRSA 2015 des Bundesversicherungsamtes) (136)
- und die entsprechend derselben ICD-10-Abgrenzung identifizierten Versicherten in der Stichprobe (146).

Dazu wurden die Ergebnisse der Stichprobe auf Ebene der Bundesländer nach Altersgruppen und Geschlecht gemäß der KM6-Statistik (BMG, Stichtag: 1. Juli 2012) standardisiert und auf einen Gesamtwert für die GKV hochgerechnet. Aus der Vollerhebung wurde eine (Jahres-) Prävalenz des Diabetes mellitus (eine gesicherte Diagnose im ambulanten Bereich) von 10,14% ermittelt. Auf Basis der Stichprobe errechnet sich eine standardisierte (Stichtags-) Prävalenz (eine gesicherte Diagnose im ambulanten Bereich) von 10,07 % (95 %-KI: [10,04; 10,10] nach der Wilson-Score-Methode). Dies entspricht einer minimalen Unterschätzung der Prävalenz von 0,07 %. Durch diese minimale Abweichung kann von einer geringen Unsicherheit der Analyse auf Basis der ICD-10-Codes ausgegangen werden. In absoluten Zahlen wurden 6.971.192 GKV-Versicherte für das Jahr 2012 (Stichtag: 30. Juni 2012) und 7.036.510 GKV-Versicherte für das Jahr 2013 (Stichtag: 30. Juni 2013) mit einer ambulant gesicherten Diabetes-mellitus-Diagnose dokumentiert. Bezogen auf die Gesamtheit der GKV-Versicherten ergibt sich auch für das Jahr 2013 eine Prävalenz von etwa 10,07 % für die Diagnose eines Diabetes mellitus (GKV-Versicherte 2012: etwa 69.704.000; GKV-Versicherte 2013: etwa 69.861.000) (146).

Für die Bestimmung der Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus gibt es bislang keine exakten Gesamterhebungen. Es wird in unterschiedlichen Quellen berichtet, dass etwa 5 bis 10 % der Diabetes-mellitus-Patienten an einem Typ-1-Diabetes leiden (30, 147). Dem Typ-2-Diabetes mellitus werden 80 bis 90 % aller Diabetes-Fälle zugeschrieben (30, 142, 147). Zusammenfassend kann demnach davon ausgegangen werden, dass unter allen Diabetes-Diagnosen 80 bis 95 % dem Typ-2 zuzuordnen sind. Diese Spanne wird in die folgenden Berechnungen Eingang finden.

Bei einer Gesamtpopulation von etwa 80,5 Millionen in den Jahren 2012 und 2013 (148) ergibt sich unter Berücksichtigung einer GKV-Quote von 86,78 % (detaillierte Herleitung in Abschnitt 3.2.4) folgende **errechnete Gesamtprävalenz eines diagnostizierten Typ-2-Diabetes mellitus:**

- für das Jahr 2012 rund 8,0 bis 9,5 % (etwa 6,426 bis 7,631 Mio. Personen) und
- für das Jahr 2013 rund 8,1 bis 9,6 % (etwa 6,487 bis 7,703 Mio. Personen).

Die Anzahl der Versicherten, die mindestens ein blutzuckersenkendes Medikament verordnet bekamen, lag in dieser Stichprobe bezogen auf die Gesamtheit aller GKV-Versicherten bei 4.385.128 Personen (Jahr 2012) bzw. 4.443.714 Personen (Jahr 2013). Bezogen auf die gesamtdeutsche Bevölkerung ergeben sich unter Berücksichtigung der oben genannten GKV-Versichertenquote somit folgende **Prävalenzen eines medikamentös behandelten Typ-2-Diabetes mellitus** (80 bis 95 % aller Diabetes-mellitus-Diagnosen):

- für das Jahr 2012 rund 5,0 bis 6,0 % (4,042 bis 4,800 Mio. Personen) und
- für das Jahr 2013 rund 5,1 bis 6,1 % (4,096 bis 4,864 Mio. Personen).

Prävalenz des Diabetes mellitus nach Alter und Geschlecht

Aus der bereits genannten Analyse auf Basis der HRI-Forschungsdatenbank lässt sich weder nach Alter noch nach Geschlecht differenzieren. Daher wird auf die Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ des RKI zurückgegriffen (141). In der Studie wurde hinsichtlich der Prävalenz des Diabetes mellitus kein relevanter Unterschied zwischen Männern und Frauen beobachtet. Es sei darauf hingewiesen, dass bei dieser Erhebung nicht zwischen Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus unterschieden wurde.

Die Kernaussagen zur Prävalenz nach Alter und Geschlecht fasst das RKI wie folgt zusammen:

- Die 12-Monats-Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus bleibt bei beiden Geschlechtern bis zum 45. Lebensjahr unter 2 % und steigt danach überproportional mit dem Lebensalter an. Bei Frauen und Männern der Altersgruppe 45 bis 64 Jahre liegt die 12-Monats-Prävalenz bei 7 % bzw. 9 %; in der Altersgruppe ab 65 Jahren steigt die 12-Monats-Prävalenz auf 16 % bei Frauen und auf 19 % bei Männern.
- Bei den Frauen wird in den Altersgruppen ab 30 Jahre eine Zunahme der Prävalenz des diagnostizierten Diabetes mellitus (12-Monats- und Lebenszeitprävalenz) mit Abnahme des Bildungsstatus beobachtet. Dieser Zusammenhang ist bei Männern ab dem Alter von 45 Jahren nachweisbar.

Die detaillierte Häufigkeitsverteilung nach Alter und Geschlecht ist in Tabelle 3-5 aufgeführt. Die im Vergleich zu männlichen Altersgenossen höhere Lebenszeitprävalenz von Frauen im Alter von 18 bis 44 Jahren reflektiert dabei vermutlich den Beitrag des Gestationsdiabetes.

In einer älteren Studie des IPAM aus dem Jahre 2008, in der Typ-2-Diabetes-mellitus-Diagnosen erhoben wurden, sind ähnliche Effekte berichtet worden (139). So zeigt sich hier der Typ-2-Diabetes mellitus als Erkrankung fortgeschrittenen Alters – erst in den Altersklassen ab 40 Jahre erscheint mehr als 1 % der Bevölkerung als prävalent, während in

der Altersklasse über 80 Jahre nahezu jede vierte Person erkrankt ist. Insgesamt zeigte sich die Prävalenz unter Frauen der Altersklasse unter 35 Jahre höher als die gleichaltriger Männer. Dieser Effekt kehrte sich in höheren Altersklassen um. Bei einer Gesamtprävalenz von 5,48 % lag die ermittelte Prävalenz für Männer bei 6,03 % und für Frauen bei 3,26 %. Dieser starke Unterschied ergibt sich vermutlich aus der Tatsache, dass höhere Altersklassen insgesamt viel stärker von einem Typ-2-Diabetes mellitus betroffen sind. In dieser Studie wurden nur Mitglieder der Techniker Krankenkasse berücksichtigt. Die Datenbasis ist damit deutlich eingeschränkter als die der Berechnungen aus MorbiRSA und aus der HRI-Datenbank, womit sich möglicherweise auch die deutlich geringere abgeleitete Gesamtprävalenz erklären lässt.

Auch Heidemann et al. (DEGS 2013) beschreiben eine Altersabhängigkeit der Prävalenz. So wird eine Zunahme im Altersgang von unter 5 % bei Unter-50-Jährigen auf rund 22 % bei 70- bis 79-Jährigen bei beiden Geschlechtern beschrieben (138).

Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische Häufigkeitsverteilung (12-Monats- und Lebenszeitprävalenz) des diagnostizierten Diabetes mellitus (Typ-1 und Typ-2) nach Altersgruppen (141)

	12-Monatsprävalenz in %	95 %-KI	Lebenszeitprävalenz in %	95 %-KI
Frauen und Männer gesamt	7,4	(6,9 – 7,9)	8,6	(8,1 – 9,2)
Frauen gesamt	7,1	(6,5 – 7,9)	8,8	(8,1 – 9,6)
Frauen 18 – 29 Jahre	1,1	(0,7 – 1,8)	1,8	(1,2 – 2,6)
Frauen 30 – 44 Jahre	1,7	(1,3 – 2,4)	4,3	(3,5 – 5,2)
Frauen 45 – 64 Jahre	6,7	(5,7 – 7,8)	7,9	(6,8 – 9,1)
Frauen ab 65 Jahre	16,1	(14,1 – 18,4)	18,1	(16,0 – 20,4)
Männer gesamt	7,6	(6,9 – 8,4)	8,5	(7,7 – 9,3)
Männer 18 – 29 Jahre	0,7	(0,3 – 1,3)	0,8	(0,5 – 1,5)
Männer 30 – 44 Jahre	1,5	(1,0 – 2,4)	2,3	(1,5 – 3,4)
Männer 45 – 64 Jahre	9,0	(7,7 – 10,4)	9,8	(8,5 – 11,3)
Männer ab 65 Jahre	19,3	(16,9 – 21,9)	20,7	(18,2 – 23,4)

Inzidenz

Aufgrund der lückenhaften Datenlage zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes mellitus in Deutschland können keine exakten Angaben zur Abschätzung der Neuerkrankungen pro Jahr gemacht werden. Wilke et al. (2013) berichten für das Jahr 2008 von 2.257 Personen pro 1000-Patientenjahre mit neu gestellter Diagnose eines Typ-2-Diabetes mellitus (139). Davon entfallen 2.814 auf Männer und 1.690 auf Frauen. Das Inzidenzalter lag im Durchschnitt bei

62,19 Jahren. Nach Hauner (2012) ist in der älteren Bevölkerung für jedes Jahr mit etwa 300.000 Neuerkrankungen zu rechnen (149).

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. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Aufgrund der lückenhaften Datenlage zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland sind Aussagen zu Änderungen der Krankheitshäufigkeit innerhalb der nächsten fünf Jahre nur schwer abzuleiten.

Erwartete Entwicklung der Prävalenz des Typ-2 Diabetes mellitus

Die Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus ist nach Angaben der „Studie zur Gesundheit Erwachsener“ (DEGS1) des RKI (138) um 38 % gestiegen. Das RKI vergleicht dabei die Daten des DEGS1 mit Zahlen des „Bundes-Gesundheitssurvey 1998“ (144). Ein Drittel führt das RKI auf die demografische Alterung zurück (138). Es ist weiterhin anzunehmen, dass unter anderem auch eine bessere Identifikation der Erkrankten durch die behandelnden Ärzte, eine höhere Sensibilität der Ärzteschaft für chronische Erkrankungen sowie eine verbesserte Diagnosestellung durch Disease-Management-Programme (DMP) zu einer Verringerung der Dunkelziffer beigetragen haben. Es ist daher anzunehmen, dass es auch in den kommenden Jahren zu einem weiteren Anstieg der Prävalenz kommen wird.

Hinsichtlich der zukünftigen Entwicklung der Erkrankungshäufigkeit des Diabetes mellitus innerhalb der nächsten fünf Jahre werden im Folgenden zunächst zwei bereits publizierte Quellen aufgeführt:

- Im von der IDF veröffentlichten Diabetes-Atlas wird bis zum Jahr 2030 mit einer Zunahme der Prävalenz für Typ-2-Diabetes mellitus von etwa 6,54 % im Jahr 2012 auf 7,22 % im Jahr 2030 gerechnet. Dies entspricht einer jährlichen Steigerung von etwa 0,05 Prozentpunkten.
- Wilke et al. (2013) hingegen erwarten im Jahr 2020 eine Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus von 6,48 %. Allein aufgrund der demografischen Entwicklung wird ein Anstieg der Gesamt-Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus um mindestens 1 Prozentpunkt in den kommenden zehn Jahren projiziert.

Beide Studien beziehen sich auf eine Datenbasis aus dem Jahre 2008. Aufgrund der größeren Zeitspanne zwischen Datenbasis und Projektionszeitraum ist die Prognose auf dieser Basis mit höherer Unsicherheit behaftet. Eine Projektion auf einer aktuelleren Datenbasis liefert

Aussagen mit geringerer Unsicherheit. Daher wird auf die aktuelle Routinedatenanalyse der HRI-Forschungsdatenbank zurückgegriffen (146).

Auf Basis der Erhebungen des Bundesversicherungsamtes für die Festlegungen der Krankheitsauswahl für den Risikostrukturausgleich ergaben sich für die Jahre 2010 bis 2012 die in Tabelle 3-6 angegebenen Fallzahlen und Prävalenzen. Dabei ist ein Anstieg der Prävalenz um 0,3 Prozentpunkte pro Jahr zu beobachten. Für das Jahr 2013 dürfte nach Analysen der HRI-Forschungsdatenbank eine Prävalenz von etwa 10 % vorgelegen haben. Diese ist damit im Vergleich zum Vorjahr um etwa 0,4 Prozentpunkte gestiegen. Unter der Annahme, dass der Anteil der Adipositas als eine der Hauptursachen eines Typ-2-Diabetes mellitus in der Gesamtbevölkerung weiter zunimmt und durch eine verbesserte ärztliche Diagnosestellung die Dunkelziffer weiter sinkt, wird für die Projektion der Prävalenz auf die kommenden fünf Jahre ein jeweiliger Anstieg von 0,4 Prozentpunkten angenommen. Die sich ergebende Prävalenz bei Fortschreibung dieses Anstiegs ist in Tabelle 3-6 Tabelle 3-6 gegeben.

Tabelle 3-6: Erwartete Entwicklung der Typ-2-Diabetes mellitus Prävalenz in den kommenden fünf Jahren bei angenommenem Anstieg von 0,4 Prozentpunkten pro Jahr

	Beobachtete Prävalenz				Prognostizierte Prävalenz				
	2010 ¹	2011	2012	2013 ²	2014	2015	2016	2017	2018
Anzahl Diagnosen (Mio.) ⁴	6,3	6,5	6,7	7,0	7,3	7,5	7,8	8,0	8,1
Anzahl GKV-Versicherte (Mio.) ³	69,8	69,6	69,7	69,9	69,8	69,8	69,8	69,8	69,8
Prävalenz (%)	9,0	9,3	9,6	10,0	10,4	10,8	11,2	11,4	11,6

¹ Die Anzahl der Diagnosen für 2010 beruhen, im Gegensatz zu den Zahlen der Vollerhebung der Jahre 2011 und 2012, auf einer Stichprobe von 4,5 Mio. GKV-Versicherten, von denen für 414.568 eine gesicherte Diabetes-mellitus-Diagnose dokumentiert wurde. Daraus wurde der Prävalenzwert von 9,0 % abgeleitet.

² Die Zahlen aus der Vollerhebung für das Jahr 2013 sind derzeit noch nicht öffentlich zugänglich. Daher wird auf die bereits beschriebene HRI-Stichprobenanalyse zurückgegriffen, für die eine im Vergleich mit den Vollerhebungen nur geringfügige Unterschätzung von 0,07 % angenommen wird.

³ Durchschnittliche Anzahl GKV-Versicherter der vergangenen vier Jahre. Annahme, dass die Zahl der GKV-Mitglieder und mitversicherter Angehöriger in den kommenden fünf Jahren etwa konstant bleibt.

⁴ Die Anzahl der Diagnosen ist ab 2014 auf Grundlage der prognostizierten Prävalenz sowie unter der Annahme einer in etwa stabilen Versichertenzahl berechnet worden.

Erwartete Entwicklung der Inzidenz des Typ-2 Diabetes mellitus

Es liegen derzeit keine epidemiologischen Daten zur Entwicklung der Inzidenz in den nächsten Jahren vor. Unter der Annahme einer nahezu stabilen Lebenserwartung ist allerdings von einem der Prävalenz vergleichbaren Anstieg der Inzidenz auszugehen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 2013

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Zweifachkombination Vildagliptin mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffes unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin aufgrund von Gegenanzeigen oder Unverträglichkeiten ungeeignet ist.	35.212 [35.042-35.383]	30.557 [30.409-30.705]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle

Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Hinweis: Die hier vorgegebene Quelle für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV (www.bmg.bund.de) wurde in der Zwischenzeit aktualisiert. So gab es zum Stand Juni 2014 rund 69.861.000 Versicherte in der GKV (Mitglieder und mitversicherte Angehörige). Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bevölkerungsstand gab es basierend auf dem Zensus 2011 rund 80.511.300 Einwohner (150). Unter Verwendung dieser beiden Werte lässt sich der GKV-Anteil damit auf rund 86,78 % bestimmen.

