

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 C

Zusätzlich zu Insulin

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

Stand: 30.06.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	11
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	13
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	14
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	15
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	16
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	17
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	19
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	19
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	25
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	30
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	39
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	42
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	43
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	44
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	47
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	47
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	60
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	61
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	63
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	65
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	66
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	66

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	14
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	15
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	20
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	23
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	25
Tabelle 3-6: Insulinsparender Effekt von Sitagliptin/Metformin gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	28
Tabelle 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	35
Tabelle 3-10: 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).....	37
Tabelle 3-11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	40
Tabelle 3-12: Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung .	63

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AUC	Area under the curve
C _{max}	Maximale Serumkonzentration
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CrCl	Kreatinin-Clearance
CT	Konventionelle Insulintherapie
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	Nierenerkrankung im Endstadium (end-stage kidney disease)
EU	Europäische Union
EURD-Liste	EU reference dates Liste
FDA	Food and Drug Administration
FDC	Fixkombination (fixed dose combination)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
IDF	International Diabetes Federation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika

NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
OAT	Organischer Anionentransporter
OCT	Organischer Kationentransporter
PPAR γ -Agonist	Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma Agonist
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSU	Periodic safety update
PSUR	Periodic safety update reports
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TrG	Tragende Gründe
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. 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.

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Anwendung der festen Kombination Sitagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Kombinationstherapie Sitagliptin + Insulin + Metformin wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) bestimmt.

In den Tragenden Gründen (TrG) zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Dulaglutid konstatiert der G-BA, dass aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten für Insulinanaloga nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden kann, jedoch für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden. Solche Studien wurden daher bei der Bewertung des Zusatznutzens berücksichtigt.

MSD folgt der Entscheidung des G-BA:

1. Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Anwendung von Sitagliptin als Kombinationstherapie mit Insulin und Metformin.
2. Zur Bewertung von anderen als mikro- und makrovaskulären Endpunkten sind vergleichende Studien mit Insulinanaloga bei der Bewertung des Zusatznutzens ebenfalls zu berücksichtigen und werden von MSD entsprechend dargestellt.

Das Anwendungsgebiet umfasst Patienten, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Bei diesen Patienten ist eine Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie erforderlich. Als zweckmäßige Vergleichstherapie werden daher Therapien berücksichtigt, bei denen eine Intensivierung der Insulintherapie erfolgte.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Datum des Beratungsgesprächs: 20. August 2012.

Beratungsanforderung: 2012-B-028, 2012-B-029.

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Kombinationstherapie Sitagliptin + Insulin + Metformin wurde vom G-BA Humaninsulin + Metformin (Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist) bestimmt.

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

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Grundlagen sind die Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 22. Oktober 2012 (1) sowie die Tragenden Gründe (TrG) zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Dulaglutid vom 16. Juli 2015 (2).

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 (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-028, 2012-B-029. Datum des Gesprächs: 20.08.2012.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Dulaglutid. 2015. Zugriff am: 19.11.2015.
URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.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.

Eine zusammenfassende Beschreibung des Typ-2-Diabetes mellitus mit Erläuterung der unterschiedlichen Krankheitsstadien, den daraus resultierenden therapeutischen Notwendigkeiten, sowie eine allgemeine Charakterisierung der Zielpopulation ist in Modul 3A, Abschnitt 3.2.1, dargestellt.

Charakterisierung der Zielpopulation von Sitagliptin/Metformin als Kombinationstherapie mit Humaninsulin

Aufgrund der in der Fachinformation für Sitagliptin wiedergegebenen Anwendungsgebiete sind alle erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken, für eine Behandlung mit Sitagliptin/Metformin als Kombinationstherapie mit Humaninsulin geeignet (Zielpopulation) (1, 2).

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.

Eine ausführliche Beschreibung des therapeutischen Bedarfs ist in Modul 3A, Abschnitt 3.2.2, dargestellt.

Bedeutung einer Kombinationstherapie Sitagliptin/Metformin + Humaninsulin für die Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus

Die Zielpopulation in Modul 3C ist charakterisiert durch Patienten mit einem fortgeschrittenen Typ-2-Diabetes mellitus, die durch eine Zweifachtherapie bestehend aus Insulin und der maximal vertragenen Dosis Metformin unzureichend eingestellt sind (1, 2).

Insulin ist das älteste und effektivste Medikament zur Glukosesenkung. Heute werden fast nur noch Humaninsuline und daraus entwickelte Insulinanaloga angewandt. Da bei der Insulintherapie keine Daten vorliegen, die die konsistente Überlegenheit einer bestimmten Insulinart belegen, kann diese deshalb nur individuell für jeden Patienten gewählt werden. Grundsätzlich sollte die Insulintherapie in der niedrigsten, wirksamen Dosierung begonnen werden. Die Dosis ist stufenweise bis zum Erreichen des individuellen Therapieziels zu steigern. Die Indikation zur Insulintherapie besteht, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird oder wenn Kontraindikationen gegen orale Antidiabetika bestehen. Bevor die Entscheidung zur Insulintherapie fällt, sollte geklärt sein, ob die Ursache der unzureichenden Stoffwechseleinstellung aufgrund einer der folgenden Faktoren zustande kommt (3):

- ein verkannter Autoimmundiabetes besteht, der die bei Typ-1-Diabetes indizierte Insulintherapie erfordert
- eine vorübergehende Ursache des Versagens einer Therapie mit oralen Antidiabetika (Infekte, mangelnde Therapieadhärenz, Operationen, andere Begleiterkrankungen) vorliegt oder
- ein echtes Versagen einer Therapie mit oralen Antidiabetika vorliegt.

Von den oben beschriebenen Ursachen hängt ab, ob eine passagere oder dauernde Insulintherapie angewendet werden soll. Trifft Letzteres zu, ist zu entscheiden, ob die Insulintherapie als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika durchgeführt werden soll. Die Kombination einer Insulintherapie mit oralen Antidiabetika kann gegenüber der Monotherapie Vorteile bieten: Die Anwendung des Insulins kann einfacher sein, da das Stoffwechselziel häufig mit einer abendlichen Basalinsulindosis unter Beibehaltung der oralen Antidiabetika erreicht wird. Außerdem ist das Hypoglykämierisiko eher niedrig, Insulin kann eingespart werden. Die Gewichtszunahme kann vermindert werden(3).

Gemäß Fachinformation ist Sitagliptin indiziert, wenn die Notwendigkeit einer Intensivierung besteht, wenn eine Zweifachtherapie bestehend aus Insulin und der maximal vertragenen Dosis Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senkt (1, 2).

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.

Prävalenz von Diabetes mellitus in Deutschland

Die modulübergreifende Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland wurde bereits in Modul 3A, Abschnitt 3.2.3 dargestellt. Deshalb wird für grundlegende Angaben zur Epidemiologie des Diabetes mellitus in Deutschland auf diese Darstellung verwiesen.

Die IDF berichtet für das Jahr 2015 für Deutschland eine Prävalenz (inkl. Dunkelziffer) des Diabetes mellitus (Typ 1 und Typ 2) von 10,6 % (9,5 bis 12,1 %) in der Population von 20 bis 79 Jahre. Dies entspricht etwa 6,5 Mio. (5,9 bis 7,5 Mio.) Menschen.

Bestimmung der Zielpopulation für die feste Kombination Sitagliptin/Metformin

Der G-BA berücksichtigt die in bereits getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V für Antidiabetika angegebenen Patientenzahlen der entsprechenden Therapiesituationen, ggf. unter Berücksichtigung einer Spanne. Dies trägt den Unsicherheiten hinsichtlich der eingeschränkten epidemiologischen Datenlage zu Diabetes mellitus Typ 2 Rechnung (4).

MSD bezieht sich daher für die Angabe der Anzahl der GKV-Patienten in den Zielpopulationen ebenfalls auf die für feste Kombinationen DPP-4 Inhibitor/Metformin getroffenen Beschlüsse nach § 35a SGB V (5-7).

Feste Kombination Sitagliptin/Metformin als Dreifachtherapie mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken: ca. 113.850 Patienten in der GKV.

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.

Die modulübergreifende Veränderung der Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren wurde bereits in Modul 3A, Abschnitt 3.2.3 dargestellt. Deshalb wird für grundlegende Aussagen zur Entwicklung der Patientenzahl in den kommenden Jahren auf diese Darstellung verwiesen.

Für die nächsten 5 Jahre wurde ein erwarteter jährlicher Anstieg der Patientenzahl von ca. 14.000 ermittelt. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass für Deutschland innerhalb der nächsten fünf Jahre mit keinen **wesentlichen** Änderungen zu rechnen ist.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). 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 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

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)
Feste Kombination Sitagliptin/Metformin	131.500	113.850

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. 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.

Die Angabe der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation basiert auf den für feste Kombinationen DPP-4 Inhibitor/Metformin getroffenen Beschlüssen nach § 35a SGB V (5-7).

Die Anzahl gesetzlich Versicherter wurde für das Jahr 2014 mit 70,3 Mio. Versicherten angegeben (8). Entsprechend des Zensus 2011 lag die Bevölkerungszahl im Dezember 2014 bei 81,2 Mio. Einwohnern (9). Hieraus ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von $70,3 \text{ Mio.} / 81,2 \text{ Mio.} = 86,6 \%$.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. 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 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Feste Kombination Sitagliptin/Metformin	Dreifachtherapie mit Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	beträchtlich	113.850

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Ein medizinischer Zusatznutzen liegt für die feste Kombination Sitagliptin/Metformin im Anwendungsgebiet für die gesamte Patientenpopulation vor. Es wird ein beträchtlicher Zusatznutzen beansprucht. Die begründenden Daten sind im Detail in Modul 4C dargestellt. Die Angaben zur Anzahl der Patienten in der GKV, für die ein therapeutischer bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entsprechen daher der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Tabelle 3-1).

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.

Grundlage für die im Abschnitt 3.2 erforderlichen Daten und Angaben sind Informationen auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de; Zugriff: 16.02.2016), des IQWiG (www.iqwig.de; Zugriff: 16.02.2016), der International Diabetes Federation (<http://www.idf.org/>; Zugriff: 29.02.2016), der DDG (<http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/>; Zugriff: 29.02.2016), der Nationalen Versorgungsleitlinien (NVL, <http://www.leitlinien.de/nvl>; Zugriff: 29.02.2016), der FDA (Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>; Zugriff: 29.02.2016), sowie der WHO (<http://www.who.int/diabetes/en/>; Zugriff: 29.02.2016). Außerdem wurden fachspezifische Lehrbücher sowie relevante Publikationen aus Fachzeitschriften der Diabetologie und dem Deutschen Ärzteblatt als Grundlage hinzugezogen.

Zusätzlich wurde eine orientierende Suche nach nationalen und internationalen Leitlinien, die Informationen zum Diabetes mellitus liefern, in Leitliniendatenbanken und auf den Internetseiten von Leitlinienanbietern durchgeführt (Zugriff: 29.02.2016). Die relevanten Informationen stammen aus den deutschen Leitlinien der DDG, der AkdÄ sowie der NVL.

Die Angaben zur Prävalenz sowie zur Entwicklung der Prävalenz von Diabetes mellitus sind der 6. und 7. Ausgabe des Diabetes Atlas der IDF (International Diabetes Federation – Diabetes Atlas, 6te Ausgabe: IDF, 2013; International Diabetes Federation – Diabetes Atlas, 7te Ausgabe: IDF, 2015) sowie der interaktiven Karte „Across the globe“ der 7. Ausgabe des Diabetes Atlas der IDF (<http://www.idf.org/diabetesatlas>; Zugriff: 16.02.2016) entnommen.

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. BERLIN-CHEMIE AG. Fachinformation Velmetia[®] (Sitagliptin/Metformin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 24.05.2016. URL: www.fachinfo.de.
2. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Janumet[®] (Sitagliptin/Metformin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 24.05.2016. URL: www.fachinfo.de.
3. Bundesärztekammer (BÄK). Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Kurzfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Zugriff am: 15.02.2016. URL: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de. DOI: 10.6101/AZQ/000215. 2014.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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/Metformin. 2013. Zugriff am: 04.11.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2520/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_TrG.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 -Saxagliptin/Metformin. 2013. Zugriff am: 23.02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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/Metformin. 2013. Zugriff am: 04.11.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1823/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_BAnz.pdf.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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/Metformin. 2013. Zugriff am: 23.02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1826/2013-10-01_AM-RL-XII_Vildagliptin-Metformin_BAnz.pdf.
8. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2014. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13. Stand: 19.03.2015. Zugriff am: 20.11.2015. URL: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2014.pdf.
9. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Zugriff am: 20.11.2015. URL:

https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=25A34060B97A47BAFCE9CE6A56CB0248.cae1.

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, sodass daraus in Tabelle 3-11 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-11 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). 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 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ^b
Sitagliptin/Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<p>Die Dosierung von Janumet[®] sollte Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht, enthalten.</p> <p>Die insulinsparende Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) als Zugabe zu Insulin Glargin mit oder ohne Metformin (mindestens 1.500 mg) während einer Intensivierung der Insulinbehandlung wurde in einer 24-wöchigen randomisierten Studie mit 660 Patienten untersucht (PN260). Im Laufe der 24 Wochen wurde die tägliche Insulindosis bei Patienten unter Sitagliptin um 19 I.E./Tag und bei Patienten unter Placebo um 24 I.E./Tag erhöht.</p> <p>Sitagliptin+Metformin 2 x täglich; 50mg/850 mg 50mg/1.000 mg</p>	Kontinuierlich	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ^b
Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Dosierung sollte einschleichend begonnen werden. Im allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg bzw. 850 mg Metforminhydrochlorid 1- oder 2-mal täglich Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid täglich. Metformin 1 – 3 x täglich; 1.000 – 3.000 mg	Kontinuierlich.	365
Humaninsulin (basal)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I.E. pro kg KG pro Tag. Insulin (basal) 1 – 2 x täglich; 0,5 – 1,0 I.E kg/KG	Kontinuierlich.	365
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; Kombinationsinsulin (basal/rapid))	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg KG pro Tag. Insulin (Kombinationsinsulin): 1 - 2 x täglich; 0,5 – 1,0 I.E kg/KG	Kontinuierlich.	365
<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>				
^a Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1).				
^b Fachinformation Januvia [®] , Xelevia [®] (2, 3), Metformin (4), Insuman Basal (5) und Insuman Rapid (6). Abschnitt 4.2, Dosierung sowie 5.1., pharmakodynamische Eigenschaften.				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) ^b
g: Gramm. I.E.: Internationale Einheit. kg: Kilogramm. KG: Körpergewicht. mg: Milligramm				

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

Das Anwendungsgebiet, auf das sich die Darstellung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung bezieht, ist die Dreifachkombination aus Sitagliptin/Metformin mit Insulin bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Die in Modul 3C zu berücksichtigende Therapie ist eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin/Metformin plus Insulin. Die definierte zVT ist Humaninsulin + Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin).

In den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA über die Nutzenbewertung von Sitagliptin/Metformin stellt der G-BA fest, dass im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin oder einer Metformin-Unverträglichkeit Humaninsulin die alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie sei (7). In diesem Fall werden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen zu Grunde gelegt, so dass insgesamt drei Wirkstoffe (Metformin, Humaninsulin basal sowie eine konventionelle Insulintherapie mit Mischinsulin) und ein festes Kombinationspräparat in Modul 3C zu betrachten sind und in Tabelle 3-3 hinsichtlich der geeigneten Patientengruppe, der Dosierung und möglichen Einschränkungen und Gegenanzeigen charakterisiert sind. Für alle hier betrachteten Wirkstoffe und daraus resultierende Wirkstoffkombinationen gilt einheitlich und in Übereinstimmung mit der jeweiligen Fachinformation, dass die antihyperglykämische Therapie täglich, an 365 Tagen im Jahr verabreicht werden sollte.

Gemäß Fachinformation für Janumet[®] und Velmetia[®] kann die feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin bis zu einer maximalen Tagesdosis für Sitagliptin von 100 mg verabreicht werden. Daraus folgt für beide Präparate eine Metformin-Tagesdosis von 1.700 mg (2 x 850 mg) bzw. 2.000 mg (2 x 1.000 mg). In Modul 3C wurde in Übereinstimmung mit der Fachinformation bei der Bestimmung der Kosten für die zVT, ein Metformin-Dosierungsschema von 1 bis 3 x 1.000 mg berücksichtigt. Dosierung und Kosten für Glibenclamid und Glimepirid wurden ebenfalls entsprechend den Vorgaben aus der Fachinformation berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Sitagliptin/Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	<p>Die Dosierung von Janumet[®] sollte Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht, enthalten.</p> <p>Falls Janumet[®] in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegeben wird, kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs erforderlich sein, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken.</p> <p>Die insulinsparende Wirksamkeit und Sicherheit von Sitagliptin (100 mg einmal täglich) als Zugabe zu Insulin Glargin mit oder ohne Metformin (mindestens 1.500 mg) während einer Intensivierung der Insulinbehandlung wurde in einer 24-wöchigen randomisierten Studie mit 660 Patienten untersucht (PN260). Im Laufe der 24 Wochen wurde die tägliche Insulindosis bei Patienten unter Sitagliptin um 19 I.E./Tag und bei Patienten unter Placebo um 24 I.E./Tag erhöht.</p> <p>Sitagliptin + Metformin 2 x täglich; 50mg/850 mg 50mg/1.000 mg</p>	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungsmodus ^b	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b
Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Dosierung sollte einschleichend begonnen werden. Im Allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500 mg bzw. 850 mg Metforminhydrochlorid 1- oder 2-mal täglich. Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3 g Metforminhydrochlorid täglich. Metformin 1 – 3 x täglich; 1.000 – 3.000 mg	365
Humaninsulin (basal)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I.E. pro kg KG pro Tag. Insulin (basal) 1 – 2 x täglich; 0,5 – 1,0 I.E kg/KG	365
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; Kombinationsinsulin (basal/rapid))	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg KG pro Tag. Insulin (Kombinationsinsulin): 1 - 2 x täglich; 0,5 – 1,0 I.E kg/KG	365
<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>			
^a Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1). ^b Fachinformation Janumet [®] , Velmetia [®] (2, 3), Metformin (4), Insuman Basal (5) und Insuman Rapid (6). Abschnitt 4.2, Dosierung sowie 5.1., pharmakodynamische Eigenschaften. g: Gramm. I.E.: Internationale Einheit. kg: Kilogramm. KG: Körpergewicht. mg: Milligramm			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende 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 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^b	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^c
Sitagliptin/ Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	1 DDD	365 DDD (Standarddosis 2 Applikationsformen)
Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	0,5-1,5 DDD	365 DDD (2 g)
Humaninsulin (basal)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und	365	0,95-1,9 DDD ^d	365 DDD (40 E.P.)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^b	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) ^c
	Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.			
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; Kombinationsinsulin (basal/rapid))	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	0,95-1,9 DDD ^d	365 DDD (40 E.P.)