Um eine möglichst aktuelle Bestimmung der Zielpopulation zu erreichen, wird im Folgenden die im Jahr 2014 durchgeführte Analyse aus der HRI-Forschungsdatenbank verwendet (siehe auch Abschnitt 3.2.3), die auch eine Analyse der einzelnen DPP-4-Inhibitor-Therapie-segmente des Typ-2-Diabetes mellitus enthält. Da sich diese Angaben ausschließlich auf die Versicherten der GKV beziehen, wird der hergeleitete GKV-Anteil von 86,78 % zur Berechnung der Zielpopulation in Bezug auf die Gesamtbevölkerung (GKV + PKV) herangezogen.

Folgende Annahmen liegen der Datenbankabfrage zugrunde: Es werden Versicherte mit mindestens einer Verordnung eines antihyperglykämischen Medikamentes im Zeitraum von 6 Monaten vor dem jeweiligen Datum der Punktprävalenz Bestimmung betrachtet. Anhand der letzten Verordnung je Wirkstoff (endstellige ATC-Codes) vor dem Tag der Punktprävalenzmessung wird je Wirkstoff geprüft, ob die Menge der DDDs in der jeweiligen Packung bis zum Tag der Punktprävalenzmessung reicht. In die Zielpopulation für die Zweifachkombination mit Sulfonylharnstoff werden alle Versicherten eingruppiert, die eine Zweifachtherapie mit blutzuckersenkenden Medikamenten außer Insulin und Metformin erhalten. Wobei einer der beiden Wirkstoffe Sulfonylharnstoff sein muss. Es wurde zunächst die Anzahl der Versicherten und die Prävalenz in der Stichprobe ermittelt und daraus auf die Anzahl der Versicherten in Deutschland hochgerechnet. Zusätzlich wird ausgewiesen, wieviele Versicherte tatsächlich eine Therapie mit Vildagliptin erhalten (151).

Für das Jahr 2013 ergaben sich 1.381.891 GKV-Patienten mit Therapieregimen im Zulassungsgebiet von Vildagliptin. Für das in diesem Dossier betrachtete Anwendungsgebiet einer Zweifachkombination mit Sulfonylharnstoff lag die festgestellte Versichertenzahl in der GKV im Jahr 2013 bei 30.557 Personen. Die absolute GKV-Versichertenzahl, die tatsächlich mit dem Wirkstoff Vildagliptin behandelt wurde, wurde im Jahr 2013 auf 40.004 Patienten beziffert, davon fallen 4.683 Personen in das hier betrachtete Anwendungsgebiet der Zweifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff. Damit stellte dieses Therapiegebiet im Jahr 2013 etwa 11,7 % (2012: 14,6 %) der mit Vildagliptin behandelten Patienten dar. Analoge Zahlen für Erhebungen aus dem Jahr 2012 sind zusammenfassend in Tabelle 3-8 dargestellt. Damit entspricht der ermittelte Anteil der Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet etwa dem Anteil, den auch der GKV-Spitzenverband vorgelegt hat (152). Unter Fortführung des von 2012 auf 2013 beobachteten Anstiegs der Anzahl der tatsächlich

mit Vildagliptin behandelten GKV-Versicherten im betrachteten Anwendungsgebiet ließen sich für 2014 etwa 5.500 GKV-Versicherte errechnen.

Tabelle 3-8: Herleitung der Zielpopulation aus Erhebungen der Jahre 2012 und 2013 (146, 151)

Population	2012 Anzahl [95%-KI]	2013 Anzahl [95%-KI]
GKV-Versicherte im Zulassungsgebiet von Vildagliptin	1.396.786 [1.391.786; 1.401.786]	1.381.891 [1.376.886; 1.386.897]
Tatsächlich mit Vildagliptin behandelte GKV-Versicherte	26.478 [26.351; 26.604]	40.004 [39.810; 40.197]
GKV-Versicherte im betrachteten Anwendungsgebiet einer Zweifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff	31.101 [30.953; 31.250]	30.557 [30.409; 30.705]
Tatsächlich mit Vildagliptin behandelte GKV-Versicherte im betrachteten Anwendungsgebiet einer Zweifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff	3.856 [3.837; 3.874]	4.683 [4.660; 4.705]

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. 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 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV (Spanne)
Gesamte Zielpopulation			
Orale Zweifach-Kombinationstherapie: Vildagliptin + SU	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	beträchtlich	30.557 (30.409 bis 30.705)
Subpopulation			
Orale Zweifach-Kombinationstherapie: Vildagliptin + SU	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist (mit einem HbA1c von $\geq 7,5$ %)	beträchtlich	18.945 (18.854 bis 19.037) Entspricht 62 % der gesamten Zielpopulation

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Herleitung der Zahlen für die relevante Patientengruppe wurde bereits in Abschnitt 3.2.3 ausführlich beschrieben. Für die Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c $\geq 7,5$ %

liegen keine Erhebungen mit Bezug auf den Anteil in der GKV vor. Aus den Daten der BENEFIT-Studie ergibt sich allerdings ein Anteil von rund 62 % der Gesamtpopulation im betrachteten Anwendungsgebiet (s. Modul 4). Daraus ergäbe sich eine Patientenzahl von rund 19.000.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für den Abschnitt 3.2 sind unsystematische Literaturrecherchen durchgeführt worden. Hierbei wurden überwiegend Review-Arbeiten gesichtet. Wenn notwendig, wurden aus diesen weitere relevante Primärpublikationen identifiziert und ausgewertet. Darüber hinaus dienten medizinisch-pharmazeutische Lehrbücher sowie die Nationale Versorgungsleitlinie als Primärliteratur. Zur Epidemiologie und Ermittlung der Patientenzahlen in der Zielpopulation wurde eine unsystematische Literaturrecherche durchgeführt. Weiterhin wurden Online-Veröffentlichungen des RKI, Gesundheitsberichterstattungen des Bundes oder der Länder, Daten des Bundesversicherungsamtes sowie aktuell veröffentlichte Daten des IDF Diabetes Atlas, das Weißbuch Diabetes in Deutschland (2010) und eine Auswertung aus der HRI-Forschungsdatenbank herangezogen.

Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zum GKV-Anteil wurden veröffentlichte Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit und des Statistischen Bundesamtes verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Amos AF, McCarty DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. 1997;14 Suppl 5:S1-85.
2. Oldroyd J, Banerjee M, Heald A, Cruickshank K. Diabetes and ethnic minorities. *Postgraduate Medical Journal*. 2005;81(958):486-90.
3. Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Primary Care*. 1999;26(4):771-89.
4. Ohneda A, Watanabe K, Horigome K, Sakai T, Kai Y, Oikawa S. Abnormal response of pancreatic glucagon to glycemic changes in diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1978;46(3):504-10.
5. Gomis R, Novials A, Coves MJ, Casamitjana R, Malaisse WJ. Suppression by insulin treatment of glucose-induced inhibition of insulin release in non-insulin-dependent diabetics. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1989;6(3):191-8.
6. Ahren B, Pacini G. Islet adaptation to insulin resistance: mechanisms and implications for intervention. *Diabetes ObesMetab*. 2005;7(1):2-8.
7. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie - Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes - Langfassung - Konsultationsfassung. Abrufbar unter: www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/.
8. Statistisches Bundesamt. Sterbefälle. 2012 [Zuletzt aktualisiert 06.09.2012; abgerufen am 22.11.2012]; Abrufbar unter: www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=43387819&nummer=516&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=82828443.
9. Diabetes UK. Diabetes in the UK 2004. A report from Diabetes UK. Abrufbar unter: www.diabetes.org.uk.
10. Koopmanschap M. Coping with Type II diabetes: the patient's perspective. *Diabetologia*. 2002;45(7):S18-S22.
11. Holmes J, McGill S, Kind P, Bottomley J, Gillam S, Murphy M. Health-related Quality of Life in Type 2 Diabetes (T2ARDIS-2). *Value in Health*. 2000;3:47-51.
12. Bennett WL, Ouyang P, Wu AW, Barone BB, Stewart KJ. Fatness and fitness: how do they influence health-related quality of life in type 2 diabetes mellitus? *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008;6:110-.
13. Mathieu C, Barnett AH, Brath H, Conget I, de Castro JJ, Goke R, et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE). *Int J Clin Pract*. 2013;67(10):947-56. Epub 2013/08/22.
14. Bramlage P, Binz C, Gitt AK, Krekler M, Plate T, Deeg E, et al. Diabetes treatment patterns and goal achievement in primary diabetes care (DiaRegis) - study protocol and patient characteristics at baseline. *Cardiovascular diabetology*. 2010;9:53. Epub 2010/09/17.

15. Williamson DA, Rejeski J, Lang W, Van Dorsten B, Fabricatore AN, Toledo K. Impact of a Weight Management Program on Health-related Quality of Life In Overweight Adults with Type 2 Diabetes. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(2):163-71.
16. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2006. International Diabetes Federation 2006. Abrufbar unter: www.idf.org/diabetesatlas/downloads/previous-editions-idf-diabetes-atlas.
17. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas 2013. International Diabetes Federation 2013. Abrufbar unter: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E Atlas Full 0.pdf.
18. Federation of European Nurses in Diabetes. The policy puzzle: Is Europe making progress? Abrufbar unter: http://ec.europa.eu/health/major_chronic_diseases/docs/policy_puzzle_2008.pdf.
19. diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2014. Abrufbar unter: http://www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2014_kl.pdf.
20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes Care*. 2006;29 Suppl 1:S4-42.
21. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):412-9.
22. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(8):1711-21.
23. Chau DL, Shumaker N, Plodkowski RA. Complications of type 2 diabetes in the elderly. *Geriatric Times*. 2003;IV(2).
24. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1879-84.
25. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff, Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(3):699-703.
26. Barsheshet A, Garty M, Grossman E, Sandach A, Lewis BS, Gottlieb S, et al. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166(15):1613-9.
27. Margolis J, Barron JJ, Grochulski WD. Health care resources and costs for treating peripheral artery disease in a managed care population: results from analysis of administrative claims data. *Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP*. 2005;11(9):727-34.
28. Morbach S, Müller E, Reike H, Risse A, Rümenapf G, Spraul M. Diabetisches Fußsyndrom: Diagnostik, Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des diabetischen Fußsyndroms: Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. In: Gesellschaft DD, editor. 2008.
29. Hammes HP, Bertram B, Bornfeld N, Danne T, Kroll D, Lemmen KD. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der diabetischen Retinopathie und Makulopathie: Evidenzbasierte Leitlinie DDG. Deutsche Diabetes Gesellschaft; 2004.
30. diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011. Abrufbar unter: www.diabetesde.org/fileadmin/users/Patientenseite/PDFs_und_TEXTE/Infomaterial/Gesundheitsbericht_2011_Imprimatur_20_10_2010.pdf.
31. Fachkommission Diabetes Sachsen FDS. Diabetische Komplikationen. Nephropathie. 4th ed. Dresden: FDS; 2002. 2002 [Zuletzt aktualisiert 15.06.2012; abgerufen am

12.11.2012]; Abrufbar unter: <http://www.imib.med.tu-dresden.de/diabetes/leitlinien/Index.htm>.

32. Hasslacher C, Ritz E, Wahl P, Michael C. Similar risks of nephropathy in patients with type I or type II diabetes mellitus. *NephrolDialTransplant*. 1989;4(10):859-63.
33. Frei U, Schober-Halstenberg HJ. Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland. 2006/2007. 2008.
34. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:17-30.
35. Novartis. Fachinformation Galvus - April 2014. 2014.
36. Landgraf RA, Kellerer M, Fach E, Gallwitz B, Hamann A, Joost HG, et al. Praxisempfehlungen DDG/DGIM - Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie*. 2013;8:S146-S58.
37. Zeyfang A, Bahmann A, Wernecke J. Diabetes mellitus im Alter - DDG Praxisleitlinie. *Diabetologie*. 2010;5(Suppl 2):S166-S71.
38. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2012;55(6):1577-96.
39. van Dieren S, Kengne AP, Chalmers J, Beulens JW, Davis TM, Fulcher G, et al. Intensification of medication and glycaemic control among patients with type 2 diabetes - the ADVANCE trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014;16(5):426-32. Epub 2013/11/21.
40. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358(24):2560-72.
41. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, Woodward M, Jun M, Li Q, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney international*. 2013;83(3):517-23. Epub 2013/01/11.
42. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-89. Epub 2008/09/12.
43. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(11):2288-98. Epub 2009/08/06.
44. UKPDS Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16 - overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995;44:1249-58.
45. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281(21):2005-12. Epub 1999/06/08.
46. Wright A, Burden AC, Paisey RB, Cull CA, Holman RR. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care*. 2002;25(2):330-6. Epub 2002/01/30.

47. Best JD, Drury PL, Davis TM, Taskinen MR, Kesaniemi YA, Scott R, et al. Glycemic control over 5 years in 4,900 people with type 2 diabetes: real-world diabetes therapy in a clinical trial cohort. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1165-70. Epub 2012/03/21.
48. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1902-12.
49. Barnett AH. Avoiding hypoglycaemia while achieving good glycaemic control in type 2 diabetes through optimal use of oral agent therapy. *CurrMed ResOpin*. 2010;26(6):1333-42.
50. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2012;35(9):1897-901.
51. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301(15):1565-72.
52. McEwan P, Evans M, Kan H, Bergenheim K. Understanding the inter-relationship between improved glycaemic control, hypoglycaemia and weight change within a long-term economic model. *Diabetes ObesMetab*. 2010;12(5):431-6.
53. Songer TJ, Dorsey RR. High risk characteristics for motor vehicle crashes in persons with diabetes by age. *AnnuProcAssocAdvAutomotMed*. 2006;50:335-351.:335-51.
54. Signorovitch JE, Macaulay D, Diener M, Yan Y, Wu EQ, Gruenberger JB, et al. Hypoglycaemia and accident risk in people with type 2 diabetes mellitus treated with non-insulin antidiabetes drugs. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(4):335-41.
55. Brod M, Christensen T, Thomsen TL, Bushnell DM. The impact of non-severe hypoglycemic events on work productivity and diabetes management. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2011;14(5):665-71.
56. Doerfler, H, Haslbeck M. Diabetes mellitus. In: Doerfler H, Eisenmenter W, Lippert, H D, Wandl U, editors. *Medizinische Gutachten*: Springer; 2008.
57. Matthaei S, Bierwirth R, Fritsche A, Gallwitz B, Häring HU, Joost HG, et al. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 - Update der Evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft. *Diabetologie*. 2009;4:32-64.
58. Cox D, Gonder-Frederick L, McCall A, Kovatchev B, Clarke W. The effects of glucose fluctuation on cognitive function and QOL: the functional costs of hypoglycaemia and hyperglycaemia among adults with type 1 or type 2 diabetes. *International Journal of Clinical PracticeSupplement*. 2002(129):20-6.
59. Brod M, Wolden M, Christensen T, Bushnell DM. A nine country study of the burden of non-severe nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(6):546-57. Epub 2013/01/29.
60. Hammer M, Lammert M, Mejias SM, Kern W, Frier BM. Costs of managing severe hypoglycaemia in three European countries. *J Med Econ*. 2009;12(4):281-90.
61. Lammert M, Hammer M, Frier BM. Management of severe hypoglycaemia: cultural similarities, differences and resource consumption in three European countries. *Journal of Medical Economics*. 2009;12(4):269-80.
62. Lundkvist J, Berne C, Bolinder B, Joensson L. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*. 2005;6(3):197-202.
63. UKPDS Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy.

United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Ann Intern Med.* 1998;128(3):165-75. Epub 1998/02/07.

64. Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism: Clinical and Experimental.* 2006;55(5 Suppl 1):S20-S7.

65. Bell DS, Patil HR, O'Keefe JH. Divergent effects of various diabetes drugs on cardiovascular prognosis. *Reviews in cardiovascular medicine.* 2013;14(2-4):e107-22. Epub 2014/01/23.