^a Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1).
^b Fachinformation Janumet[®], Velmetia[®] (2, 3), Metformin(4), Insuman Basal (5) und Insuman Rapid (6). Abschnitt 4.2, Dosierung.
^c Fricke U, Günther J, Zawinell A, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC Index mit DDD Angaben. WIDO GKV Arzneimittelindex (8)
^d Durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 76,3 KG (9).
 DDD: daily defined dose. E.P: Einheiten, parenteral.g; Gramm

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die in Tabelle 3-5 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten in einheitlicher Weise für alle zu berücksichtigenden Wirkstoffe (Festkombination Sitagliptin/Metformin, Metformin, Humaninsulin basal sowie eine konventionelle Insulintherapie mit Mischinsulin) und somit auch für die beiden in Modul 3C zu diskutierenden Kombinationstherapien aus Sitagliptin/Metformin mit Insulin sowie Humaninsulin in Kombination mit Metformin (ggf. nur Therapie mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht in Frage kommt). Die Angaben zu den Tagesdosen (DDD) für die Festkombination Sitagliptin/Metformin, Metformin, Humaninsulin basal und für eine konventionelle Insulintherapie wurden dem WIDO GKV Arzneimittelindex, der amtlichen deutschen Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation entnommen (8). Diese betragen für Metformin (ATC-Code:

A10BA02) 2 g, für Humaninsulin (ATC-Code: A10AE01) und eine konventionelle Insulintherapie (ATC-Code: A10AE30) jeweils 40 parenterale Einheiten. Für die feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin/Metformin (ATC-Code: A10BD07) wird auf die Standarddosis verwiesen, diese beträgt für Sitagliptin 100 mg. Der Verbrauch pro Gabe in DDDs errechnet sich nach der in der Fachinformation vorgesehenen Dosierung bzw. Dosierungsintervall.

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

Aus den Angaben in den Fachinformationen zu Sitagliptin/Metformin, Metformin und den beiden Insulinen ergeben sich unterschiedliche Dosisempfehlungen. Für Metformin soll die Dosis bei unzureichender Stoffwechsellage bis zur täglichen Maximaldosis gesteigert werden, bei den Insulinen liegt der durchschnittliche Insulinbedarf gemäß Fachinformation oft bei 0,5 bis 1,0 I.E. pro kg KG. Weiterhin wurde bei der Berechnung der Therapiekosten eine Spanne angegeben, falls die Fachinformation die Möglichkeit einer Aufdosierung erlaubt. Die folgenden Berechnungen der Therapiekosten erfolgen somit analog zur Vorgehensweise des G-BA Beschlusses zu Sitagliptin/ Metformin (10).

Für die Festkombination Sitagliptin Metformin ist unter Abschnitt 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften beschrieben, dass die Gabe von Sitagliptin als Zugabe zu Insulin Glargin mit oder ohne Metformin während einer Intensivierung der Insulinbehandlung zu einem insulinsparenden Effekt von 5 I.E./Tag im Vergleich zu einer alleinigen Intensivierung mit Insulin Glargin führt (3). Bezogen auf die erreichte Insulindosis unter alleiniger Intensivierung mit Insulin Glargin (60 I.E./Tag) entspricht dies einem insulinsparenden Effekt in Höhe von 8 %. Dieser ging in unsere Kostendarstellung ein, was in der folgenden Tabelle 3-6 noch einmal veranschaulicht wird.

Adjustiert für HbA1c sind der insulinsparende Effekt und die damit verbundenen Kosteneinsparungen erheblich größer, da das HbA1c mit Sitagliptin im Mittel um 0,4 % stärker abgesenkt wurde als im Vergleichsarm (11). Die Höhe der Insulineinsparung ist von Insulin Glargin auf Humaninsulin übertragbar, da in bisherigen Nutzenbewertungen für über kürzere Behandlungszeiträume darstellbare Endpunkte von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen wurde (12). Ein solcher Endpunkt (Insulinmenge) und Behandlungszeitraum (24 Wochen) liegt hier vor.

Tabelle 3-6: Insulinsparender Effekt von Sitagliptin/Metformin gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) ^b	Dosisempfehlung gemäß Fachinformation ^b
Sitagliptin/Metformin mit Insulin			
Sitagliptin/ Metformin plus Humaninsulin (basal)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	Sitagliptin + Metformin 2 x täglich; 50mg/850 mg 50mg/1.000 mg; Humaninsulin (basal): 1 - 2 x täglich; 0,46 – 0,92 I.E./kg KG
Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)			
Humaninsulin (basal) + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	Humaninsulin (basal): 1 - 2 x täglich; 0,5 - 1 I.E./kg KG; Metformin: 1-3 x täglich 1.000 mg; 1.000 – 3.000 mg
Konventionelle Insulintherapie (CT) Kombinationsinsulin (basal/rapid) ^c	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365	Komb.-Insulin: 1 - 2 x täglich; 0,5 - 1 I.E./kg KG
^a Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1). ^b Fachinformation Janumet [®] , Velmetia [®] (2, 3), Metformin (4), Insuman Basal (5) und Insuman Rapid (6). Abschnitt 4.2, Dosierung sowie 5.1., pharmakodynamische Eigenschaften. ^c Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin oder einer Metformin-Unverträglichkeit ist Humaninsulin allein die zweckmäßige Vergleichstherapie. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen zugrunde gelegt. CT: Konventionelle Insulintherapie. I.E.: Internationale Einheit. kg: Kilogramm. KG: Körpergewicht. mg: Milligramm			

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

Geben Sie in Tabelle 3-7 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 SGB V 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 3-7: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Sitagliptin/ Metformin	<u>Sitagliptin + Metformin (50 mg/850 mg)</u> 56 Tabletten: Taxe-VK = 51,69 €	49,92 € ¹ (1,77 € ²)
	196 Tabletten: Taxe-VK= 153,47 €	151,70 € ¹ (1,77 € ²)
Sitagliptin/ Metformin	<u>Sitagliptin + Metformin (50 mg/1.000 mg)</u> 56 Tabletten: Taxe-VK = 51,69 €	49,92 € ¹ (1,77 € ²)
	196 Tabletten: Taxe-VK= 153,47 €	151,70 € ¹ (1,77 € ²)
Metformin	<u>Metformin 1.000 mg</u> 30 Tabletten; FB = 11,85 €	10,08 € ¹ (1,77 € ²)
	120 Tabletten: FB = 15,71 €	13,94 € ¹ (1,77 € ²)
	180 Tablette; FB = 18,78 €	17,01 € ¹ (1,77 € ²)
Humaninsulin (basal)	<u>Insulin (basal) 100 I.E./ml</u> 5 x 3ml: FB = 51,50 €	49,73 € ¹ (1,77 € ²)
	10 x 3ml: FB = 89,64 €	87,87 € ¹ (1,77 € ²)
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin;	<u>Insulin (basal/rapid) 100 I.E./ml</u> 5 x 3ml: FB = 52,11 €	50,34 € ¹ (1,77 € ²)

Kombinationsinsulin (basal/rapid)	10 x 3ml: FB =	89,64 €	87,87 € ¹ (1,77 € ²)
Lauer-Taxe (Stand 01.04.2016); eigene Berechnungen; § 130 und § 130a SGB V. ¹ Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte. ² Rabatt nach § 130 SGB V. FB: Festbetrag. GKV: gesetzliche Krankenversicherung. I.E.: Internationale Einheit. mg: Milligramm. ml: Milliliter. Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis.			

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

Der Apothekenverkaufspreis (Taxe-VK) war für Janumet[®] und Velmetia[®] zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung identisch (Lauer Taxe, Stand 01.04.2016). Für die Berechnung der Kosten für Metformin und den beiden Insulinen wurde der gültige Festbetrag angesetzt. In Übereinstimmung mit dem G-BA Beschluss zu Sitagliptin/Metformin wurde für die Insuline ein durchschnittlicher Bedarf von 0,5 bis 1 I.E. kg/KG pro Tag herangezogen (10); für Metformin wurde eine Wirkstärke von 1.000 mg zu Grunde gelegt. Das Bezugsgewicht von 76,3 kg entstammt dem Mikrozensus von 2013 (9). Nach § 130 Abs. 1 SGB V findet auf alle verschreibungspflichtigen Arzneimittel ein Abschlag von € 1,77 je Packung Anwendung.

Für die nachfolgende Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für Sitagliptin/Metformin mit Humaninsulin und die jeweiligen zVT wurde für alle betrachteten Patientengruppen jeweils das kostengünstigste Verabreichungsschema mit den wirtschaftlichsten Packungsgrößen berücksichtigt, das sich aus dem erlaubten Behandlungsmodus und der Dosierempfehlung in der Fachinformation ergibt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3.2). 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.

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

Tabelle 3-8: 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 ^a	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ^b	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
Sitagliptin/Metformin mit Insulin					
Sitagliptin/Metformin plus Humaninsulin (basal)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Entsprechend Ihrer Lebensweise und den Ergebnissen der Blutzuckerbestimmungen wird Ihr Arzt Ihnen sagen, wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren und ob Sie Urintests durchführen müssen.)	Blutzuckerteststreifen	1-3/ Tag ^c	365-1.095 ^c
			Lanzetten	1-3/ Tag ^c	365-1.095 ^c
			Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung über 5 Jahre)	0,2
		Insulinapplikation	Insulinpen	1 (Abschreibung über 2 Jahre)	0,5
		Einmalnadeln	1-2/ Tag ^c	365-730 ^c	
Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)					
Humaninsulin (basal) + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie	Blutzuckermessung (Entsprechend Ihrer Lebensweise und den Ergebnissen der Blutzuckerbe-	Blutzuckerteststreifen	1-3/ Tag ^c	365-1.095 ^c
			Lanzetten	1-3/ Tag ^c	365-1.095 ^c

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

	Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	stimmungen wird Ihr Arzt Ihnen sagen, wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren und ob Sie Urintests durchführen müssen)	Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung über 5 Jahre)	0,2
		Insulinapplikation	Insulinpen	1 (Abschreibung über 2 Jahre)	0,5
Konventionelle Insulintherapie (CT) Kombinationsinsulin (basal/rapid) ^d	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Entsprechend Ihrer Lebensweise und den Ergebnissen der Blutzuckerbestimmungen wird Ihr Arzt Ihnen sagen, wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel kontrollieren und ob Sie Urintests durchführen müssen)	Einmalnadeln	1-2/ Tag ^c	365-730 ^c
			Blutzuckerteststreifen	1-3/ Tag ^c	365-1.095 ^c
			Lanzetten	1-3/ Tag ^c	365-1.095 ^c
		Insulinapplikation	Insulinpen	1 (Abschreibung über 2 Jahre)	0,5
		Einmalnadeln	1-2/ Tag ^c	365-730 ^c	

^a Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1).

^b Fachinformation Janumet[®], Velmetia[®] (2, 3); Metformin (4), Insuman Basal (5) und Insuman Rapid (6). Abschnitt 4.2., Dosierung. Gebrauchsinformation Insuman Basal (13) und Insuman Rapid (14).

^c G-BA Beschluss Sitagliptin/ Metformin Therapiekosten (15).

^d Im Falle einer unzureichenden Wirksamkeit von Metformin oder einer Metformin-Unverträglichkeit ist Humaninsulin allein die zVT. Hier wurden die Kosten einer konventionellen Insulintherapie mit Mischinsulinen zugrunde gelegt. MSD eigene Recherchen und Berechnungen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Auf der Basis der Fachinformationen für eine feste Kombinationstherapie Sitagliptin/Metformin, Metformin sowie den Insulinen sind verschiedene zusätzliche Leistungen begleitend zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus durchzuführen (2-6, 13, 14) (Tabelle 3-8). Während die Fachinformation für Sitagliptin/Metformin lediglich regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion vorsieht, sind für alle Insulinpräparate und Metformin eine Reihe weiterer zusätzlicher Kontrollen erforderlich. Hierzu gehören für Mono- und Kombinationstherapien die Humaninsulin enthalten, die Notwendigkeit für begleitende Kontrollen des Blutzuckers und des Harnzuckers. Für Metformin und Humaninsulin ist ebenfalls eine regelmäßige Kontrolle des HbA1c vorgesehen. Die Fachinformation für Insulin betont zudem die Notwendigkeit einer engmaschigen Kontrolle des Patienten in definierten Behandlungssituationen. Für Metformin ist die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen der Nierenfunktion angezeigt.

Die Fachinformationen zu Sitagliptin/Metformin, Metformin, sowie den Insulinen enthalten keine präzisen Angaben zu einer erforderlichen oder empfohlenen Anzahl der Kontrollen pro Jahr. Es wird daher angenommen, dass jede der erforderlichen und empfohlenen Kontrollen 1 x pro Quartal erfolgt, mit Ausnahme der Messung des Blutzuckers. Die Notwendigkeit einer regelmäßigen HbA1c Kontrolle für Sitagliptin/Metformin ergibt sich nicht aus der Fachinformation. Jedoch erscheint die Annahme plausibel, dass diese Untersuchung im Rahmen einer kontinuierlichen Überwachung der Diabetes-Erkrankung quartalsweise erfolgt und unabhängig von der gewählten Behandlung ist. Eine einheitliche Versandpauschale ist zu berücksichtigen in Zusammenhang mit jedem Arztbesuch bei dem eine oder mehrere Laboruntersuchungen durchgeführt wurden.

In den Tragenden Gründen des G-BA Beschlusses zu Sitagliptin/ Metformin wird ausgeführt, dass „...für die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt wurden, sofern bei der 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 bestehen. Regelmäßige Laborleistungen, wie z.B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer diabetologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt...“ (7). Dieser Argumentation wird gefolgt.

Die Applikationsfrequenz von Insulin sowie der Verbrauch an Blutzuckerteststreifen orientiert sich an dem G-BA Beschluss zu den Therapiekosten von Sitagliptin/Metformin; dementsprechend wird für eine Insulintherapie eine 1 bis 3 tägliche Blutzuckermessung zu Grunde gelegt und von einer 1 bis 2 x täglichen Insulingabe ausgegangen (15).

Dieser Verbrauch wird für die Kostenbetrachtung von Blutzuckerteststreifen, Lanzetten sowie Einmalnadeln herangezogen.

Darüber hinaus müssen auch Hilfsmittel wie Blutzuckermessgerät und Insulinpen in die Kostenberechnung einfließen, da diese für eine Blutzuckerselbstmessung beziehungsweise Insulinapplikation zwingend erforderlich sind. Beide Hilfsmittel sind im Hilfsmittelverzeichnis enthalten und gehören zur Leistungspflicht der GKV und ihr Einsatz ergibt sich zwingend aus den Fach- und Gebrauchsinformationen. Ausgehend von einer durchschnittlichen Lebensdauer von 5 Jahren für Blutzuckermessgeräte sowie 2 Jahren für Insulinpens wurden die Anschaffungskosten gleichmäßig über den entsprechenden Zeitraum abgeschrieben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-8 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 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Blutzuckerteststreifen	0,24 € ^a
Lanzetten	0,02 € ^b
Blutzuckermessgerät	9,90 € ^c
Insulinpen	47,09 € ^d
Einmalnadeln	0,23 € ^e
Lauer Taxe (Stand 01.04.2016), jeweils Darstellung der preisgünstigsten Packung/ des preisgünstigsten Gerätes. ^a Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St. (2 x 25 St.) ^b Anzahl Lanzetten/Packung = 200 Stück ^c Abschreibung über 5 Jahre ^d Abschreibung über 2 Jahre ^e Anzahl Einmalnadeln/Packung = 100 Stück GKV: gesetzliche Krankenversicherung.	

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

Tabelle 3-9 listet die Kosten pro Einheit für jede der berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auf. Die Kosten für Blutzuckermessgerät, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten wurden einer Abfrage der Lauer Taxe entnommen; dabei wurde in Anlehnung an die G-BA Beschlüsse zu Antidiabetika jeweils die preisgünstigste Packung bzw. das preisgünstigste Gerät herangezogen.