66. Abraira C, Duckworth WC, Moritz T. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim report. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2009;11(2):150-6.

67. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine.* 2008;358(24):2545-59.

68. Kostev K, Gruenberger JB, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G, editors. Incidence of hypoglycemia in type 2 diabetes patients treated with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas in primary care practices in Germany: a retrospective database analysis. 47 Jahrestagung Deutsche Diabetes Gesellschaft, Stuttgart 16-19 Mai 2012; 2012.

69. Kostev K, Gruenberger JB, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G, editors. Persistence of treatment with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas in primary care practices in Germany and France: a retrospective database analysis. 47 Jahrestagung Deutsche Diabetes Gesellschaft, Stuttgart 16-19 Mai 2012; 2012.

70. Kostev K, Gruenberger JB, Bader G, Dworak M, Rathmann W, Giani G, editors. Incidence of cardiovascular events in type 2 diabetes patients treated with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas in primary care practices in Germany and the UK: a retrospective database analysis. 47 Jahrestagung Deutsche Diabetes Gesellschaft, Stuttgart 16-19 Mai 2012; 2012.

71. Rathmann W, Kostev K, Gruenberger JM, Dworak M, Bader G, et al. Treatment persistence, hypoglycemia, and clinical outcomes in type 2 diabetes patients with DPP-4 inhibitors and sulfonylureas: A primary care database analysis. *Diabetes ObesMetab.* 2012;doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01674.x.

72. Stahn A, Pistrosch F, Ganz X, Teige M, Koehler C, Bornstein S, et al. Relationship between hypoglycemic episodes and ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: silent hypoglycemia and silent arrhythmias. *Diabetes Care.* 2014;37(2):516-20. Epub 2013/09/18.

73. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes.* 2014;63(5):1738-47. Epub 2014/04/24.

74. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia.* 2009;52(1):42-5. Epub 2008/10/31.

75. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review. *Cardiovascular diabetology.* 2013;12:135. Epub 2013/09/24.

76. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ (Clinical Research Ed).* 2000;321(7258):405-12.

77. Bell DS. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ.* 2006;174(2):185-6.

78. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ*. 2006;174(2):169-74.
79. Corrao G, Romio SA, Zambon A, Merlino L, Bosi E, Scavini M. Multiple outcomes associated with the use of metformin and sulphonylureas in type 2 diabetes: a population-based cohort study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(3):289-99.
80. Jorgensen CH, Gislason GH, Andersson C, Ahlehoff O, Charlot M, Schramm TK, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention--a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9:54.
81. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, Weeke P, Norgaard ML, Jorgensen CH, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2010;53(12):2546-53.
82. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ*. 2009;339:b4731.
83. Azoulay L, Schneider-Lindner V, Dell'aniello S, Schiffrin A, Suissa S. Combination therapy with sulfonylureas and metformin and the prevention of death in type 2 diabetes: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(4):335-42.
84. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia*. 2006;49(5):930-6.
85. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality?: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1672-8.
86. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011;32(15):1900-8.
87. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012.
88. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin: Response to Farooki and Schneider. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1990-1.
89. Bowker SL, Yasui Y, Veugelers P, Johnson JA. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia*. 2010;53(8):1631-7.
90. Bodmer M, Becker C, Meier C, Jick SS, Meier CR. Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(4):620-6.
91. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012.
92. Monnier L, Hanefeld M, Schnell O, Colette C, Owens D. Insulin and atherosclerosis: how are they related? *Diabetes & metabolism*. 2013;39(2):111-7. Epub 2013/03/20.

93. Currie CJ, Poole CD, Evans M, Peters JR, Morgan CL. Mortality and other important diabetes-related outcomes with insulin vs other antihyperglycemic therapies in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):668-77. Epub 2013/02/02.
94. Prato SD, LaSalle J, Matthaehi S, Bailey CJ. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *International Journal of Clinical Practice.* 2010;64(3):295-304.
95. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine.* 2007;147(6):386-99.
96. UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
97. Kawachi I. Physical and psychological consequences of weight gain. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 1999;60 Suppl 21:5-9.
98. Bundesversicherungsamt. Bericht des Bundesversicherungsamtes zur vergleichenden Evaluation von strukturierten Behandlungsprogrammen bei Diabetes mellitus Typ 2. Abrufbar unter: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/DMP-Veranstaltungen/Evaluationsergebnisse_DM2_03-06_bericht.pdf.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. Abrufbar unter: www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf.
100. Ahmann AJ, Riddle MC. Current oral agents for type 2 diabetes. Many options, but which to choose when? *Postgraduate Medicine.* 2002;111(5):32-40,3.
101. Siegmund-Schultze N. Polypharmakotherapie im Alter: Weniger Medikamente sind oft mehr. *Deutsches Ärzteblatt.* 2012;109(9):A-418.
102. Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, Hartigan I, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria. *Age and ageing.* 2008;37(1):96-101. Epub 2007/10/16.
103. Hader C, Beischer W, Braun A, Dreyer M, Friedl A, Fuesgen I, et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft fuer Geriatrie. *Diabetes und Stoffwechsel.* 2004;13:31-56.
104. Bagust A, Beale S. Deteriorating beta-cell function in type 2 diabetes: a long-term model. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians.* 2003;96(4):281-8.
105. Curtis LH, Hammill BG, Bethel MA, Anstrom KJ, Liao L, Gottdiener JS, et al. Pancreatic beta-cell function as a predictor of cardiovascular outcomes and costs: findings from the Cardiovascular Health Study. *Current Medical Research and Opinion.* 2008;24(1):41-50.
106. Morris AD. Addressing dosing frequency in diabetes: a simple approach to improving adherence to therapy and clinical outcomes. *The Diabetes Educator.* 2003;29(3):440-53.
107. American Diabetes A. Third-party reimbursement for diabetes care, self-management education, and supplies. *Diabetes Care.* 2006;29 Suppl 1:S68-S9.
108. Guillausseau PJ. Impact of compliance with oral antihyperglycemic agents on health outcomes in type 2 diabetes mellitus: a focus on frequency of administration. *Treatments in Endocrinology.* 2005;4(3):167-75.

109. Boccuzzi SJ, Wogen J, Fox J, Sung JC, Shah AB, Kim J. Utilization of oral hypoglycemic agents in a drug-insured U.S. population. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1411-5.
110. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *The New England Journal of Medicine*. 2005;353(5):487-97.
111. Rubin RR. Adherence to pharmacologic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine*. 2005;118 Suppl 5A:27S-34S.
112. Zimmerman BR. Sulfonylureas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 1997;26(3):511-22.
113. Tamir O, Wainstein J, Raz I, Shemer J, Heymann A. Quality of life and patient-perceived difficulties in the treatment of type 2 diabetes. *RevDiabetStud*. 2012;9(1):46-54.
114. Gherman A, Veresiu IA, Sassu RA, Schnur JB, Scheckner BL, Montgomery GH. Psychological insulin resistance: a critical review of the literature. *Practical Diabetes International*. 2011;28(3):125-8d.
115. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *The American Journal of Managed Care*. 2008;14(2):71-5.
116. Balkrishnan R, Rajagopalan R, Camacho FT, Huston SA, Murray FT, Anderson RT. Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: a longitudinal cohort study. *Clinical Therapeutics*. 2003;25(11):2958-71.
117. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Diabetes ObesMetab*. 2011;13(1):55-64.
118. Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of Vildagliptin on Glucose Control Over 24 Weeks in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Metformin. *Diabetes Care*. 2007;30(4):890-5.
119. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, Ebeling P, Gudbjornsdottir S, Camisasca RP, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2008;10(11):1047-56.
120. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(6):1148-55.
121. Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, Matthews D, Ahren B, Byiers S, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009;11(2):157-66. Epub 2009/01/08.
122. Matthews DR, Dejager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes ObesMetab*. 2010;12(9):780-9.
123. Bolli G, Dotta F, Colin L, Minic B, Goodman M. Comparison of vildagliptin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009;11(6):589-95. Epub 2009/06/12.
124. Fonseca V, Baron M, Shao Q, Dejager S. Sustained efficacy and reduced hypoglycemia during one year of treatment with vildagliptin added to insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. *HormMetab Res*. 2008;40(6):427-30.
125. Kothny W, Foley J, Kozlovski P, Shao Q, Gallwitz B, Lukashevich V. Improved glycaemic control with vildagliptin added to insulin, with or without metformin, in patients

with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(3):252-7. Epub 2012/10/09.

126. Schweizer A, Couturier A, Foley JE, Dejager S. Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naive patients with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(9):955-61.

127. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2010;20(4):224-35.

128. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Couturier A, Ligueros-Saylan M, Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes ObesMetab*. 2010;12(6):485-94.

129. Monami M, Ahren B, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes ObesMetab*. 2013;15(2):112-20.

130. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Kothny W. Assessing the general safety and tolerability of vildagliptin: value of pooled analyses from a large safety database versus evaluation of individual studies. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:49-57.

131. Rosenstock J, Fitchet M. Vildagliptin: clinical trials programme in monotherapy and combination therapy for type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl*. 2008(159):15-23.

132. Forst T, Dworak M, Berndt-Zipfel C, Loffler A, Klamp I, Mitry M, et al. Effect of vildagliptin compared to glimepiride on postprandial proinsulin processing in the beta cell of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2013;15(6):576-9. Epub 2013/02/07.

133. Schweizer A, Dejager S, Bosi E. Comparison of vildagliptin and metformin monotherapy in elderly patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2009;11(8):804-12.

134. Bundesversicherungsamt. Festlegungen der im Risikostrukturausgleich zu berücksichtigenden Krankheiten durch das Bundesversicherungsamt nach § 31 Abs. 4 Satz 1 RSAV für das Ausgleichsjahr 2015 (14-03-2014). Abrufbar unter: <http://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html#c141>.

135. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. 2014 [Zuletzt aktualisiert Juni 2014; abgerufen am 20.06.2014]; Abrufbar unter:

http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2014Bund_Juni_2014.pdf.

136. Bundesversicherungsamt. Festlegung_Krankheitsauswahl_2015 - Anhang_3_Berechnungsergebnisse_Krankheitsauswahl_AJ2015.xlsx. 2014 [Zuletzt aktualisiert 2014; abgerufen am 24.07.2014]; Abrufbar unter: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/AJ_2015/20140314_Festlegung_Krankheiten.zip.

137. Sittig DT, Friedel H, Wasem J. Prevalence and treatment costs of type 2 diabetes in Germany and the effects of social and demographical differences. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2014. Epub 2014/03/13.

138. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus. Bundesgesundheitsbl. 2013;56(5-6):668-77.
139. Wilke T, Ahrendt P, Schwartz D, Linder R, Ahrens S, Verheyen F. [Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Germany: an analysis based on 5.43 million patients]. Dtsch Med Wochenschr. 2013;138(3):69-75. Epub 2013/01/10. Inzidenz und Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland.
140. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Metforminhydrochlorid+Saxagliptin (Komboglyze) Modul 3A 2012. Abrufbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-171/2012-11-14_Modul3A_Komboglyze.pdf.
141. Robert Koch Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin. Robert Koch-Institut, Berlin, 2012.
142. Haeussler B, Klein S, Hagenmeyer EG. Weißbuch Diabetes in Deutschland. Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven: Georg Thieme Verlag; 2010.
143. Hauner H, Koster I, Schubert I. Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus: Eine Analyse der Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004. Deutsches Ärzteblatt. 2007;104(41):A-2469/C.
144. Burger M, Tiemann F. [Diabetes mellitus in Germany. Review of the situation according to the 2003 Telephone Health Survey]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 2005;48(11):1242-9.
145. Stock SAK, Redaelli M, Wendland G, Civello D, Lauterbach KW. Diabetes--prevalence and cost of illness in Germany: a study evaluating data from the statutory health insurance in Germany. Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association. 2005;23(3):299-305.
146. Health Risk Institute (HRI). Bestimmung der Prävalenz von definierten Versicherten-Subgruppen mit medikamentöser Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 - eine retrospektive Analyse auf Basis von Sekundärdaten. 2014.
147. Icks A, Rathmann W, Rosenbauer J, Giani G. Themenheft 24 "Diabetes mellitus". Abrufbar unter: <http://edoc.rki.de/docviews/abstract.php?id=209>.
148. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2011 für die Bundesrepublik Deutschland mit »Internationalen Übersichten« 2011. Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/StatistischesJahrbuch2011.pdf?__blob=publicationFile.
149. diabetesDE. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2012. 2012.
150. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand. 2014 [Zuletzt aktualisiert 10.04.2014; abgerufen am 19.08.2014]; Abrufbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=C1BBD8315B1B181A0143E2272967A5F2.cae1#tab587454No1.
151. Health Risk Institute (HRI). Bestimmung der Prävalenz von definierten Versicherten-Subgruppen mit medikamentöser Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 - eine retrospektive Analyse auf Basis von Sekundärdaten (Analyseprotokoll). 2014.
152. Schiedsstelle nach § 130b SGB V. Schiedsspruch zum Antrag auf Festsetzung des Vertragsinhalts für Galvus/Jalra/Xiliarx (Wirkstoff: Vildagliptin) nach § 130b Abs. 4 SGB V - Verfahren 130b-SSSt. 4-14 -. 2014.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, so dass daraus in Tabelle 3-17 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-17 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Typ-2- Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet ^a	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich ^b	Patienten mit Typ-2- Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet ^a	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2- Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet ^a	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich ^b NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2- Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet ^a	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2- Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet ^a	kontinuierlich	kontinuierlich	365 Tage bei täglicher Behandlung
a: Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontra-indikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.				
b: Bei einer Tagesdosis von mehr als 7 mg empfiehlt sich eine Aufteilung der Gesamtdosis auf zwei Einzelgaben im Verhältnis 2:1				

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels und der entsprechenden zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet wurde den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-6). Stellvertretend für die verschiedenen im Handel befindlichen Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Glimepirid wird hierbei auf die Fachinformation von Amaryl[®] und für Glibenclamid auf die Fachinformation von Euglucon N[®] zurückgegriffen. Für humanes NPH-Insulin wird auf die Fachinformationen von Huminsulin[®] Basal, Insuman[®] Basal sowie Protaphane[®] Bezug genommen.

Hinweis: Bei der Angabe der Behandlungsdauer wird auf die Berücksichtigung von Schaltjahren verzichtet, sodass hier und im Folgenden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von 365 Tagen ausgegangen wird.

• **Zu bewertendes Arzneimittel**

Die empfohlene Tagesdosis von Vildagliptin in der oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff beträgt gemäß Fachinformation von Galvus® 50 mg, einmal täglich morgens (1).

Die empfohlene Tagesdosis von Glimepirid in der oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit Vildagliptin ist abhängig von der individuellen Stoffwechseleinstellung des Patienten. Der Fachinformation von Amaryl® entsprechend, wird die Dosierung von Glimepirid mit 1 bis 6 mg bei täglicher Gabe angegeben.

Die orale Zweifach-Kombinationstherapie im hier betrachteten Anwendungsgebiet, bestehend aus Vildagliptin und Glimepirid, sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen.

• **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Der Fachinformation von Amaryl® entsprechend, beträgt die Dosierung von Glimepirid 1 bis 6 mg bei täglicher Gabe (2). Die Tagesdosis von Glibenclamid beträgt 1,75 bis 10,5 mg. Dabei ist ab einer Tagesdosis von mehr als 7 mg eine Aufteilung der Gesamtdosis auf zwei Einzelgaben im Verhältnis 2:1 zu empfehlen (6).

Die Tagesdosis von NPH-Insulin human richtet sich nach der individuellen und angestrebten Stoffwechseleinstellung des Patienten.

- Laut Fachinformation von Huminsulin® Basal wird die Dosierung entsprechend den Bedürfnissen des Patienten vom Arzt festgesetzt, sodass das Therapieschema eines Patienten auf der individuellen Stoffwechselsituation basieren sollte (4).
- Gemäß der Fachinformation von Insuman® Basal sind die angestrebten Blutglukosespiegel, die zu verwendenden Insulinzubereitungen und das Insulindosierschema (Menge und Applikationszeitpunkte) individuell festzulegen und auf die Ernährung des Patienten, seine körperliche Aktivität und seine Lebensweise abzustimmen. Es gibt keine festen Regeln für das Insulin-Dosierschema (5).
- Der Fachinformation von Protaphane® zufolge wird die Dosierung gemäß des Bedarfs des Patienten individuell bestimmt (3).