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-8 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-9 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^b	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Tausend Euro
Sitagliptin/Metformin mit Insulin				
Sitagliptin/Metformin plus Humaninsulin (basal)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät), Insulinapplikation (Insulinpen, Einmalnadeln)	203,28 € - 475,57 €	23.143,43 € - 54.143,64 €
Humaninsulin plus Metformin (ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)				
Humaninsulin (basal) + Metformin	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät), Insulinapplikation (Insulinpen, Einmalnadeln)	203,28 € - 475,57 €	23.143,43 € - 54.143,64 €
Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin; Kombinationsinsulin (basal/rapid))	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Blutzuckermessung (Blutzuckerteststreifen, Lanzetten, Blutzuckermessgerät), Insulinapplikation (Insulinpen, Einmalnadeln)	203,28 € - 475,57 €	23.143,43 € - 54.143,64 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ^a	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ^b	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Tausend Euro
<p>^a Grundlage Niederschrift des Beratungsgesprächs mit dem G-BA vom 20. August 2012 (1). ^b Fachinformation Janumet[®], Velmetia[®] (2, 3), Metformin (4), Insuman Basal (5) und Insuman Rapid (6). Abschnitt 4.2, Dosierung. Zielpopulation: 113.850 GKV: gesetzliche Krankenversicherung. MSD eigene Recherchen und Berechnungen.</p>				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-11 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

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

Tabelle 3-11: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro ^a
Sitagliptin/Metformin mit Insulin			
Sitagliptin 100 mg/ Metformin 2.000 mg +Humaninsulin (basal) 0,46 - 0,92 I.E./kg KG ²	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Sitagliptin +Metformin: 565,01 € Insulin (basal): 375,23 € - 750,45 € Zusatzkosten: 203,28 € - 475,57 € Summe: 1143,51 € - 1791,03 €	Sitagliptin +Metformin: 64.325,83 € Insulin (basal): 42.719,65 € - 85.439,29€ Zusatzkosten: 23.143,43 € - 54.143,64€ Summe: 130.188,90 € - 203.908,77 €
Humaninsulin (basal) 0,5 - 1 I.E./kg KG+Metformin 1.000-3.000 mg	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Insulin (basal): 407,86 € - 815,71 € Metformin : 34,49 € - 103,48 € Zusatzkosten: 203,28 € - 475,57 € Summe: 645,63 € - 1394,76 €	Insulin (basal): 46.434,40 € - 92.868,79 € Metformin : 3.926,97 € - 11.780,91 € Zusatzkosten: 23.143,43 € - 54.143,64 € Summe: 73.504,80 € - 158.793,35 €
Konventionelle Insulintherapie 0,5 - 1 I.E./kg KG (Mischinsulin; Kombinationsinsulin (basal/rapid))	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Komb.-Insulin: 407,86 € - 815,71 € Zusatzkosten: 203,28 € - 475,57 € Summe: 611,14 € - 1291,28 €	Komb.-Insulin: 46.434,40 € - 92.868,79 € Zusatzkosten: 23.143,43 € - 54.143,64 € Summe: 69.577,83 € - 147.012,44 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Tausend Euro^a
<p>¹ Grundlage Niederschrift des Beratungsgespräch mit dem GBA vom 20. August 2012 (1)</p> <p>² Insulinsparender Effekt gemäß Fachinformation Janumet[®], Velmetia[®] (2, 3); 5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften und Tabelle 3-6. Zielpopulation: 113.850</p> <p>MSD eigene Berechnungen.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung. I.E.: Internationale Einheit. kg: Kilogramm. KG: Körpergewicht. mg: Milligramm</p>			
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p>			

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.

Wir beziehen unsere Versorgungsanteile auf die Zielpopulation aller GKV-Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis (mit oder ohne Metformin) sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (n = 450.000 bis 650.000).

Von diesen wurden im Jahre 2015 geschätzt 127.000 Patienten in der GKV mit einer Sitagliptin/Metformin-Festkombinationstherapie (Janumet[®] oder Velmetia[®]) in Verbindung mit Insulin behandelt (20 % - 28 %).

Bezogen auf die Zielpopulation von GKV-Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin sowie Diät und Bewegung den Blutzucker nicht ausreichend senken (n = 113.850) liefert unsere Analyse einen Hinweis, dass innerhalb der Zielpopulation von Patienten mit einer stabilen Insulindosis (mit oder ohne Metformin) der Anteil der Patienten mit einer stabilen Insulindosis und Metformin möglicherweise unterschätzt ist.

Grundlage dieser Berechnungen waren der IMS Disease Analyzer[®] und das IMS National Prescription Audit[®] (16, 17).

Aus dem IMS Disease Analyzer[®] heraus, einer etwa 1 % Stichprobe der Versorgung in Deutschland, wurde zunächst der Anteil der Patienten mit einer Sitagliptin/Metformin-Festkombinationstherapie (Janumet[®] oder Velmetia[®]) in Verbindung mit einer Insulintherapie an allen Patienten mit einer Sitagliptin/Metformin-Festkombinationstherapie (Janumet[®] oder Velmetia[®]) geschätzt.

Aus dem IMS National Prescription Audit[®] heraus, einer Erfassung nahezu aller Verordnungen zu Lasten der GKV, wurde sodann die Summe aller Therapietage mit einer Sitagliptin/Metformin-Festkombinationstherapie (Janumet[®] oder Velmetia[®]) bestimmt und dividiert durch die mittleren Therapietage pro Patient und Jahr (18).

Die so erhaltene Summe aller Patienten mit einer Sitagliptin/Metformin-Festkombinationstherapie (Janumet[®] oder Velmetia[®]) aus dem IMS National Prescription Audit[®] heraus, wurde abschließend mit dem Anteil der Patienten mit einer Sitagliptin/Metformin-Festkombinationstherapie (Janumet[®] oder Velmetia[®]) in Verbindung

mit einer Insulintherapie an allen Patienten mit einer Sitagliptin/Metformin-Festkombinationstherapie (Janumet[®] oder Velmetia[®]) aus dem IMS Disease Analyzer[®] heraus multipliziert.

Belastbare Prognosen für künftige Versorgungsanteile sind aufgrund zahlreicher Markteintritte und -austritte sowie anderer Unwägbarkeiten nicht möglich.

Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus präferieren vor allem eine Körpergewichtssenkung, eine effektive Blutzuckerkontrolle sowie die Vermeidung von unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere hypoglykämischer Episoden (19-22).

Sitagliptin+Metformin stellt aufgrund seiner guten Verträglichkeit, der neutralen Effekte auf das Körpergewicht, der effektiven Blutzuckerkontrolle sowie des niedrigen Hypoglykämierisikos eine Therapieoption dar, die auf die vorrangigen Bedürfnisse der Patienten ausgerichtet ist.

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 in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten kommen dem Versorgungsgeschehen nahe.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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.

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

Angaben zum Behandlungsmodus (Patientengruppe, Dosierung, Behandlungsdauer und Verordnungseinschränkungen und Gegenanzeigen) für die zu berücksichtigenden Medikamente Sitagliptin+Metformin, Metformin, Humaninsulin sowie eine konventionelle Insulintherapie mit Mischinsulin wurden den jeweiligen Fachinformationen in ihrer aktuellen Form entnommen. Für die Bestimmung der DDD wurde die amtliche deutsche Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation berücksichtigt. Weiterhin wurden alle zusätzlich notwendigen GKV Leistungen unter Berücksichtigung der jeweils gültigen Fachinformation bestimmt.

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden der Lauer Taxe (Stand 01.04.2016) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.

Für die Bestimmung der Anzahl der erforderlichen Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln für die Blutzuckermessung bzw. Insulinapplikation wurden der G-BA Beschluss zu den Therapiekosten von Sitagliptin herangezogen.

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

Schätzungen zum Versorgungsanteil von Sitagliptin als feste Kombination mit Metformin plus Insulin basierten auf IMS Daten des National Prescription Audit[®] und des Disease Analyzers[®]. Alle weiteren Angaben wurden der publizierten Literatur entnommen.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2012-B-028, 2012-B-029. Datum des Gesprächs: 20.08.2012.
2. BERLIN-CHEMIE AG. Fachinformation Velmetia[®] (Sitagliptin/Metformin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 24.05.2016. URL: www.fachinfo.de.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Janumet[®] (Sitagliptin/Metformin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 24.05.2016. URL: www.fachinfo.de.

4. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Metformin AbZ 1000 mg Filmtabletten (Metformin). Stand: Juli 2014. Zugriff am: 25.05.2016. URL: www.fachinfo.de.
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Insuman[®] Basal (Insulin human). Stand: Dezember 2013. Zugriff am: 25.05.2016. URL: www.fachinfo.de.
6. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Insuman[®] Rapid (Insulin human). Stand: Dezember 2013. Zugriff am: 25.05.2016. URL: www.fachinfo.de.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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/Metformin. 2013. Zugriff am: 04.11.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2520/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_TrG.pdf.
8. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. 2016.
9. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit. Zugriff am: 20.11.2015. URL: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html;jsessionid=25A34060B97A47BAFCE9CE6A56CB0248.cae1.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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/Metformin. 2013. Zugriff am: 04.11.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1823/2013-10-01_AM-RL-XII_Sitagliptin-Metformin_BAnz.pdf.
11. Mathieu C, Shankar RR, Lorber D, Umpierrez G, Wu F, Xu L, et al. A Randomized Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Co-Administration of Sitagliptin with Intensively Titrated Insulin Glargine. Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders. 2015;6(2):127-42.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 - Dulaglutid. 2015. Zugriff am: 19.11.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3273/2015-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_2015-02-01-D-154_TrG.pdf.
13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Gebrauchsinformation: Insuman Comb 25 SoloStar 100 I.E./ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. Insulin human. Stand: Juli 2012. Zugriff am: 27.05.2016. URL: <http://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/i/insumanR-comb-25-solostar-100-ieml-injektionssuspension-in-einem-fertigpen/>.
14. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Gebrauchsinformation: Insuman Rapid SoloStar 100 I.E./ml Injektionslösung in einem Fertigpen. Insulin human. Stand: Juli 2012. Zugriff am: 27.05.2016. URL: <http://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/i/insumanR-rapid-solostar-100-ieml-injektionsloesung-in-einem-fertigpen/>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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/Metformin: Änderung Therapiekosten. 2014. Zugriff

- am: 24.05.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1907/2014-01-23_AM-RL-XII_Sitagliptin_M_2013-04-01-D-055_TK_BAnz.pdf
16. IMS Health GmbH & Co. OHG. IMS® Disease Analyzer. Therapie der Type-2-Diabetes Patienten. [MSD data on file]. 2015.
 17. IMS Health GmbH & Co. OHG. IMS National Prescription Audit™. Versorgungsanteile Typ-2-Diabetes. [MSD data on file]. 2015.
 18. Decision Resources Group (DRG). Disease Landscape & Forecast: Type 2 Diabetes. Analyzing and Forecasting the Commercial Outlook for Drugs on the Market and in Research and Development. 2016.
 19. Bøgelund M, Vilsbøll T, Faber J, Henriksen JE, Prior R, Lammert G, et al. Patient preferences for diabetes management among people with type 2 diabetes in Denmark – a discrete choice experiment. URL: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2011.625404#.VynrVv5Pr-g>. Current Medical Research and Opinion, 2011;27(11):2175-83.
 20. Gelhorn HL, Stringer SM, Brooks A, Thompson C, Monz BU, Boye KS, et al. Preferences for medication attributes among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2013.;15:802-9.
 21. Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2007;16(7):1251-65.
 22. Mohamed AF, Zhang J, Johnson FR, Duprat Lomon I, Malvolti E, Townsend R, et al. Avoidance of weight gain is important for oral type 2 diabetes treatments in Sweden and Germany: Patient preferences. Diabetes & metabolism. 2013;39:397-403.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels, die sich aus der Fachinformation ergeben

Janumet[®] ist für erwachsene Patienten bei Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle in Mono- oder Kombinationstherapie zugelassen. Die Anwendungsgebiete definieren sich dabei gemäß Fachinformation wie folgt:

Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels (Abschnitt 4.1 der Fachinformation)

Für erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

„Janumet[®] ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Sitagliptin und Metformin behandelt werden.

Janumet[®] ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (z. B. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Janumet[®] ist als Dreifachtherapie in Kombination mit einem Peroxisomal Proliferator activated Receptor gamma(PPAR γ)-Agonisten (d. h. einem Thiazolidindion) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei Patienten indiziert, bei denen die jeweils höchste vertragene Dosis von Metformin und einem PPAR γ -Agonisten nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Janumet[®] ist auch zusätzlich zu Insulin (d. h. als Dreifachtherapie) indiziert als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.“

Bei einer qualitätsgesicherten Anwendung von Janumet[®] gilt es unter Berücksichtigung der entsprechenden Dosierung der jeweiligen Patientenpopulationen insbesondere die Gegenanzeigen sowie die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten, siehe unten, Abschnitte 4.3 sowie 4.4 der Fachinformation.

Janumet[®] sollte während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden und ist während der Stillzeit kontraindiziert; Daten zur einem Einfluss auf die menschliche Fertilität liegen nicht vor (siehe unten, Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Der Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wird als vernachlässigbar beschrieben (siehe unten, Abschnitt 4.7 der Fachinformation).

Hinsichtlich Wechselwirkungen liegen Studien nur für die Einzelsubstanzen vor: während für Sitagliptin bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln Wechselwirkungen als gering beschrieben werden, werden aufgrund des Metforminanteils Wechselwirkungen mit Arzneimitteln mit kationischen Wirkstoffen, Kontrastmitteln, Glukokortikoiden, best. Blutdrucksenkern sowie Alkohol beschrieben (siehe unten, Abschnitt 4.5 der Fachinformation und „Notwendigkeit kurz- oder langfristiger Überwachungsmaßnahmen; sowie „Interaktion mit Lebensmitteln“).

Besondere Maßnahmen zum Nebenwirkungsmanagement sind in der Fachinformation nicht vorgegeben, außer zu den im Kapitel „Warnhinweise“ beschriebenen Nebenwirkungen. Ärzte, medizinisches Fachpersonal sowie Patienten sind aufgefordert, den Verdacht auf Nebenwirkungen der nationalen Überwachungsbehörde zu melden. Berichtete Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufgeführt.

Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen, supportiven Maßnahmen ergriffen werden (Abschnitt 4.9 der Fachinformation); bei Auftreten einer Laktatazidose muss stationär behandelt werden.

Dosierung und Art der Anwendung (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alle Patienten sollten ihre empfohlene Diät mit einer angemessenen Verteilung der Kohlenhydratzufuhr während des Tages fortführen.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CrCl] \geq 60 ml/min) ist keine Dosisanpassung notwendig. Janumet[®] sollte nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $<$ 60 ml/min) eingesetzt werden.

Leberfunktionsstörung

Janumet[®] darf nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung eingesetzt werden.

Ältere Menschen

Da Metformin und Sitagliptin renal eliminiert werden, sollte Janumet[®] mit zunehmendem Alter der Patienten mit vermehrter Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist angezeigt, um eine mit Metformin assoziierte Laktatazidose zu verhindern, insbesondere bei älteren Menschen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Janumet[®] bei Kindern und Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3 der Fachinformation)

Janumet[®] ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile
- diabetischer Ketoazidose, diabetischem Präkoma
- mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $<$ 60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4)
- akuten Erkrankungen, welche die Nierenfunktion beeinflussen können, wie:
 - Dehydratation
 - schweren Infektionen
 - Schock

- intravaskuläre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln
- akuten oder chronischen Erkrankungen, die eine Gewebehypoxie verursachen können, wie:
 - Herz- oder Lungeninsuffizienz
 - kürzlich stattgefundenener Myokardinfarkt
 - Schock
- Leberfunktionsstörung
- akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus
- Stillzeit.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (Abschnitt 4.4 der Fachinformation)

Allgemeine Hinweise

Janumet[®] sollte nicht bei Typ-1-Diabetikern eingesetzt werden und darf nicht zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP-4 Inhibitoren wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Die Patienten sollten informiert werden, dass anhaltende starke Bauchschmerzen das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis sein können. Nach Absetzen von Sitagliptin wurde ein Abklingen der Pankreatitis beobachtet (mit oder ohne supportiver Behandlung), aber es wurde auch über sehr seltene schwerwiegende Fälle nekrotisierender oder hämorrhagischer Pankreatitis und/oder Todesfälle berichtet. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sind Janumet[®] sowie andere potenziell eine Pankreatitis verursachende Arzneimittel abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis ist die Therapie mit Janumet[®] nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist Vorsicht geboten.

Laktatazidose

Laktatazidose ist eine sehr seltene, jedoch schwerwiegende metabolische Komplikation (hohe Mortalität bei nicht sofortiger Behandlung), zu der es aufgrund einer Akkumulation von Metformin kommen kann. Die Berichte über Fälle von Laktatazidose bei Patienten unter Metformin stammen vorwiegend von Diabetikern mit signifikanter Niereninsuffizienz. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte verringert werden, indem zusätzlich weitere damit

assoziierte Risikofaktoren, wie z. B. schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Ketose, langes Fasten, übermäßiger Alkoholgenuss, Leberinsuffizienz und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen beachtet werden.