Aufgrund der individuellen Dosierung von NPH-Insulin human wird die Tagesdosis mit 0,5 I. E./kg – 1 I. E./kg Körpergewicht (auf Basis eines Körpergewichts von 75,6 kg) angegeben (7).

Die Zweifach-Kombinationstherapie im betrachteten Anwendungsgebiet, bestehend aus Glimpirid bzw. Glibenclamid und NPH-Insulin human, sollte kontinuierlich bei täglicher Gabe erfolgen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Typ-2- Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet a	kontinuierlich	365
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich	Patienten mit Typ-2- Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet a	kontinuierlich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2- Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet a	kontinuierlich	365
Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2- Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet a	kontinuierlich	365
NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2- Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet a	kontinuierlich	365
a: Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharn-stoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.			
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d.h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrundeliegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Vildagliptin 50 mg 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet ^a	365	Vildagliptin 1 Tablette/Tag	365 Tage/Jahr – 50 mg/Tag (182,5 DDD = 365 Tabletten zu 50 mg/Jahr) ^b
Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich			Glimepirid 1 Tablette/Tag	365 Tage/Jahr – 1 mg-6 mg/Tag (182,5 bis 1.095 DDD = 365 Tabletten zu 1 mg bis 6 mg/Jahr) ^c
Vildagliptin 50 mg 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet ^a	365	Vildagliptin 1 Tablette/Tag	365 Tage/Jahr – 50 mg/Tag (182,5 DDD = 365 Tabletten zu 50 mg/Jahr) ^b
Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich			Glibenclamid 0,5 bis 3 Tabletten/Tag	365 Tage/Jahr – 1,75 mg-10,5 mg/Tag (91,25 bis 547,5 DDD = 182,5 bis 1.095 Tabletten zu 3,5 mg /Jahr) ^d

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet ^a	365	Glimepirid 1 Tablette/Tag	365 Tage/Jahr – 1 mg-6 mg/Tag (182,5 bis 1.095 DDD = 365 Tabletten zu 1 mg bis 6 mg/Jahr) ^c
NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich			Insulin 37,8 I. E.- 75,6 I. E./Tag	365 Tage/Jahr – 37,8 I. E.-75,6 I. E./Tag (344,9 bis 689,9 DDD = 13.797- 27.594 I. E./Jahr) ^e
Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet ^a	365	Glibenclamid 0,5 bis 3 Tabletten/Tag	365 Tage/Jahr – 1,75 mg- 10,5 mg/Tag (91,25 bis 547,5 DDD = 182,5 bis 1.095 Tabletten zu 3,5 mg /Jahr) ^d
NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich			Insulin 37,8 I. E.- 75,6 I. E./Tag	365 Tage/Jahr – 37,8 I. E.-75,6 I. E./Tag (344,9 bis 689,9 DDD = 13.797- 27.594 I. E./Jahr) ^e
NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet ^a	365	Insulin 37,8 I. E.- 75,6 I. E./Tag	365 Tage/Jahr – 37,8 I. E.-75,6 I. E./Tag (344,9 bis 689,9 DDD = 13.797- 27.594 I. E./Jahr) ^e
<p>a: Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharn-stoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.</p> <p>b: berechnet auf Basis einer DDD für Vildagliptin von 100 mg; in der Kombination mit einem Sulfonylharnstoff wird Vildagliptin in einer Dosierung von 50 mg einmal täglich angewendet</p> <p>c: berechnet auf Basis einer DDD für Glimepirid von 2 mg</p> <p>d: berechnet auf Basis einer DDD für Glibenclamid in mikrokristalliner Form von 7 mg</p> <p>e: berechnet auf Basis einer DDD für NPH-Insulin von 40 I. E.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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).

• Zu bewertendes Arzneimittel

Die empfohlene Tagesdosis von Vildagliptin beträgt in der oralen Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff gemäß Fachinformation von Galvus® 50 mg, einmal täglich morgens, was 0,5 DDD entspricht (6). Bei täglicher Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Vildagliptin beträgt der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient 365 Tage/Jahr à 50 mg/Tag, und damit 365 Tabletten/Jahr.

Die Tagesdosis von Glimepirid sowie Glibenclamid ist abhängig von der individuellen Stoffwechseleinstellung des Patienten. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei täglicher Therapie mit Glimepirid wird mit 365 Tagen/Jahr à 1 mg - 6 mg/Tag (und damit 365 Tabletten/Jahr) angegeben, der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei täglicher Therapie mit Glibenclamid mit 365 Tagen/Jahr à 1,75 mg – 10,5 mg/Tag (und damit 182,5 bis 1.095 Tabletten/Jahr). Für die Berechnungen des Verbrauchs von Glibenclamid wurde die mikrokristalline Form zu 3,5 mg zugrunde gelegt.

• Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Tagesdosis von Glimepirid sowie Glibenclamid ist abhängig von der individuellen Stoffwechseleinstellung des Patienten. Der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei täglicher Therapie mit Glimepirid wird mit 365 Tagen/Jahr à 1 mg - 6 mg/Tag (und damit 365 Tabletten/Jahr) angegeben, der Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient bei täglicher Therapie mit Glibenclamid mit 365 Tagen/Jahr à 1,75 mg – 10,5 mg/Tag (und damit 182,5 bis 1.095 Tabletten/Jahr). Für die Berechnungen des Verbrauchs von Glibenclamid wurde die mikrokristalline Form zu 3,5 mg zugrunde gelegt.

Die Tagesdosis von NPH-Insulin human richtet sich ebenfalls nach der individuellen und angestrebten Stoffwechseleinstellung des Patienten.

In der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland (2014) wird die definierte Tagesdosis für NPH-Insulin human (ATC-Code: A10AC01) mit 40 Einheiten zur parenteralen Verabreichung angegeben (8). Aufgrund der patientenindividuellen Dosierung von NPH-Insulin human ist die Angabe des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient auf Basis dieser definierten Tagesdosis jedoch nicht zweckmäßig. Dieser wird daher mit 365 Tagen/Jahr à 37,8 I. E. - 75,6 I. E./Tag, und damit 13.797 I. E. - 27.594 I. E./Jahr angegeben (Basis: Körpergewicht von 75,6 kg auf Grundlage des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Vildagliptin nach § 35a SGB V vom 1. Oktober 2013 (7)). Dieser Wert dürfte für einen Typ-2-Diabetes-mellitus-Patienten unterschätzt sein, da er sich auf Durchschnittsmaße der bundesdeutschen Bevölkerung bezieht und nicht auf Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Dies wurde bereits in den „Tragenden Gründen zum G-BA-Beschluss zu Vildagliptin“ angemerkt. Insbesondere zwei Faktoren

führen zu vom allgemein gültigen Bundesdurchschnitt abweichenden Werten: Zum einen liegt das Erkrankungsalter in der Regel erst jenseits des 40. Lebensjahres (9). Hier liegt das Körpergewicht im Vergleich zu Jüngeren höher. Laut Mikrozensus 2009 liegt das Durchschnittsgewicht der Über-40-Jährigen somit bei knapp 77 kg (10). Zum anderen zeigen zahlreiche Studien, dass das Durchschnittsgewicht eines Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus über dem eines Nicht-Erkrankten liegt. Das Bundesversicherungsamt gibt in seinem Bericht zur vergleichenden Evaluation von strukturierten Behandlungsprogrammen bei Typ-2-Diabetes mellitus einen durchschnittlichen BMI von $30,6 \text{ kg/m}^2$ an. Bezogen auf eine durchschnittliche Körpergröße von 1,715 m (Männer: 1,78 m; Frauen: 1,65 m) ergibt sich damit ein durchschnittliches Körpergewicht von 90 kg (11). Dieser Wert wird durch eine Auswertung aus der Datenbank des IMS[®] Disease Analyzer gestützt (12). Daraus wurde ein durchschnittliches Körpergewicht eines medikamentös behandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus von 89,9 kg ermittelt. Unter einer andauernden Insulintherapie steigt dieser Wert durchschnittlich sogar auf 91,1 kg. Dies würde eine tägliche Insulindosis von 45,6 - 91,1 I. E. bedeuten.

Alle obigen Angaben treffen sowohl für die Zielpopulation als auch für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen zu. Es bestehen keine Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsdauer und des Verbrauchs.

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

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. 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 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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
Vildagliptin	50 mg 56 Tabletten	45,67	41,95 [1,80 ^a ; 1,92 ^b]
	50 mg 90 Tabletten	66,75	61,86 [1,80 ^a ; 3,09 ^b]
Glimepirid	1 mg 28 Tabletten	11,61 ^c	9,76 [1,80 ^a ; 0,05 ^b]
	1 mg 30 Tabletten	11,65 ^c	9,80 [1,80 ^a ; 0,05 ^b]
	1 mg 112 Tabletten	14,22 ^c	12,16 [1,80 ^a ; 0,26 ^b]
	1 mg 120 Tabletten	14,51 ^c	12,43 [1,80 ^a ; 0,28 ^b]
	1 mg 180 Tabletten	16,87 ^c	14,60 [1,80 ^a ; 0,47 ^b]
	2 mg 28 Tabletten	12,60 ^c	10,67 [1,80 ^a ; 0,13 ^b]
	2 mg 30 Tabletten	12,72 ^c	10,78 [1,80 ^a ; 0,14 ^b]
	2 mg 112 Tabletten	19,98 ^c	17,47 [1,80 ^a ; 0,71 ^b]
	2 mg 120 Tabletten	20,75 ^c	18,18 [1,80 ^a ; 0,77 ^b]
	2 mg 180 Tabletten	27,18 ^c	24,10 [1,80 ^a ; 1,28 ^b]
	3 mg 28 Tabletten	13,82 ^c	11,80 [1,80 ^a ; 0,22 ^b]
	3 mg 30 Tabletten	14,08 ^c	12,04 [1,80 ^a ; 0,24 ^b]

	3 mg 112 Tabletten	27,14 ^c	24,06 [1,80 ^a ; 1,28 ^b]
	3 mg 120 Tabletten	28,54 ^c	25,35 [1,80 ^a ; 1,39 ^b]
	3 mg 180 Tabletten	39,53 ^c	35,47 [1,80 ^a ; 2,26 ^b]
	4 mg 30 Tabletten	15,28 ^c	13,1 [1,80 ^a ; 0,34 ^b]
	4 mg 60 Tabletten	21,21 ^c	18,60 [1,80 ^a ; 0,81 ^b]
	4 mg 112 Tabletten	33,05 ^c	29,50 [1,80 ^a ; 1,75 ^b]
	4 mg 120 Tabletten	34,95 ^c	31,25 [1,80 ^a ; 1,90 ^b]
	4 mg 180 Tabletten	50,53 ^c	45,60 [1,80 ^a ; 3,13 ^b]
	6 mg 30 Tabletten	19,04 ^c	16,60 [1,80 ^a ; 0,64 ^b]
	6 mg 60 Tabletten	29,92 ^c	26,62 [1,80 ^a ; 1,50 ^b]
	6 mg 112 Tabletten	51,44 ^c	46,44 [1,80 ^a ; 3,20 ^b]
	6 mg 120 Tabletten	54,93 ^c	49,65 [1,80 ^a ; 3,48 ^b]
	6 mg 180 Tabletten	82,53 ^c	75,07 [1,80 ^a ; 5,66 ^b]
Glibenclamid	1 mg ^d 30 Tabletten	11,80 ^c	9,93 [1,80 ^a ; 0,07 ^b]
	1 mg ^d 120 Tabletten	13,34 ^c	11,35 [1,80 ^a ; 0,19 ^b]
	1,75 mg 30 Tabletten	11,88 ^c	10,01 [1,80 ^a ; 0,07 ^b]
	1,75 mg 120 Tabletten	13,55 ^c	11,55 [1,80 ^a ; 0,20 ^b]
	1,75 mg 180 Tabletten	14,49 ^c	12,41 [1,80 ^a ; 0,28 ^b]

	3,5 mg 30 Tabletten	11,98 ^c	10,10 [1,80 ^a ; 0,08 ^b]
	3,5 mg 120 Tabletten	13,86 ^c	11,83 [1,80 ^a ; 0,23 ^b]
	3,5 mg 180 Tabletten	14,93 ^c	12,82 [1,80 ^a ; 0,31 ^b]
	5 mg ^d 120 Tabletten	19,68	17,19 [1,80 ^a ; 0,48 ^b]
Humaninsulin (NPH)	Huminsulin [®] Basal (NPH) 100 I. E./ml 5x10 ml Ampullen	134,05 ^c	122,52 [1,80 ^a ; 9,73 ^b]
	Huminsulin [®] Basal (NPH) 100 I. E./ml 5x3 ml Ampullen	52,71 ^c	47,61 [1,80 ^a ; 3,30 ^b]
	Huminsulin [®] Basal (NPH) 100 I. E./ml 10x3 ml Ampullen	89,64 ^c	81,62 [1,80 ^a ; 6,22 ^b]
	Huminsulin [®] Basal (NPH) KwikPen 5 Fertigspritzen	54,10 ^c	48,89 [1,80 ^a ; 3,41 ^b]
	Huminsulin [®] Basal (NPH) KwikPen 10 Fertigspritzen	96,20 ^c	87,66 [1,80 ^a ; 6,74 ^b]
	Insuman [®] Basal 40 I. E./ml Durchstechflaschen 5x10 ml	59,63 ^c	53,98 [1,80 ^a ; 3,85 ^b]
	Insuman [®] Basal 100 I. E./ml Patrone Zylinderampullen 5x3 ml	52,71 ^c	47,61 [1,80 ^a ; 3,30 ^b]
	Insuman [®] Basal 100 I. E./ml Patrone Zylinderampullen 10x3 ml	89,64 ^c	81,62 [1,80 ^a ; 6,22 ^b]
	Insuman [®] Basal 100 I. E./ml Solostar Fertigpen 5x3 ml	54,10 ^c	48,89 [1,80 ^a ; 3,41 ^b]
	Insuman [®] Basal 100 I. E./ml Solostar Fertigpen 10x3 ml	96,20 ^c	87,66 [1,80 ^a ; 6,74 ^b]
	Protaphane [®] FlexPen 100 I. E./ml Fertigspritzen 5x3 ml	54,10 ^c	48,89 [1,80 ^a ; 3,41 ^b]
	Protaphane [®] FlexPen 100 I. E./ml Fertigspritzen 10x3 ml	96,20 ^c	87,66 [1,80 ^a ; 6,74 ^b]
	Protaphane [®] InnoLet 100 I. E./ml Fertigspritzen 5x3 ml	54,10 ^c	48,89 [1,80 ^a ; 3,41 ^b]
	Protaphane [®] InnoLet 100 I. E./ml	96,20 ^c	87,66

Fertigspritzen 10x3 ml		[1,80 ^a ; 6,74 ^b]
Protaphane [®] Penfill 100 I. E./ml Zylinderampullen 5x3 ml	52,71 ^c	47,61 [1,80 ^a ; 3,30 ^b]
Protaphane [®] Penfill 100 I. E./ml Zylinderampullen 10x3 ml	89,64 ^c	81,62 [1,80 ^a ; 6,22 ^b]

a: Pflichtrabatt der Apotheke nach §130 Abs. 1 Satz 1 SGB V.
b: Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7 %, bzw. nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V in Höhe von 10% auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer.
c: Angabe des Festbetrags
d: Enthält Glibenclamid in nicht-mikrokristalliner Form

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entsprechend der Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013 zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem Deutschen Apothekerverband e. V., erhalten die Krankenkassen von den Apotheken für verschreibungspflichtige Fertigarzneimittel im Jahr 2014 einen Abschlag von 1,80 Euro je Arzneimittel.

Die Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße im betroffenen Anwendungsgebiet geben den Stand zum 1. November 2014 wieder und wurden der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen (13). Die Angaben der zu bewertenden Therapie spiegeln den Preisstand zum 15. Juni 2014 wider. Vor dem Hintergrund, dass der Vertrieb von Galvus[®] und Jalra[®] zum 1. Juli 2014 eingestellt wurde, ist es sachdienlich sich auf den Preisstand zu beziehen, zu dem sich Galvus[®] und Jalra[®] letztmalig im Vertrieb befanden. Dies war zum 15. Juni 2014 der Fall. Xiliarx[®] wurde bereits zuvor nicht vertrieben.

Weitere Angaben werden im Folgenden getrennt nach Wirkstoffen gemacht.

• **Vildagliptin** (Galvus[®], Jalra[®], Xiliarx[®])

Die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Vildagliptin (Galvus[®], Jalra[®], Xiliarx[®]) ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach § 130 Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 1,80 Euro pro Packung sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 1 Satz 1 SGB V. Dieser beträgt 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer.

Für die 50 mg-Packung mit 56 Tabletten ergeben sich die Kosten durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 Euro pro Packung sowie durch Abzug des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 1,92 Euro pro Packung.

Analog hierzu ergeben sich die Kosten für die 50 mg-Packung mit 90 Tabletten durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,80 Euro pro Packung sowie durch Abzug des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Herstellers in Höhe von 3,09 Euro pro Packung.

• Glimепирид

Der Wirkstoff Glimепирид ist patentfrei und wird von zahlreichen pharmazeutischen Herstellern in den Wirkstärken 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg sowie 6 mg in verschiedenen Packungsgrößen mit 28, 30, 60, 112, 120 und 180 Tabletten angeboten.

Für verfügbare Wirkstärken und Packungsgrößen wird Bezug zum Festbetrag des Wirkstoffes Glimепирид nach § 35 SGB V genommen. In Tabelle 3-13 werden für Glimепирид daher keine Apothekenabgabepreise angegeben, sondern der je nach Wirkstärke und Packungsgröße entsprechende Festbetrag als der maximale Betrag, den die gesetzlichen Krankenkassen für dieses Arzneimittel erstatten. Dies schließt alle zum Stand vom 1. November 2014 im deutschen Markt verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen von Glimепирид ein (Festbeträge zum Stand 1. November 2014).

Für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel ergeben sich die Kosten durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Abs. 1 Satz 1 SGB V sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V. Dieser beträgt 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer.

• Glibenclamid

Der Wirkstoff Glibenclamid ist patentfrei und wird in mikrokristalliner Form in den Wirkstärken 1,75 mg sowie 3,5 mg in verschiedenen Packungsgrößen mit 30, 120 und 180 Tabletten angeboten. In nicht-mikrokristalliner Form wird der Wirkstoff in den Wirkstärken 1 mg sowie 5 mg in Packungsgrößen zu 30 und 120 Tabletten angeboten.

Für verfügbare Wirkstärken und Packungsgrößen wird Bezug zum Festbetrag des Wirkstoffes Glibenclamid nach § 35 SGB V genommen. In Tabelle 3-13 werden für Glibenclamid daher keine Apothekenabgabepreise angegeben, sondern der je nach Wirkstärke und Packungsgröße entsprechende Festbetrag als der maximale Betrag, den die gesetzlichen Krankenkassen für dieses Arzneimittel erstatten. Eine Ausnahme hiervon stellt Glibenclamid 5 mg dar. Hier gibt es lediglich eine Packung eines Anbieters, welche nicht dem Festbetrag unterliegt. Hier ist entsprechend der zugehörige Apothekenabgabepreis angegeben. So sind alle zum Stand vom 1. November 2014 im deutschen Markt verfügbaren Wirkstärken und Packungsgrößen von Glibenclamid eingeschlossen (Festbeträge zum Stand 1. November 2014).

Für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel ergeben sich die Kosten durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Abs. 1 Satz 1 SGB V sowie des Pflichtrabatts des

pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V. Dieser beträgt 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Umsatzsteuer. Im Falle von Glibenclamid 5 mg ist gemäß der Lauer Taxe (Stand 1. November 2014) ausschließlich der Pflichtrabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Abs. 1 Satz 1 SGB V in Höhe von 7% abzuführen.

Für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die mikrokristalline Form zu 3,5 mg zugrunde gelegt.

• NPH-Insulin human

Für die humanen NPH-Insuline Huminsulin[®] Basal / Insuman[®] Basal / Protaphane[®] wird ebenfalls Bezug zum Festbetrag genommen.

Die Kosten ergeben sich durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke nach §130 Abs. 1 Satz 1 SGB V sowie des Pflichtrabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach §130a Abs. 3b Satz 1 SGB V. Dieser liegt bei 10 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Zweifach-Kombinationstherapie ergeben sich durch Zusammenführung der Einzelkomponenten.

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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung

zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. 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 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Vildagliptin	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungs-gebiet	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	Quartalspauschale (jeweils in Abhängigkeit der Häufigkeit der Laborleistung)	4
Vildagliptin	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Leberfunktionstest	1x vor Behandlungsbeginn sowie regelmäßig während der Behandlung (im ersten Behandlungsjahr 1x alle drei Monate und danach in regelmäßigen Abständen)	4
Vildagliptin	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera	Regelmäßig während der Behandlung	4
Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	Quartalspauschale (jeweils in Abhängigkeit der Häufigkeit der Laborleistung)	4

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung des Blutzuckers	1 bis 2 Wochen nach Initialdosis oder Dosisanpassung	1 bis 3 (im Durchschnitt 2)
Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung des Harnzuckers	1 bis 2 Wochen nach Initialdosis oder Dosisanpassung	1 bis 3 (im Durchschnitt 2)
Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Kontrolle der Leberfunktion	Regelmäßig während der Behandlung	4
Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Kontrolle des Blutbildes (insbesondere Leukozyten- und Thrombozytenzahl)	Regelmäßig während der Behandlung	4
Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	Quartalspauschale (jeweils in Abhängigkeit der Häufigkeit der Laborleistung)	4
Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung des Blutzuckers	Regelmäßig während der Behandlung	4
Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung des Harnzuckers	Regelmäßig während der Behandlung	4
Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung des HbA1c	Regelmäßig während der Behandlung	4
Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung der Blutfettwerte	Regelmäßig während der Behandlung	4
NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Schwangere Patientinnen mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Blutzuckerkontrolle	Intensive und engmaschige Kontrolle ^a	Mehrmals täglich
NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Blutzuckerteststreifen und Lanzetten	1 bis 3 Messungen pro Tag	365 bis 1095
		Einmalnadeln	1 bis 2 pro Tag	365 bis 730
a: Nicht berücksichtigt bei Ermittlung der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17, da gem. Fachinformation nur für bestimmte Patientengruppen (z. B. schwangere Patientinnen) zu erbringen.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie im betrachteten Anwendungsgebiet wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (1-5). Detaillierte Begründungen werden im Folgenden getrennt nach Wirkstoffen gegeben.

Vildagliptin (Galvus[®], Jalra[®], Xiliarx[®])

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Galvus[®]-Fachinformation (1):

- Vor Beginn der Behandlung mit Galvus[®] sind **Leberfunktionstests** durchzuführen, um die Ausgangswerte des Patienten zu bestimmen. Während der Behandlung mit Galvus[®] ist die Leberfunktion im ersten Jahr alle drei Monate und danach in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Damit sind im ersten Behandlungsjahr vier Leberfunktionstests durchzuführen.
- Des Weiteren wird eine **Überwachung von Hauterkrankungen** hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera empfohlen, wie es bei diabetischen Patienten Routine ist. Mangels genauer Angaben zur Frequenz wird von durchschnittlich vier Untersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Glimepirid

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fachinformation zu Amaryl[®] (2):

- Die Dosierung von Glimepirid richtet sich nach den Ergebnissen der **Blut- und Harnzuckerbestimmungen**. Bei nicht zufriedenstellender Stoffwechseleinstellung sollte die Dosis entsprechend der glykämischen Situation schrittweise in Intervallen von jeweils etwa 1 bis 2 Wochen auf 2, 3, 4 oder 6 mg Glimepirid pro Tag erhöht werden. Zur Überprüfung der Notwendigkeit einer Dosisanpassung sollten die Blut- und Harnzuckerwerte daher nach etwa 1 bis 2 Wochen bestimmt werden. Mangels genauer Angaben zur empfohlenen Untersuchungsfrequenz wird jeweils von durchschnittlich zwei Blut- und Harnzuckerbestimmungen nach Gabe der Initialdosis ausgegangen.
- Während der Behandlung mit Glimepirid ist eine regelmäßige Kontrolle der **Leberfunktion** und des **Blutbildes** (insbesondere der Leukozyten- und

Thrombozytenzahl) erforderlich. Mangels genauer Angaben zur empfohlenen Untersuchungsfrequenz wird von durchschnittlich vier Untersuchungen der Leberfunktion und des Blutbildes pro Jahr ausgegangen.

Glibenclamid

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fachinformation zu Euglucon N[®] (6)

- Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Verlauf der Erkrankung. Stoffwechselkontrollen sollen in den empfohlenen regelmäßigen Abständen durchgeführt werden. Insbesondere sind **Blut- und Harnzucker** regelmäßig zu kontrollieren. Mangels genauer Angaben zur Frequenz wird von durchschnittlich vier Untersuchungen pro Jahr ausgegangen.
- Zusätzlich werden Kontrollen von **HbA1c** und/oder **Fruktosamin** sowie von weiteren Parametern (z. B. **Blutfettwerten**) empfohlen. Mangels genauer Angaben zur Frequenz wird von durchschnittlich vier Untersuchungen pro Jahr ausgegangen.

NPH-Insulin human

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fachinformation zu Huminsulin[®] Basal (4):

- Beibehaltung der guten Kontrolle der mit Insulin behandelten Patientinnen während der Schwangerschaft. Eine **genaue Blutzuckerkontrolle** sowie ein allgemein guter Gesundheitszustand sind bei Schwangeren mit Diabetes besonders wichtig.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fachinformation zu Insuman[®] Basal (5):

- Bei Patienten mit einer Allergie gegen tierisches Insulin wird vor einer Umstellung auf Insuman[®] Basal eine **intradermale Testung** empfohlen, da immunologische Kreuzreaktionen auftreten können.
- Verstärkte Überwachung des Blutzuckers bei Patienten, bei denen hypoglykämische Episoden von besonderer klinischer Bedeutung sein können, wie z. B. bei Patienten mit signifikanten Stenosen der Koronararterien oder der hirnersorgenden Blutgefäße (Risiko kardialer oder zerebraler Komplikationen bei Hypoglykämie), sowie bei Patienten mit proliferativer Retinopathie, insbesondere wenn diese nicht laserbehandelt ist (Gefahr der vorübergehenden Erblindung infolge einer Hypoglykämie).

- Interkurrente Erkrankungen erfordern eine verstärkte Stoffwechselüberwachung. In vielen Fällen sind Ketonbestimmungen im Urin angezeigt und häufig ist eine Anpassung der Insulindosis erforderlich.
- Für Patientinnen mit vorbestehender Diabeteserkrankung oder einem Schwangerschaftsdiabetes ist eine gute Stoffwechseleinstellung während der gesamten Schwangerschaft unbedingt erforderlich. Eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels ist daher besonders wichtig.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fachinformation zu Protaphane® (3):

- Frauen, die an Diabetes erkrankt sind und eine Schwangerschaft planen bzw. bereits schwanger sind, sollten intensiver überwacht werden.

Vereinfachend werden in Tabelle 3-14 nur diejenigen zusätzlichen GKV-Leistungen aufgeführt, die in allen drei Fachinformationen genannt wurden. Aus den Fachinformationen von Huminsulin® Basal, Insuman® Basal und Protaphane® lässt sich folgende zusätzlich notwendige GKV-Leistung bei Behandlung mit NPH-Insulin human ableiten:

- Genaue Blutzuckerkontrolle bei schwangeren Patientinnen.

Bei Insulinanwendung sind weiterhin Blutzuckerteststreifen erforderlich. Der G-BA bestätigt in einem Artikel auf seiner Internetseite die Notwendigkeit der Nutzung von Blutzuckerteststreifen für insulinpflichtige Diabetiker: „Insulinpflichtige Diabetiker sind darauf angewiesen, dass sie ihrem Körper zum Teil mehrfach täglich vor den Mahlzeiten über Spritzen oder mit Hilfe einer Pumpe Insulin zuführen. Zuvor müssen Patientinnen und Patienten ihren Blutzuckerwert selbst messen, damit sie die Menge an Insulin möglichst präzise an den aktuellen Bedarf anpassen können. Deshalb benötigt diese Patientengruppe Blutzuckerteststreifen; die Kosten dafür werden weiterhin uneingeschränkt von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen.“

Zur Gewinnung der Blutprobe benötigen die Patienten zudem Lanzetten, um die Blutzuckerselbstmessung durchführen zu können. Für die Applikation von Humaninsulin sind weiterhin Einmalnadeln erforderlich (14, 15). Die Kosten für Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln finden in Tabelle 3-16 Berücksichtigung. Bei stabiler Stoffwechsellage sind Selbstkontrollen ein- bis dreimal täglich durchzuführen (14). Des Weiteren werden ein bis zwei Einmalnadeln pro Tag für die Insulinapplikation angesetzt.

Die intradermale Testung bei Patienten mit einer Allergie gegen tierisches Insulin sowie Ketonbestimmungen im Urin in bestimmten Fällen bei interkurrenten Erkrankungen wurden nicht berücksichtigt. Diese zusätzlichen Leistungen sind nicht konsistent in allen drei Fachinformationen aufgeführt, sodass davon ausgegangen wird, dass es sich hierbei um eine das jeweilige Arzneimittel betreffende Zusatzleistung handelt.

Alle obigen Angaben treffen sowohl für die Zielpopulation als auch für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen zu. Es bestehen keine Unterschiede hinsichtlich der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. Gebührenordnungsposition: 12220 1x im Kalendervierteljahr abrechnungsfähig	1,42
Leberfunktionstest Kontrolle der Leberfunktion Bestimmung von GOT, GPT, Gamma-GT Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) Gebührenordnungspositionen: • 32069 GOT • 32070 GPT • 32071 Gamma-GT	0,25 0,25 0,25
Überwachung von Hauterkrankungen (Blasenbildung und Ulzera) Nicht zusätzlich berechnungsfähig	0
Bestimmung des Blutzuckers Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) Gebührenordnungsposition: 32057 Glukose	0,25
Bestimmung des Harnzuckers Der Nachweis von Eiweiß und/oder Glukose im Harn (ggf. einschl. Kontrolle auf Ascorbinsäure) sowie die Bestimmung des spezifischen Gewichts und/oder des pH-Wertes im Harn sind nicht berechnungsfähig.	0
Kontrolle des Blutbildes (insbesondere der Leukozyten- und Thrombozytenzahl) Quantitative Bestimmung mit physikalischer oder chemischer Messung oder Zellzählung (je Untersuchung) Gebührenordnungspositionen: • 32036 Leukozytenzählung • 32037 Thrombozytenzählung	0,25 0,25
Bestimmung des HbA1c Quantitative Bestimmung 32094 Glykierte Hämoglobine	4,00
Bestimmung der Blutfettwerte Quantitative Bestimmung von Substraten, Enzymaktivitäten oder Elektrolyten (je Untersuchung) Gebührenordnungsposition: 32060 Gesamtcholesterin 32061 HDL-Cholesterin 32062 LDL-Cholesterin 32063 Triglyzeride	0,25 0,25 0,25 0,25
Blutzuckerteststreifen	12,00 pro Packung ^a

Lanzetten	3,80 pro Packung ^a
Einmalnadeln	22,80 pro Packung ^a
a: Anzahl Teststreifen/Packung: 50 Stück; Anzahl Lanzetten/Packung: 200 Stück; Anzahl Einmalnadeln/Packung: 100 Stück (16)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in der Fassung mit Wirkung vom 1. Oktober 2014 entnommen (17).