Diagnose

Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch eine azidotische Dyspnoe, Bauchschmerzen und Hypothermie gefolgt von Koma. Diagnostische Laborwerte sind erniedrigter pH-Wert des Blutes, Plasma-Laktat-Spiegel über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten. Besteht ein Verdacht auf eine metabolische Azidose, sollte die Therapie mit dem Arzneimittel abgebrochen und der Patient umgehend in ein Krankenhaus eingewiesen werden.

Nierenfunktion

Es ist bekannt, dass Metformin und Sitagliptin hauptsächlich über die Niere ausgeschieden werden. Die Metformin-assoziierte Laktatazidose hängt vom Grad der Nierenfunktionsstörung ab, weswegen die Serum-Kreatinin-Konzentration regelmäßig wie folgt bestimmt werden sollte:

- mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit Serum-Kreatinin-Spiegeln am oberen Normwert oder darüber und bei älteren Patienten.

Bei älteren Patienten liegt häufig eine asymptomatische verminderte Nierenfunktion vor. Daher ist in Situationen, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, mit besonderer Vorsicht vorzugehen, z. B. wenn eine antihypertone oder eine diuretische Therapie eingeleitet wird, oder wenn eine Behandlung mit einem entzündungshemmenden Arzneimittel (NSAR) begonnen wird.

Hypoglykämien

Bei Patienten, die Janumet[®] in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin erhalten, kann das Risiko einer Hypoglykämie bestehen. Daher kann eine Dosisreduktion des Sulfonylharnstoffs oder Insulins notwendig sein.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurde von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen bei Patienten, die mit Sitagliptin behandelt wurden, berichtet, einschließlich anaphylaktischer Schock, Angioödem und exfoliativer Hauterkrankungen wie Stevens-Johnson-Syndrom. Diese Reaktionen traten innerhalb der ersten drei Monate nach Therapiebeginn mit Sitagliptin auf; einigen Berichten zufolge bereits nach der ersten Dosis. Falls eine Überempfindlichkeitsreaktion vermutet wird, ist Janumet[®] abzusetzen, andere potentielle

Ursachen für diese Reaktion sind abzuklären und eine alternative Diabetes-Behandlung ist einzuleiten.

Chirurgische Eingriffe

Da Janumet[®] Metforminhydrochlorid enthält, sollte die Behandlung 48 Stunden vor einer geplanten Operation mit einer Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie unterbrochen werden. Die Therapie sollte im Allgemeinen erst 48 Stunden danach sowie nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu Niereninsuffizienz führen, die bei Patienten unter Metformin mit einer Laktatazidose in Verbindung gebracht wurde. Daher sollte die Behandlung vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen und erst 48 Stunden danach sowie nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden.

Veränderung im klinischen Zustand von Patienten, deren Typ-2-Diabetes mellitus bisher unter Kontrolle war:

Wenn ein Patient mit Typ-2-Diabetes mellitus, der unter Janumet[®] bereits gut eingestellt war, abnorme Laborwerte oder klinische Erkrankungen entwickelt (insbesondere unklare oder schlecht zu definierende Krankheiten), sollte er umgehend auf eine Ketoazidose oder Laktatazidose untersucht werden. Dazu sind die Serum-Elektrolyte, Ketone, der Blutzucker sowie, falls angezeigt, der pH-Wert des Bluts, der Laktat-, Pyruvat- und Metformin-Spiegel zu bestimmen. Sobald eine Azidose vorliegt, in jeglicher Form, muss die Behandlung sofort abgesetzt werden und andere entsprechende korrektive Maßnahmen sind zu ergreifen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (Abschnitt 4.5 der Fachinformation)

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

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

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

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

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

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

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

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

Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten legen nahe, dass die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel gering ist.

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

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

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

Die Wirkung von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

Digoxin: Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin. Nach der Gabe von 0,25 mg Digoxin mit 100 mg Sitagliptin pro Tag über 10 Tage erhöhte sich die Plasma-AUC von Digoxin um durchschnittlich 11 %, die Plasma- C_{max} stieg um durchschnittlich 18 %. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität sollten jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

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

Sitagliptin könnte P-Glykoprotein *in-vivo* leicht hemmen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

Schwangerschaft

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

Die begrenzten Daten, die vorliegen, lassen vermuten, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen nicht mit einem erhöhten Risiko für angeborene Missbildungen assoziiert ist. Tierexperimentelle Studien mit Metformin zeigten keine schädlichen Effekte

auf Schwangerschaft, embryonale oder fötale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (Abschnitt 4.7 der Fachinformation)

Janumet[®] hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollte man bei Fahrtätigkeit oder beim Bedienen von Maschinen beachten, dass über Schwindel und Schläfrigkeit unter Sitagliptin berichtet wurde.

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass bei Einnahme von Janumet[®] in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin ein Risiko für eine Hypoglykämie besteht.

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels, die sich aus der Gebrauchsinformation ergeben

Es gibt keine – über die in der Fachinformation dargestellten hinausgehenden - Anforderungen in der Gebrauchsinformation für Janumet[®] (siehe Gebrauchsinformation Janumet[®], 2015).

Anforderungen an die Diagnostik

Janumet[®] ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Aus der Fachinformation für Sitagliptin/Metformin (1) ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Diagnostik. Hinweise zur Diagnose der schwerwiegenden metabolischen Komplikation „Laktatazidose“ werden in der Fachinformation abgedeckt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.1 weiter oben (siehe entsprechende Kapitel der Fachinformation).

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte/Ärztinnen und des med. Fachpersonals

Janumet[®] ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).

Aus der Fachinformation für Sitagliptin/Metformin (Fachinformation Janumet[®], 2016) ergeben sich keine speziellen Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Fachpersonals.

Informationen bzgl. einer qualitätsgesicherten Anwendung siehe Abschnitt 3.4.1 weiter oben (siehe entsprechende Kapitel der Fachinformation).

Das medizinische Fachpersonal wird zur Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung über das nationale Meldesystem aufgefordert, um eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels zu gewährleisten.

Anforderungen an die Infrastruktur

Besondere Anforderungen an die Infrastruktur der behandelnden Ärzte und Ärztinnen ist der Fachinformation nicht zu entnehmen (1). Bei starker Überdosierung von Metformin (oder gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren für eine Laktatazidose) kann es zu einer Laktatazidose kommen, diese muss jedoch stationär behandelt werden (siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation).

Anforderungen an die Behandlungsdauer

Eine generelle Beschränkung der Dauer der Behandlung der Patienten - über die in Abschnitt „Warnhinweise und Wechselwirkungen“ hinaus beschriebenen Bedingungen - ist derzeit nicht gegeben. Darüber hinaus gilt es bei Langzeitbehandlung evtl. auftretende Nebenwirkungen zu beachten, z.B. Vitamin-B12-Mangel (1).

Notwendigkeit kurz- oder langfristiger Überwachungsmaßnahmen

Kurz- oder langfristige spezielle Überwachungsmaßnahmen sind nicht erforderlich, die behandelnden Personen oder Einrichtungen müssen nicht für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein, bei Auftreten einer Laktatazidose muss allerdings

stationär behandelt werden. Es sind hier vor allem die Unterabschnitte „Dosierung“ (siehe oben) und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ sowie „Wechselwirkungen“ (siehe oben und als Kurzzusammenfassung unten) der Fachinformation zu berücksichtigen.

Hinsichtlich Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen sollten Patienten über Symptome einer akuten Pankreatitis (anhaltende starke Bauchschmerzen) informiert werden; bei Verdacht auf eine Pankreatitis ist Janumet[®] abzusetzen; im Falle der Bestätigung einer akuten Pankreatitis, ist die Therapie mit Janumet[®] nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Krankengeschichte ist generell Vorsicht geboten (1).

Auf Anzeichen einer Laktatazidose muss insbesondere bei Patienten mit signifikanter Niereninsuffizienz und/oder weiteren Risikofaktoren z.B. Ketose, langes Fasten, übermäßiger Alkoholgenuß, Leberinsuffizienz geachtet werden; Hinweise zur Diagnosestellung sind in der Fachinformation unter Abschnitt 4.4 angegeben.

Unter Kombinationstherapie mit Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen wird empfohlen zur Verringerung des Risikos von Hypoglykämien ggf. eine Dosisanpassung von Insulin und/oder Sulfonylharnstoffen vorzunehmen.

Die Behandlung mit Janumet[®] sollte aufgrund des Metforminanteils 48 Stunden vor einer geplanten Operation mit einer Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie unterbrochen werden und erst nach einer Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden; letzteres gilt ebenso bei intravasculärer Gabe jodhaltiger Kontrastmittel (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation Janumet[®], 2016).

Hinsichtlich Wechselwirkungen sollte aufgrund des Metforminbestandteils insbesondere auf Anzeichen einer Laktatazidose und deren Risikofaktoren geachtet werden. Wechselwirkungen mit Arzneimitteln mit kationischen Wirkstoffen, Kontrastmitteln, Glukokortikoiden, best. Blutdrucksenkern sowie Alkohol wurden beschrieben, daher kann eine Dosisanpassung der Arzneimittel oder Janumet[®] erforderlich werden; bei intravasculärer Gabe jodhaltiger Kontrastmittel muss Janumet[®] vorübergehend abgesetzt werden.