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-9 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population/Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^d	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^e	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel (Vildagliptin + Glimepirid) im betrachteten Anwendungsgebiet^{a,b} Anzahl der Patienten in der GKV bzw. Anzahl der Patienten mit Zusatznutzen: 30.557 (Anzahl der Patienten mit Zusatznutzen mit einem HbA1c \geq 7,5 %: 18.945)				
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet ^a	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	5,68	173.563,76 (107.607,60)
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Leberfunktionstest	3,00	91.671,00 (56.835,00)
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera	0	0
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung des Blutzuckers	0,50	15.278,50 (9.472,50)
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung des Harnzuckers	0	0
Vildagliptin 50 mg	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus	Kontrolle der Leberfunktion	3,00	91.671,00 (56.835,00)

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

1x täglich Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich	im betrachteten Anwendungsgebiet			
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glimepirid^b 1 mg-6 mg 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Kontrolle des Blutbildes (insbesondere Leukozyten- und Thrombozytenzahl)	2,00	61.114,00 (37.890,00)
Zu bewertendes Arzneimittel (Vildagliptin + Glibenclamid) im betrachteten Anwendungsgebiet^{a,b} Anzahl der Patienten in der GKV bzw. Anzahl der Patienten mit Zusatznutzen: 30.557 (Anzahl der Patienten mit Zusatznutzen mit einem HbA1c \geq 7,5 %: 18.945)				
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	5,68	173.563,76 (107.607,60)
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Leberfunktionstest	3,00	91.671,00 (56.835,00)
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera	0	0
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung des Blutzuckers	1,00	30.557,00 (18.945,00)
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glibenclamid	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung des Harnzuckers	0	0

1,75 mg-10,5 mg täglich				
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung des HbA1c	16,00	488.912,00 (303.120,00)
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung der Blutfettwerte	4,00	122.228,00 (75.780,00)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glimepirid + NPH-Insulin) im betrachteten Anwendungsgebiet^{a,b} Anzahl der Patienten in der GKV bzw. Anzahl der Patienten mit Zusatznutzen: 30.557 (Anzahl der Patienten mit Zusatznutzen mit einem HbA1c \geq 7,5 %: 18.945)				
Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	5,68	173.563,76 (107.607,60)
Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung des Blutzuckers	0,50	15.278,50 (9.472,50)
Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung des Harnzuckers	0	0
Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Kontrolle der Leberfunktion	3,00	91.671,00 (56.835,00)
Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich NPH-Insulin human	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Kontrolle des Blutbildes (insbesondere Leukozyten- und	2,00	61.114,00 (37.890,00)

37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich		Thrombozytenzahl)		
Glimepirid 1 mg-6 mg 1x täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Blutzuckerteststreifen	87,60-262,80 ^c	2.676.793,20 - 8.030.379,60 (1.659.582,00 - 4.978.746,00)
		Lanzetten	6,94-20,81 ^d	212.065,58 - 635.891,17 (131.478,30 - 394.245,45)
		Einmalnadeln	83,22-166,44 ^e	2.542.953,54 - 5.085.907,08 (1.576.602,90 - 3.153.205,80)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Glibenclamid + NPH-Insulin) im betrachteten Anwendungsgebiet^{a,b} Anzahl der Patienten in der GKV bzw. Anzahl der Patienten mit Zusatznutzen: 30.557 (Anzahl der Patienten mit Zusatznutzen mit einem HbA1c \geq 7,5 %: 18.945)				
Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	5,68	173.563,76 (107.607,60)
Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung des Blutzuckers	1,00	30.557,00 (18.945,00)
Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung des Harnzuckers	0	0
Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung des HbA1c	16,00	488.912,00 (303.120,00)
Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Bestimmung der Blutfettwerte	4,00	122.228,00 (75.780,00)

Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2- Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Blutzuckertest- streifen	87,60-262,80 ^c	2.676.793,20 - 8.030.379,60 (1.659.582,00 - 4.978.746,00)
		Lanzetten	6,94-20,81 ^d	212.065,58 - 635.891,17 (131.478,30 - 394.245,45)
		Einmalnadeln	83,22-166,44 ^e	2.542.953,54 - 5.085.907,08 (1.576.602,90 - 3.153.205,80)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (NPH-Insulin alleine) im betrachteten Anwendungsgebiet^{a,b} Anzahl der Patienten in der GKV bzw. Anzahl der Patienten mit Zusatznutzen: 30.557 (Anzahl der Patienten mit Zusatznutzen mit einem HbA1c \geq 7,5 %: 18.945)				
NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. täglich	Patienten mit Typ-2- Diabetes mellitus im betrachteten Anwendungsgebiet	Blutzuckertest- streifen	87,60-262,80 ^c	2.676.793,20 - 8.030.379,60 (1.659.582,00 - 4.978.746,00)
		Lanzetten	6,94-20,81 ^d	212.065,58 - 635.891,17 (131.478,30 - 394.245,45)
		Einmalnadeln	83,22-166,44 ^e	2.542.953,54 - 5.085.907,08 (1.576.602,90 - 3.153.205,80)
<p>a: Bei der Zweifach-Kombinationstherapie ist jeweils diejenige Therapie in Fettdruck, aus deren Fachinformation sich die zusätzlich notwendige GKV-Leistung ergibt.</p> <p>b: Es werden jeweils nur diejenigen zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt, die für jeden Patienten durchgeführt werden sollen. Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen (z. B. Schwangere oder Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit intrinsischer hyperglykämischer Aktivität anwenden) durchgeführt werden sollen, werden nicht berücksichtigt.</p> <p>c: Basierend auf 1 bis 3 Messungen täglich</p> <p>d: Basierend auf 1 bis 3 Messungen täglich</p> <p>e: Basierend auf 1 bis 2 Applikationen täglich</p>				

In oben stehender Tabelle sind die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für die Zielpopulation angegeben (30.557 Patienten). Diese entsprechen den Kosten für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (30.557 Patienten). Zusätzlich sind die Kosten für die Subpopulation der Patienten mit Zusatznutzen mit einem HbA1c \geq 7,5 % angegeben (18.945 Patienten). Es bestehen keine Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsdauer, des Verbrauchs und der Zusatzleistungen.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-9) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern soll in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie im betrachteten Anwendungsgebiet^b			
Anzahl der Patienten in der GKV: 30.557			
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glimepirid 1 mg-6 mg ^c 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	Arzneimittelkosten: 280,49 – 403,11 Zusatzkosten: 11,18 Summe: 291,67 – 414,29	Arzneimittelkosten: 8.570.932,93 – 12.317.832,27 Zusatzkosten: 341.627,26 Summe: 8.912.560,19 – 12.659.459,53
Glimepirid 1 mg-6 mg ^c 1x täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. ^d täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist	Arzneimittelkosten: 367,69 – 828,39 Zusatzkosten: 188,94 – 461,23 Summe: 556,63 – 1.289,62	Arzneimittelkosten: 11.235.503,33 – 25.313.113,23 Zusatzkosten: 5.773.439,58 – 14.093.805,11 Summe: 17.008.942,91 – 39.406.918,34
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg ^e täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit	Arzneimittelkosten: 263,88 – 328,87 Zusatzkosten: 29,68 Summe: 293,56 – 358,55	Arzneimittelkosten: 8.063.381,16 – 10.049.280,59 Zusatzkosten: 906.931,76 Summe: 8.970.312,92 – 10.956.212,35

	ungeeignet ist.		
Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg ^e täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. ^d täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist	Arzneimittelkosten: 351,08 – 754,15 Zusatzkosten: 204,44 – 476,73 Summe: 555,52 – 1.230,88	Arzneimittelkosten: 10.727.951,56 – 23.044.561,55 Zusatzkosten: 6.247.073,08 – 14.567.438,61 Summe: 16.975.024,64 – 37.612.000,16
NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. ^d täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist	Arzneimittelkosten: 338,08 – 676,16 Zusatzkosten: 177,76 – 450,05 Summe: 515,84 – 1.126,21	Arzneimittelkosten: 10.330.710,56 – 20.661.421,12 Zusatzkosten: 5.431.812,32 – 13.752.177,85 Summe: 15.762.522,88 – 34.413.598,97
Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie im betrachteten Anwendungsgebiet^b			
Anzahl der Patienten mit Zusatznutzen: 30.557			
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glimepirid 1 mg-6 mg ^c 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	Arzneimittelkosten: 280,49 – 403,11 Zusatzkosten: 11,18 Summe: 291,67 – 414,29	Arzneimittelkosten: 8.570.932,93 – 12.317.832,27 Zusatzkosten: 341.627,26 Summe: 8.912.560,19 – 12.659.459,53
Glimepirid 1 mg-6 mg ^c 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie	Arzneimittelkosten: 367,69 – 828,39	Arzneimittelkosten: 11.235.503,33 – 25.313.113,23

<p>NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E.^d täglich</p>	<p>mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist</p>	<p>Zusatzkosten: 188,94 – 461,23</p> <p>Summe: 556,63 – 1.289,62</p>	<p>Zusatzkosten: 5.773.439,58 – 14.093.805,11</p> <p>Summe: 17.008.942,91 – 39.406.918,34</p>
<p>Vildagliptin 50 mg 1x täglich</p> <p>Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg^e täglich</p>	<p>Patienten mit Typ- 2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.</p>	<p>Arzneimittelkosten: 263,88 – 328,87</p> <p>Zusatzkosten: 29,68</p> <p>Summe: 293,56 – 358,55</p>	<p>Arzneimittelkosten: 8.063.381,16 – 10.049.280,59</p> <p>Zusatzkosten: 906.931,76</p> <p>Summe: 8.970.312,92 – 10.956.212,35</p>
<p>Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg^e täglich</p> <p>NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E.^d täglich</p>	<p>Patienten mit Typ- 2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist</p>	<p>Arzneimittelkosten: 351,08 – 754,15</p> <p>Zusatzkosten: 204,44 – 476,73</p> <p>Summe: 555,52 – 1.230,88</p>	<p>Arzneimittelkosten: 10.727.951,56 – 23.044.561,55</p> <p>Zusatzkosten: 6.247.073,08 – 14.567.438,61</p> <p>Summe: 16.975.024,64 – 37.612.000,16</p>
<p>NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E.^d täglich</p>	<p>Patienten mit Typ- 2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen</p>	<p>Arzneimittelkosten: 338,08 – 676,16</p> <p>Zusatzkosten: 177,76– 450,05</p> <p>Summe: 515,84 – 1.126,21</p>	<p>Arzneimittelkosten: 10.330.710,56 – 20.661.421,12</p> <p>Zusatzkosten: 5.431.812,32 – 13.752.177,85</p> <p>Summe: 15.762.522,88 – 34.413.598,97</p>

	Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist		
Zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie im betrachteten Anwendungsgebiet^b Anzahl der Patienten mit Zusatznutzen in der Subpopulation mit HbA1c \geq 7,5 %: 18.945			
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glimepirid 1 mg-6 mg ^c 1x täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	Arzneimittelkosten: 280,49 – 403,11 Zusatzkosten: 11,18 Summe: 291,67 – 414,29	Arzneimittelkosten: 5.313.883,05 – 7.636.918,95 Zusatzkosten: 211.805,10 Summe: 5.525.688,15 – 7.848.724,05
Glimepirid 1 mg-6 mg ^c 1x täglich NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E. ^d täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	Arzneimittelkosten: 367,69 – 828,39 Zusatzkosten: 188,94 – 461,23 Summe: 556,63 – 1.289,62	Arzneimittelkosten: 6.965.887,05 – 15.693.848,55 Zusatzkosten: 3.579.468,30 – 8.738.002,35 Summe: 10.545.355,35 – 24.431.850,90
Vildagliptin 50 mg 1x täglich Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg ^e täglich	Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.	Arzneimittelkosten: 263,88 – 328,87 Zusatzkosten: 29,68 Summe: 293,56 – 358,55	Arzneimittelkosten: 4.999.206,60 – 6.230.442,15 Zusatzkosten: 562.287,60 Summe: 5.561.494,20 – 6.792.729,75

<p>Glibenclamid 1,75 mg-10,5 mg^e täglich</p> <p>NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E.^d täglich</p>	<p>Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist</p>	<p>Arzneimittelkosten: 351,08 – 754,15</p> <p>Zusatzkosten: 204,44 – 476,73</p> <p>Summe: 555,52 – 1.230,88</p>	<p>Arzneimittelkosten: 6.651.210,60 – 14.287.371,75</p> <p>Zusatzkosten: 3.873.115,80 – 9.031.649,85</p> <p>Summe: 10.524.326,40 – 23.319.021,60</p>
<p>NPH-Insulin human 37,8 I. E.-75,6 I. E.^d täglich</p>	<p>Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist</p>	<p>Arzneimittelkosten: 338,08 – 676,16</p> <p>Zusatzkosten: 177,76 – 450,05</p> <p>Summe: 515,84 – 1.126,21</p>	<p>Arzneimittelkosten: 6.404.925,60 – 12.809.851,20</p> <p>Zusatzkosten: 3.367.663,20 – 8.526.197,25</p> <p>Summe: 9.772.588,80 – 21.336.048,45</p>
<p>a: Als Jahrestherapiekosten für die GKV (insgesamt) sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Tabelle 3-7 und Tabelle 3-9 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Orale Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker trotz Monotherapie mit maximal verträglichen Dosen eines Sulfonylharnstoffs unzureichend eingestellt ist und bei denen Metformin wegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist</p> <p>c: Glimpepid (Amaryl[®]), zugelassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus, wenn eine Diät, körperliche Aktivität und Gewichtsreduktion allein nicht ausreichen.</p> <p>d: Huminsulin[®] Basal, zugelassen zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen. Insuman[®] Basal, zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus, sofern Insulin erforderlich ist. Protaphane[®], zugelassen zur Behandlung des Diabetes mellitus.</p> <p>e: Glibenclamid (Euglucon N[®]); zugelassen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus, wenn andere Maßnahmen wie konsequente Einhaltung der Diabetes-Diät, Gewichtsreduktion bei Übergewicht, ausreichende körperliche Betätigung nicht zu einer befriedigenden Einstellung des Blutglukosespiegels geführt haben.</p>			
<p>Die Jahrestherapiekosten der einzelnen Komponenten werden im Folgenden kurz aufgeführt. Zur Berechnung wurde jeweils die größte im deutschen Markt verfügbare Packungsgröße zu Grunde gelegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vildagliptin 90 Tabletten, 1x täglich 50 mg → 250,88 Euro • Glimpepid 180 Tabletten, 1x täglich 1 mg → 29,61 Euro • Glimpepid 180 Tabletten, 1x täglich 2 mg → 48,87 Euro 			

- Glimепирид 180 Tabletten, 1x täglich 3 mg → 71,93 Euro
- Glimепирид 180 Tabletten, 1x täglich 4 mg → 92,47 Euro
- Glimепирид 180 Tabletten, 1x täglich 6 mg → 152,23 Euro
- Glibenclamid 3,5 mg 180 Tabletten, täglich 1,75 mg → 13,00 Euro
- Glibenclamid 3,5 mg 180 Tabletten, täglich 10,5 mg → 77,99 Euro
- NPH Insulin human, 37,8 I. E. täglich (hier: Huminsulin® Basal 100, 5x10 Ampullen) → 338,08 Euro
- NPH Insulin human, 75,6 I. E. täglich (hier: Huminsulin® Basal 100, 5x10 Ampullen) → 676,16 Euro

In oben stehender Tabelle sind die Jahrestherapiekosten für die Zielpopulation angegeben (30.557 Patienten). Diese entsprechen den Jahrestherapiekosten für die Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (30.557 Patienten), da keine Unterschiede hinsichtlich der Behandlungsdauer, des Verbrauchs und der Zusatzleistungen bestehen. Zusätzlich angegeben sind die Jahrestherapiekosten für die Subpopulation der Patienten mit einem HbA1c von $\geq 7,5\%$ (18.945 Patienten).

Die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels liegen deutlich unter den Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA gemäß der Verfahrensordnung als Therapie festgelegt, die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat und wirtschaftlich ist. Das zu bewertende Arzneimittel ist der zweckmäßigen Vergleichstherapie ökonomisch überlegen und birgt ein hohes Einsparungspotenzial bei gleichzeitig bestehendem beträchtlichen, medizinischen Zusatznutzen.

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 sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteile

Hinweis: Für die folgenden Ausführungen werden die aktuellen Berechnungen des Jahres 2013 herangezogen. Da auch für das Jahr 2012 Daten erhoben wurden, werden diese in Klammern angegeben.

In der bereits unter Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Auswertung der HRI-Forschungsdatenbank wurde die Anzahl der mit Typ-2-Diabetes mellitus diagnostizierten GKV-Versicherten auf 7.702.669 (7.631.167) geschätzt. Hiervon erhielten 4.221.528 (4.165.872) Patienten mindestens ein blutzuckersenkendes Medikament. GKV-Versicherte mit Therapieregimen im Zulassungsgebiet von Vildagliptin wurden auf 1.381.891 (1.396.786) Personen beziffert. Mit Vildagliptin wurden 40.004 (26.478) Versicherte behandelt. In dem in diesem Dossier betrachteten Anwendungsgebiet der Zweifachkombination mit einem Sulfonylharnstoff befanden sich 30.557 (31.101) GKV-Versicherte. Mit Vildagliptin wurden in diesem Anwendungsgebiet 4.683 (3.856) GKV-Versicherte behandelt. Das entspricht einem Versorgungsanteil von Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff von rund 15,33 % (12,4 %) (18).

Damit zeigt sich für das Jahr 2013 im Vergleich zu 2012 eine sinkende Zahl an Patienten unter Sulfonylharnstoff-Kombinationstherapie. Ursächlich hierfür könnte das zunehmende Bewusstsein von Ärzten und Patienten für das bestehende Hypoglykämie-Risiko und die Gewichtszunahme unter dieser Behandlungsform sein. Hieraus sind auch Auswirkungen auf die entsprechenden Kombinationstherapien anzunehmen. Interessanterweise zeigt sich dennoch ein Anstieg des Versorgungsanteils in der Kombination mit Vildagliptin (18). Dies dürfte darin begründet liegen, dass diese Therapieform weder ein erhöhtes Hypoglykämierisiko birgt, noch zu einer Gewichtszunahme führt (19-21). Andere Therapien, die auf blutzuckerunabhängigen Wirkmechanismen basieren (z. B. Insulin), können insbesondere in der Kombination mit einem ebenfalls Blutzuckerspiegel-unabhängig wirkenden Sulfonylharnstoff zu einer weiteren Risikoerhöhung führen (22, 23). Ausgehend von einer Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff, erscheint daher eine Eskalation auf eine Kombinationstherapie mit einem Wirkstoff sinnvoll, der diese Risiken nicht beinhaltet und diese nicht weiter erhöht.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation von Galvus[®] ist Vildagliptin bei Patienten kontraindiziert, die eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile aufweisen (1).

Glimepirid ist laut Fachinformation von Amaryl[®] in folgenden Situationen kontraindiziert (2):

- bei Überempfindlichkeit gegen Glimepirid, andere Sulfonylharnstoffe oder Sulfonamide, den Farbstoff Gelborange S (E 110) (nur für 6 mg Tabletten) oder einen der sonstigen Bestandteile,
- bei insulinpflichtigem Diabetes,
- bei diabetischem Koma,
- bei Ketoazidose,
- bei schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen; hier ist ein Wechsel auf Insulin erforderlich.

In der hier zugrunde liegenden Auswertung wurden die jeweils tatsächlich laut Zulassung behandelten Patienten in der GKV-Versicherung betrachtet. Es ist davon auszugehen, dass die oben angeführten Zahlen bereits die geltenden Kontraindikationen berücksichtigen. In diesem Bezug ergeben sich damit keine Änderungen in den Versorgungsanteilen.

Therapieabbrüche

Die genannten Zahlen zu den Versorgungsanteilen basieren auf einer Stichtagsbetrachtung aus der HRI-Forschungsdatenbank. Da es sich bei Vildagliptin um ein in Deutschland bereits seit Jahren etabliertes Medikament handelt, ist davon auszugehen, dass der Anteil der Therapieabbrüche nahezu konstant ist. Die Therapieabbrüche sind demnach in einer Stichtagsbetrachtung angemessen berücksichtigt.

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 Gesamtjahrestherapiekosten belaufen sich auf 8.912.560,19 bis 12.659.459,53 Euro in Kombination mit Glimpirid und 8.970.312,92 bis 10.956.212,35 Euro in Kombination mit Glibenclamid für die Behandlung aller GKV-Patienten im relevanten Anwendungsgebiet. Bei einem Versorgungsanteil von rund 15 % (18) ergeben sich daraus Jahrestherapiekosten für die tatsächlich behandelten GKV-Versicherten von 1.336.884,03 bis 1.898.918,93 Euro in Kombination mit Glimpirid und 1.345.546,94 bis 1.643.431,85 in Kombination mit Glibenclamid. Es ergeben sich keine Abweichungen zwischen den Kosten für die Zielpopulation und den Kosten für Patienten mit Zusatznutzen.

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). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Identifikation der für die Abschnitte 3.3.1 bis 3.3.6 verwendeten Quellen wurde keine systematische Recherche durchgeführt.

Grundlage der Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen waren die jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien (1-6). Für die Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch wurde teilweise auf Angaben der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) zurückgegriffen (8). Zusätzlich wurde hierfür der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Nutzenbewertung von Linagliptin herangezogen (24).

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren auf Informationen, die der großen deutschen Spezialitätentaxe (Lauer-Taxe) entnommen wurden (13).

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Einheit bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation, insbesondere Angaben zur ärztlichen Honorierung und zu Laborleistungen, wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in der Fassung mit Wirkung vom 1. Oktober 2014 entnommen (17).

Die Angaben zu den Versorgungsanteilen basieren auf der Auswertung der HRI-Forschungsdatenbank sowie den Fachinformationen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis. Fachinformation Galvus - April 2014. 2014.
2. Sanofi Aventis. Fachinformation Amaryl - Oktober 2013. 2013.
3. Novo Nordisk. Fachinformation Protaphane - Juni 2014. 2014.
4. Lilly. Fachinformation Huminsulin - Juni 2012. 2012.
5. Sanofi. Fachinformation Insuman Basal - Dezember 2013. 2013.

6. Sanofi Aventis. Fachinformation Euglucon N - Juni 2014. 2014.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vildagliptin. Abrufbar unter: www.g-ba.de/downloads/40-268-2523/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin_TrG.pdf.
8. Fricke U, Guenther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben des GKV-Arzneimittelindex mit Stand 4/2014. Berlin 2014.
9. Robert Koch Institut. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010". Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI, Berlin. Robert Koch-Institut, Berlin, 2012.
10. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. Abrufbar unter: www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermaesse239003099004.pdf?__blob=publicationFile.
11. Bundesversicherungsamt. Bericht des Bundesversicherungsamtes zur vergleichenden Evaluation von strukturierten Behandlungsprogrammen bei Diabetes mellitus Typ 2. Abrufbar unter: http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/DMP-Veranstaltungen/Evaluationsergebnisse_DM2_03-06_bericht.pdf.
12. IMS Health GmbH & Co. OHG. IMS® Disease Analyzer - Analysen zum Versorgungsalltag von Typ-2-Diabetikern: Gewicht. 2014 Version 4 – Datum: 23. April 2014.
13. Lauer. Lauertaxe. 2014.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sitagliptin vom 1. Oktober 2013. Abrufbar unter: www.g-ba.de/downloads/40-268-2519/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin_TrG.pdf.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin vom 23. Januar 2014. Abrufbar unter: www.g-ba.de/downloads/40-268-2654/2014-01-23_AM-RL-XII_Sitagliptin_2013-04-01-D-054_TK_TrG.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sitagliptin vom 23. Januar 2014. Abrufbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1906/2014-01-23_AM-RL-XII_Sitagliptin_2013-04-01-D-054_TK.pdf.
17. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab für Ärztliche Leistungen. Abrufbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_4_Quartal_2014.pdf.
18. Health Risk Institute (HRI). Bestimmung der Prävalenz von definierten Versicherten-Subgruppen mit medikamentöser Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 - eine retrospektive Analyse auf Basis von Sekundärdaten. 2014.
19. Matthews DR, DeJager S, Ahren B, Fonseca V, Ferrannini E, Couturier A, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk

compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes ObesMetab.* 2010;12(9):780-9.

20. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 2010;20(4):224-35.

21. Rosenstock J, Fichet M. Vildagliptin: clinical trials programme in monotherapy and combination therapy for type 2 diabetes. *Int J Clin Pract Suppl.* 2008(159):15-23.

22. UKPDS Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Ann Intern Med.* 1998;128(3):165-75. Epub 1998/02/07.

23. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie - Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes - Langfassung - Konsultationsfassung. Abrufbar unter: www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Linagliptin. 2013 [Zuletzt aktualisiert; abgerufen am]; Abrufbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1654/2013-02-21_AM-RL-XII_Linagliptin.pdf.

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.

Die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Vildagliptin werden in der Fachinformation benannt (1). Es wird dabei nur Bezug zum hier relevanten Anwendungsgebiet genommen.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung:

Die empfohlene Tagesdosis für Vildagliptin in einer Zweifach-Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff beträgt 50 mg, 1x täglich morgens. Höhere Dosen als 100 mg werden nicht empfohlen. Vildagliptin kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Wenn eine Einnahme von Vildagliptin vergessen wurde, sollte sie nachgeholt werden, sobald der Patient sich daran erinnert. Am gleichen Tag sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden.

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

- Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.
- Bei Patienten mit einer leichten Funktionsstörung der Niere (Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min) ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Für Patienten mit einer mittelschweren bis schweren Nierenfunktionsstörung oder mit einer Nierenerkrankung im Endstadium wird eine Dosis von 50 mg Vildagliptin, einmal täglich, empfohlen.
- Bei Patienten mit einer Funktionsstörung der Leber sollte Vildagliptin nicht angewendet werden. Dies schließt Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) auf mehr als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs hatten.
- Vildagliptin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vildagliptin bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile darf Vildagliptin nicht angewendet werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Vildagliptin ist kein Ersatz für Insulin bei insulinbedürftigen Patienten. Es darf nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden.
- Die Erfahrungen mit Patienten, die unter einer Nierenerkrankung im Endstadium leiden und dialysiert werden, sind begrenzt. Vildagliptin sollte deshalb mit Vorsicht bei diesen Patienten eingesetzt werden.
- Bei Patienten mit einer Funktionsstörung der Leber sollte Vildagliptin nicht angewendet werden. Dies schließt Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von ALT oder AST auf mehr als das Dreifache der Obergrenze des Normbereichs hatten.
- Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörungen (einschließlich Hepatitis) berichtet. In diesen waren die Patienten im Allgemeinen asymptomatisch, zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen und die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. Vor Beginn der Behandlung mit Vildagliptin sind Leberfunktionstests durchzuführen, um die Ausgangswerte des Patienten zu bestimmen. Während der Behandlung mit Vildagliptin ist die Leberfunktion im ersten Jahr alle drei Monate und danach in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Bei Patienten, die erhöhte Transaminasespiegel entwickeln, sollte der Befund ein zweites Mal überprüft werden, um das Ergebnis zu bestätigen. Bis zur Normalisierung der/des abnormen Werte(s) sollte die Leberfunktion dieser Patienten häufig kontrolliert werden. Bei einem Anstieg von AST oder ALT auf das dreifache der Obergrenze des Normbereichs oder darüber hinaus wird empfohlen, Vildagliptin abzusetzen. Patienten, die Gelbsucht oder andere Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, müssen Vildagliptin absetzen. Nach Absetzen der Behandlung mit Vildagliptin und Normalisierung der Leberfunktionswerte darf die Behandlung mit Vildagliptin nicht wieder begonnen werden.
- Eine klinische Studie bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Funktionsklassen I – III zeigte, dass die Behandlung mit Vildagliptin im Vergleich zu Placebo nicht zu einer Veränderung der linksventrikulären Funktion oder zu einer Verschlechterung einer bestehenden kongestiven Herzinsuffizienz (CHF) führte. Die klinische Erfahrung bei mit Vildagliptin behandelten Patienten der NYHA-Funktionsklasse III ist noch begrenzt, die Ergebnisse sind nicht beweiskräftig. Da keine Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Vildagliptin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Funktionsklasse IV vorliegen, wird eine Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

- In nicht-klinischen toxikologischen Studien wurden Hautläsionen wie Blasenbildung und Ulzera an Extremitäten von Affen berichtet. Obwohl in klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet wurde, gibt es nur begrenzte Erfahrung bei Patienten mit diabetischen Hautkomplikationen. Nach der Markteinführung von Vildagliptin wurden bullöse und exfoliative Hautläsionen bei Patienten berichtet. Daher wird eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera empfohlen, wie es bei diabetischen Patienten Routine ist.
- Patienten sollen über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollte Vildagliptin abgesetzt werden; ist eine akute Pankreatitis bestätigt, sollte Vildagliptin nicht wieder eingenommen werden. Bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten. *Anmerkung:* Aufgrund von Spontanberichten zu Fällen von akuter Pankreatitis bewertete das CHMP das Risiko für Pankreatitis und Pankreaskarzinom über alle GLP-1-basierten Therapien. Ein Signal für ein erhöhtes Risiko sieht das CHMP nicht. Da aber bedingt durch den Wirkmechanismus weitere Unsicherheiten bestehen, empfahl das CHMP eine Angleichung der Warnhinweise über alle GLP-1-basierten Therapien und eine Anpassung des RMP mit der Aufnahme der Pankreatitis als identifiziertes und des Pankreaskarzinoms als potenzielles Risiko (2).
- Sulfonylharnstoffe sind als Ursache von Hypoglykämien bekannt. Patienten, die Vildagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff erhalten, sind möglicherweise einem Hypoglykämierisiko ausgesetzt. Daher kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs in Betracht gezogen werden, um das Risiko zu reduzieren.
- Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, mit Lapp-Lactose-Mangel oder mit Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Vildagliptin nicht anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vildagliptin hat ein geringes Wechselwirkungspotenzial mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln. Da Vildagliptin kein Substrat für Enzyme des CYP450-Systems ist und diese weder hemmt noch induziert, ist eine Interaktion mit gleichzeitig gegebenen Arzneimitteln, die über dieses System verstoffwechselt werden, es hemmen oder induzieren, nicht wahrscheinlich.

- Kombinationen mit Pioglitazon, Metformin und Glibenclamid: Ergebnisse aus Studien, die mit diesen oralen Antidiabetika durchgeführt wurden, zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.
- Digoxin (Pgp-Substrat), Warfarin (CYP2C9-Substrat): Klinische Studien mit gesunden Probanden zeigten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen. Dies wurde jedoch nicht in der Zielpopulation nachgewiesen.

- Kombinationen mit Amlodipin, Ramipril, Valsartan oder Simvastatin: Mit Amlodipin, Ramipril, Valsartan oder Simvastatin wurden Arzneimittelinteraktionsstudien an gesunden Probanden durchgeführt. In diesen Studien beobachtete man keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen nach gleichzeitiger Anwendung mit Vildagliptin. Wie auch bei anderen oralen Antidiabetika könnte die blutzuckersenkende Wirkung von Vildagliptin durch bestimmte Wirkstoffe, einschließlich Thiaziden, Kortikosteroiden, Schilddrüsenarzneimitteln und Sympathomimetika, verringert werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

- Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Vildagliptin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen Reproduktionstoxizität gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Aufgrund fehlender Daten zur Anwendung beim Menschen darf Vildagliptin während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
- Es ist nicht bekannt, ob Vildagliptin in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Vildagliptin in die Milch gezeigt. Vildagliptin sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.
- Es wurden keine Studien zur Auswirkung von Vildagliptin auf die menschliche Fruchtbarkeit durchgeführt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Patienten, bei denen Schwindel als Nebenwirkung auftritt, sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen.

Überdosierung

Informationen über die wahrscheinlichen Symptome einer Überdosierung stammen aus einer Verträglichkeitsstudie mit gesunden Probanden, die zehn Tage lang Vildagliptin mit ansteigender Dosierung erhielten. Bei Gabe von 400 mg traten in drei Fällen Muskelschmerzen auf sowie in Einzelfällen leichte und vorübergehende Parästhesien, Fieber, Ödeme und ein vorübergehender Anstieg der Lipasespiegel. Bei Gabe von 600 mg kam es bei einem Probanden zu Ödemen an Füßen und Händen und einem Anstieg der Creatinphosphokinase (CPK), der Aspartat-Aminotransferase (AST), des C-reaktiven Proteins (CRP) und der Myoglobinkonzentrationen. Drei weitere Probanden hatten Ödeme an den Füßen, zwei von ihnen mit Parästhesien. Alle Symptome und abnormalen Laborwerte waren nach Absetzen der Studienmedikation reversibel.

Falls eine Überdosierung erfolgt, werden supportive Behandlungsmaßnahmen empfohlen. Vildagliptin selbst kann durch Dialyse nicht entfernt werden. Allerdings kann der Hauptmetabolit der Hydrolyse (LAY 151) mittels Hämodialyse entfernt werden.

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

Die oben aufgeführten Anforderungen gelten gleichermaßen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Vildagliptin ist verschreibungspflichtig. Weitere Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen liegen nicht vor (3).

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren ein für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Für Vildagliptin liegen keine Einschränkungen in der Zulassung vor. Somit wurde auch kein Anhang IV des European Public Assessment Reports (EPAR) für Vildagliptin angelegt.

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 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.

Die folgenden Risikominimierungsmaßnahmen sind im EU-Safety-Risk-Management-Plan beschrieben (Version 12.0, 16. Januar 2014) (4):

Tabelle 3-18: Risikominimierungsmaßnahmen nach EU-Safety-Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
Wichtige identifizierte Risiken		
Anstieg der Lebertransaminasen und arzneimittelinduzierte Leberschädigung (DILI)	Risikobeschreibung in Fachinformation ausreichend	<p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörung (einschließlich Hepatitis) berichtet. In diesen Fällen waren die Patienten im Allgemeinen asymptomatisch, zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen und die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. Vor Beginn der Behandlung mit Galvus sind Leberfunktionstests durchzuführen, um die Ausgangswerte des Patienten zu bestimmen. Während der Behandlung mit Galvus ist die Leberfunktion im ersten Jahr alle drei Monate und danach in regelmäßigen Abständen zu überprüfen. Bei Patienten, die erhöhte Transaminasespiegel entwickeln, sollte der Befund ein zweites Mal überprüft werden, um das Ergebnis zu bestätigen. Bis zur Normalisierung der/des abnormen Werte(s) sollte die Leberfunktion dieser Patienten häufig kontrolliert werden. Bei einem Anstieg von AST oder ALT auf das 3-fache der Obergrenze des Normbereichs oder darüber hinaus wird empfohlen, Galvus abzusetzen. Patienten, die Gelbsucht oder andere Symptome entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeuten, müssen Galvus absetzen.</p> <p>Nach Absetzen der Behandlung mit Galvus und Normalisierung der Leberfunktionswerte darf die Behandlung mit Galvus nicht wieder begonnen werden.</p> <p>4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Es wurden seltene Fälle von Leberfunktionsstörung (einschließlich Hepatitis) berichtet. In diesen Fällen waren die Patienten im Allgemeinen asymptomatisch, zeigten keine klinischen Folgeerscheinungen und die Leberfunktion normalisierte sich nach Absetzen der Behandlung. In kontrollierten Monotherapie- und Kombinationsstudien mit einer Dauer bis zu 24 Wochen betrug die Inzidenz von ALT- oder AST-Erhöhungen auf das 3-fache der Obergrenze des Normbereichs und darüber hinaus (Nachweis bei mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen oder bei der letzten Visite während der Behandlung) unter 50 mg Vildagliptin einmal täglich 0,2 %, unter Vildagliptin 50 mg zweimal täglich 0,3 % und unter allen Vergleichswirkstoffen 0,2 %. Diese Erhöhungen der Transaminasen waren im Allgemeinen asymptomatisch, nicht progredient und nicht mit Cholestase oder</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		Gelbsucht assoziiert.
Angioödeme	Risikobeschreibung in Fachinformation ausreichend	4.8. Nebenwirkungen Unter Vildagliptin wurden seltene Fälle von Angioödem berichtet, ähnlich der Zahl in der Kontrollgruppe. Über eine größere Anzahl von Fällen wurde bei gleichzeitiger Gabe von Vildagliptin mit Angiotensin-Conversions-Enzym-Hemmern (ACE-Hemmer) berichtet. Der Großteil der Ereignisse war schwach ausgeprägt und verschwand mit fortlaufender Vildagliptin-Behandlung.
Akute Pankreatitis	Risikobeschreibung in Fachinformation ausreichend	4.8. Nebenwirkungen Spontanmeldungen nach Markteinführung – Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Pankreatitis
Hautläsionen	Risikobeschreibung in Fachinformation ausreichend	4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung In nicht-klinischen toxikologischen Studien wurden Hautläsionen wie Blasenbildung und Ulzera an Extremitäten von Affen berichtet. Obwohl in klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet wurde, gibt es nur begrenzte Erfahrung bei Patienten mit diabetischen Hautkomplikationen. Des Weiteren wurden nach der Markteinführung bullöse und exfoliative Hautläsionen berichtet. Daher wird eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung und Ulzera, wie es bei diabetischen Patienten Routine ist, empfohlen. 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit In einer 13-wöchigen Studie zur Toxizität mit Cynomolgus-Affen wurden bei Dosen ≥ 5 mg/kg/Tag Hautläsionen beobachtet, die einheitlich an den Extremitäten lokalisiert waren (Hände, Füße, Ohren und Schwanz). Bei 5 mg/kg/Tag (etwa entsprechend der Exposition des Menschen nach der 100-mg-Dosis gemäß AUC) wurden nur Blasen beobachtet. Sie bildeten sich trotz Fortsetzung der Behandlung zurück und waren nicht mit histopathologischen Auffälligkeiten verbunden. Hautabschuppungen, Hautabschälungen, Schorfbildung und wunde Schwänze mit entsprechenden histopathologischen Veränderungen wurden bei Dosen ≥ 20 mg/kg/Tag (etwa das 3-fache der Exposition des Menschen nach der 100-mg-Dosis gemäß AUC) festgestellt. Nekrotische Läsionen am Schwanz zeigten sich bei ≥ 80 mg/kg/Tag. Die Hautläsionen waren bei den Affen, denen 160 mg/kg/Tag gegeben wurden, während einer 4-wöchigen Erholungsphase nicht reversibel.
Hypoglykämien	Risikobeschreibung in	4.8. Nebenwirkungen

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
	Fachinformation ausreichend	<p>Kombination mit Metformin: In klinischen Studien traten häufig Hypoglykämien auf bei Patienten, die 100 mg Vildagliptin täglich in Kombination mit Metformin einnahmen (1 %) und gelegentlich bei Patienten, die Placebo + Metformin erhielten (0,4 %). Schwerwiegende Hypoglykämien wurden in den Vildagliptin-Armen nicht berichtet.</p> <p>Kombination mit einem Sulfonylharnstoff: In klinischen Studien betrug die Inzidenz von Hypoglykämien 1,2 %, wenn 50 mg Vildagliptin täglich mit Glimепirid kombiniert wurde, und 0,6 % bei Placebo + Glimепirid. Schwerwiegende Hypoglykämien wurden in den Vildagliptin-Armen nicht berichtet.</p> <p>Kombination mit einem Thiazolidindion: In klinischen Studien traten gelegentlich Hypoglykämien auf bei Patienten, die Vildagliptin + Pioglitazon (0,6 %) und häufig bei Patienten, die Placebo + Pioglitazon (1,9 %) erhielten. Schwerwiegende Hypoglykämien wurden in den Vildagliptin-Armen nicht berichtet.</p> <p>Monotherapie: Unter Monotherapie traten in kontrollierten Vergleichsstudien gelegentlich Hypoglykämien auf, und zwar bei 0,4 % (7 von 1.855) der Patienten, die mit 100 mg Vildagliptin täglich behandelt wurden, verglichen mit 0,2 % (2 von 1.082) der Patienten, die mit einem Vergleichswirkstoff oder Placebo behandelt wurden. Ernste oder schwerwiegende Ereignisse wurden nicht berichtet.</p> <p>Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff: Die Inzidenz von Hypoglykämie war in beiden Behandlungsgruppen häufig (5,1 % in der Vildagliptin + Metformin + Glimепirid-Gruppe versus 1,9 % in der Placebo + Metformin + Glimепirid-Gruppe). Ein schweres hypoglykämisches Ereignis wurde für die Vildagliptin-Gruppe berichtet.</p> <p>Kombination mit Insulin: Die Inzidenz von Hypoglykämie war ähnlich in beiden Behandlungsgruppen (14,0 % in der Vildagliptin-Gruppe vs. 16,4 % in der Placebo-Gruppe). Zwei Patienten aus der Vildagliptin-Gruppe und sechs Patienten aus der Placebo-Gruppe berichteten schwere hypoglykämische Ereignisse.</p>
Wichtige potenzielle Risiken		
Schwerwiegende Infektionen	Risikobeschreibung in Fachinformation	4.8 Nebenwirkungen Nebenwirkungen bei Patienten, die Galvus 50 mg in

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
	ausreichend	<p>Kombination mit einem Sulfonylharnstoff in Doppelblind-Studien erhielten (N = 170): Sehr selten Nasopharyngitis.</p> <p>Nebenwirkungen bei Patienten, die Galvus 100 mg täglich als Monotherapie in Doppelblind-Studien erhielten (N = 1.855): Sehr selten Infektionen der oberen Atemwege und sehr selten Nasopharyngitis.</p>
Kardiale Ereignisse bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III)	Risikobeschreibung in Fachinformation ausreichend	<p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Eine klinische Studie zu Vildagliptin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA (New York Heart Association)-Funktionsklasse I – III zeigte, dass die Behandlung mit Vildagliptin im Vergleich zu Placebo nicht zu einer Veränderung der linksventrikulären Funktion oder zur Verschlechterung einer bestehenden kongestiven Herzinsuffizienz (CHF) führte. Die klinische Erfahrung bei mit Vildagliptin behandelten Patienten der NYHA-Funktionsklasse III ist noch begrenzt, und die Ergebnisse sind nicht beweiskräftig.</p>
Ereignisse an der Muskulatur/ Myopathien (mit/ohne gleichzeitige Statin-Anwendung)	<p>Aus den klinischen Studien und den Erfahrungen nach Markteinführung ergeben sich keine Sicherheitsbedenken.</p> <p>Das potenzielle Risiko wird weiterhin mit Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten beobachtet.</p> <p>Falls während der laufenden Bewertung der Sicherheitsdaten neue Muster auftauchen, wird die Fachinformation ggf. aktualisiert.</p>	Keine
Neuropsychiatrische Ereignisse	<p>Aus den klinischen Studien und den Erfahrungen nach Markteinführung ergeben sich keine Sicherheitsbedenken.</p> <p>Das potenzielle Risiko wird weiterhin mit Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten beobachtet.</p> <p>Falls während der laufenden Bewertung der</p>	Keine

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
	Sicherheitsdaten neue Muster auftauchen, wird die Fachinformation ggf. aktualisiert.	
Brustkrebs	Aus den klinischen Studien und den Erfahrungen nach Markteinführung ergeben sich keine Sicherheitsbedenken. Das potenzielle Risiko wird weiterhin mit Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten beobachtet. Falls während der laufenden Bewertung der Sicherheitsdaten neue Muster auftauchen, wird die Fachinformation ggf. aktualisiert.	Keine
Pankreaskarzinom	Aus den klinischen Studien und den Erfahrungen nach Markteinführung ergeben sich keine Sicherheitsbedenken. Das potenzielle Risiko wird weiterhin mit Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten beobachtet. Falls während der laufenden Bewertung der Sicherheitsdaten neue Muster auftauchen, wird die Fachinformation ggf. aktualisiert.	Keine
Wichtige fehlende Information		
Geschlechtsspezifische Häufigkeits- bzw. Inzidenz-Unterschiede	Risikobeschreibung in Fachinformation ausreichend	Charakteristika in besonderen Patientengruppen: Zwischen männlichen und weiblichen gesunden Probanden wurden über einen weiten Bereich von Alter und Body-Mass-Index (BMI) keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Vildagliptin beobachtet. Die Vildagliptin-vermittelte Hemmung von DPP-4 ist geschlechtsunabhängig.
Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen	Risikobeschreibung in Fachinformation ausreichend	4.2 Dosierung und Art der Anwendung Bei Patienten mit einer Funktionsstörung der Leber sollte Galvus nicht angewendet werden. Dies schließt

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
		Patienten ein, die bereits vor der Behandlung einen Anstieg von Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) auf mehr als das 3-fache der Obergrenze des Normbereichs (ULN) hatten.
Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion (NYHA Klasse IV)	Risikobeschreibung in Fachinformation ausreichend	<p>4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</p> <p>Da keine Erfahrungen aus klinischen Studien zur Anwendung von Vildagliptin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Funktionsklasse IV vorliegen, wird eine Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.</p> <p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p> <p>In einer 52-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden Studie an Patienten mit Typ-2-Diabetes und kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA-Funktionsklassen I – III) wurde die Wirkung von Vildagliptin 50 mg zweimal täglich (N = 128) auf die linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) im Vergleich zu Placebo (N = 126) beurteilt. Vildagliptin führte nicht zu einer Veränderung der linksventrikulären Funktion oder zur Verschlechterung einer bestehenden kongestiven Herzinsuffizienz. Die Inzidenz bewerteter kardiovaskulärer Ereignisse war insgesamt ausgeglichen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III traten unter Vildagliptin mehr kardiale Ereignisse auf als unter Placebo. Allerdings war die Placebogruppe bezüglich des kardiovaskulären Ausgangsrisikos begünstigt und die Anzahl der Ereignisse war gering, sodass keine gesicherten Schlussfolgerungen möglich sind. Vildagliptin senkte in Woche 16 den HbA1c-Wert signifikant im Vergleich zu Placebo (Unterschied 0,6 %) bei einem mittleren Ausgangswert von 7,8 %. In der Untergruppe mit NYHA-Klasse III war die Senkung von HbA1c im Vergleich zu Placebo geringer (Unterschied 0,3 %), aber diese Schlussfolgerung ist durch die geringe Patientenzahl begrenzt (n = 44). Die Inzidenzen von Hypoglykämie in der Gesamtpopulation betrug 4,7 % und 5,6 % in den Vildagliptin- bzw. Placebo-Gruppen.</p>
Schwangerschaft	Risikobeschreibung in Fachinformation ausreichend	<p>4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Vildagliptin bei Schwangeren vor.</p> <p>Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen Reproduktionstoxizität gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Aufgrund fehlender Daten zur Anwendung beim Menschen darf Galvus während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.</p>
Definition der Sicherheitsbedenken: siehe EMA-Guideline zu Risk-Management-Systemen		

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikomini- mierungsmaßnahmen	Angaben in der Fachinformation
(EMA/CHMP/96268/2005). Alle Informationen zu Galvus® gelten ebenso für die Präparate Jalra® und Xiliarx®.		

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

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 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 Therapieveruchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie ist eine Bewertung des Therapieerfolgs und ggf. eine weitere Eskalation bei Versagen der Therapie erst nach drei bis sechs Monaten vorgesehen (5). Ein Therapieveruch mit der Kombination von Vildagliptin und einem Sulfonylharnstoff sollte also ungefähr drei bis sechs Monate dauern. Die Bewertung erfolgt anhand der HbA1c-Bestimmung (5).

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

Die oben beschriebenen Anforderungen gelten gleichermaßen für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Abweichende Anforderungen bestehen nicht.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die aktuelle Fachinformation zu Vildagliptin, der Risk-Management-Plan und der EPAR inklusive Annex IIB wurden der firmeneigenen Datenbank entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis. Fachinformation Galvus - April 2014. 2014.
2. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for GLP-1 based therapies - Review under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004. Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/08/WC500147026.pdf.
3. European Medicines Agency (EMA). Galvus - European Public Assessment Report (EPAR) - Annex I-III. 2013.
4. Novartis. EU Safety Risk Management Plan - Vildagliptin/Vildagliptin-Metformin Version 12.0. 2014.
5. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie - Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes - Langfassung - Konsultationsfassung. Abrufbar unter: www.diabetes.versorgungsleitlinien.de/.