Hinsichtlich Wechselwirkungen sollten aufgrund des Sitagliptinanteils Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Da primär das Enzym CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortlich ist, könnte die Metabolisierung jedoch bei schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium verändern (1).

Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen, supportiven Maßnahmen ergriffen werden, z. B. nicht resorbierte Substanz aus dem Gastrointestinaltrakt entfernen, den Patienten klinisch überwachen (einschließlich der Erstellung eines EKGs) und evtl. erforderliche unterstützende Behandlungen einleiten; bei Laktatazidose muss stationär behandelt werden (1).

Interaktion mit Arzneimitteln

Pharmakokinetische Interaktionsstudien wurden nur für die einzelnen Wirkstoffe, Sitagliptin und Metformin, durchgeführt.

Metformin

Da Janumet[®] Metformin enthält, können Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, die vorwiegend renal durch tubuläre Sekretion eliminiert werden (z. B. Cimetidin) mit Metformin durch Konkurrenz bezüglich gemeinsamer renaler tubulärer Transportsysteme interagieren. Daher sollten eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers, eine Dosisanpassung innerhalb des empfohlenen Dosierungsbereichs und Veränderungen der diabetischen Behandlung in Betracht gezogen werden, wenn gleichzeitig Arzneimittel mit kationischen Wirkstoffen, die über renale tubuläre Sekretion eliminiert werden, gegeben werden.

Die intravaskuläre Gabe jodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu Niereninsuffizienz mit folgender Metforminakkumulation und einem Risiko einer Laktatazidose führen.

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

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

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

Sitagliptin

Die Wahrscheinlichkeit von klinisch relevanten Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel wird als gering beschrieben, jedoch sollten Patienten mit einem Risiko für eine Digoxin-Toxizität jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Da primär das Enzym CYP3A4, unter Beteiligung von CYP2C8, für die begrenzte Metabolisierung von Sitagliptin verantwortlich ist, könnte die Metabolisierung jedoch bei

schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium (ESRD) eine wichtigere Rolle bei der Ausscheidung von Sitagliptin spielen. Daher ist es möglich, dass potente CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir, Clarithromycin) die Pharmakokinetik von Sitagliptin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder einer Nierenerkrankung im Endstadium verändern (1).

Interaktion mit Lebensmitteln

Interaktionen mit Lebensmitteln – außer mit Alkohol - werden in der Fachinformation nicht beschrieben. Aufgrund des Metforminbestandteils von Janumet[®] besteht ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation (insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung). Alkoholgenuss und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Janumet[®] sollte zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die mit Metformin assoziierten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

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

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.

Die Anforderungen an diesen Abschnitt werden insofern interpretiert, als dass Angaben zu den Informationen gemäß Anhang IIB – Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch, als auch gemäß Anhang IIC – Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen sowie Anhang IID – Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels zu machen sind.

Anforderungen aus Annex IIB

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

(2)

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

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

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

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren 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.

Im Zusammenhang mit dem PSU 032 Verfahren (EMEA/H/C/722/PSUSA/2711/201408) wurde 2015 ein Annex IV für Sitagliptin (Januvia®) erstellt, mit folgender wissenschaftlicher Schlussfolgerung und Begründung für die Änderungen der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen:

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts der PSURs für Sitagliptin zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Die Evidenz bezüglich eines Zusammenhangs zwischen bullösem Pemphigoid und der Anwendung von DPP-4 Inhibitoren, einschließlich Sitagliptin nimmt zu. Die vier in der Literatur berichteten Fälle, von denen einer eine eindeutig positive Dechallenge zeigte, deuten auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Sitagliptin und bullösem Pemphigoid hin. Störfaktoren scheinen das Auftreten dieser Fälle nicht zu erklären. In Anbetracht dieser Literatur-Fälle, des möglichen Mechanismus und weiterer Spontanberichte, war der PRAC der Auffassung, dass „bullöses Pemphigoid“ als Nebenwirkung in die Produktinformation aufgenommen werden sollte.

Basierend auf der Fachliteratur und den berichteten Fällen von Polyarthritits und Arthropathie, sollte die Produktinformation darüber hinaus mit der Aufnahme von Arthropathie als Nebenwirkung aktualisiert werden.

Im Hinblick auf die verfügbaren Daten zu Sitagliptin betrachtet der PRAC daher die Änderungen der Produktinformation als begründet.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Sitagliptin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die den Wirkstoff Sitagliptin enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, positiv ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu ändern.“ (Community Register of Medicinal Products for Human Use; Januvia®, <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h383.htm>).

Den Empfehlungen des CHMP wurde mit der Aufnahme der o. g. Nebenwirkungen in die Fachtexte nach Abschluss des PSU Verfahrens Folge geleistet, bei der FDC Janumet® wurden diese Nebenwirkungen im Worksharing Verfahren WS/0741 mit integriert.

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

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

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.

Zusammenfassungen des EU-Risk-Management-Plan werden erst seit März 2014 für neu zugelassene Arzneimittel im EPAR auf der EMA Homepage veröffentlicht. Unten vorliegende Tabelle 3-12 ist dem Kapitel VI.1 „Elements For Summary Tables in the EPAR“ der RMP Version 6.0 entnommen (3).

VI.1.4 Tabellarische Zusammenfassung der Risikominimierungsmaßnahmen

Die wichtigen Sicherheitsbedenken für Sitagliptin werden allein durch Routinemaßnahmen zur Risikominimierung minimiert.

Tabelle 3-12: Übersicht der Sicherheitsbedenken und Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Laktatazidose	SmPC: Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine

Überempfindlichkeitsreaktionen: anaphylaktische Reaktionen, Angioödem, Hautausschlag, Urtikaria, exfoliative Hauterkrankungen und Stevens-Johnson Syndrom	SmPC: Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen; Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
Hypoglykämien in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff	SmPC: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung; Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen; Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen; Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften	Keine
Hypoglykämien in Kombination mit Insulin	SmPC: Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung; Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen; Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen; Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften	Keine
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Diarrhö, Bauchschmerzen, Flatulenz, Schmerzen im Oberbauch und verwandte Bezeichnungen (Dyspepsie und Gastritis)	SmPC: Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen	Keine
Muskuloskeletale Erkrankungen: Osteoarthritis, Schmerzen in den Extremitäten und verwandte Bezeichnungen (wie Arthralgie, Myalgie, Myopathie)	SmPC: Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen	Keine
Pankreatitis	SmPC: Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen	Keine
Wichtige potentielle Risiken		
Infektionen: Infektionen der oberen Atemwege, Nasopharyngitis und verwandte Bezeichnungen (Bronchitis, akute Bronchitis, Pharyngitis, Sinusitis, und Rhinitis)	SmPC: Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine
Neurotoxizität: Tremor, Ataxie und Gleichgewichtsstörungen	Keine	Keine
Suizidale Gedanken, Suizid und Depression	Keine	Keine
Hautreaktionen: Kontaktdermatitis	SmPC: Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen	Keine

Nierenfunktionsstörung, einschl. akutes Nierenversagen (mit gel. erforderlicher Dialyse)	SmPC: Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen; Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung; Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen; Abschnitt 4.8, Nebenwirkungen	Keine
Pankreaskarzinom	Keine	Keine
Rhabdomyolyse	Keine	Keine
Fehlende Information		
Patienten unter 18 Jahren	SmPC Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung; Abschnitt 5.1, Pharmakodynamische Eigenschaften; Abschnitt 5.2, Pharmakokinetische Eigenschaften	Keine
Exposition während Schwangerschaft und Stillzeit	SmPC: Abschnitt 4.6, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit	Keine
Theoretisches kanzerogenes Potential	Keine	Keine

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

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

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

Keine weiteren Anforderungen.

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

Keine weiteren Anforderungen.

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 in Abschnitt 3.4 verwendeten Quellen sind ausschließlich Dokumente aus dem zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zulassungsdossiers, oder weitere von den Zulassungsbehörden erstellte Dokumente.

Die in Abschnitt 3.4.1 enthaltenen Informationen entstammen ausschließlich der zum Zeitpunkt der Erstellung des vorliegenden Dossiers aktuell genehmigten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Janumet[®]. Die Informationen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Janumet[®] wurden zur bestmöglichen Darstellung nach den in diesem Abschnitt erforderlichen Gesichtspunkten entsprechend aufgeführt. Zur besseren Lesbarkeit wurden die Verweise auf andere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Janumet[®] hier nicht übernommen. Die vollständige Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) Janumet[®] ist als Referenz diesem Dossier beigefügt. Die Beschreibung von Annex IV aus dem PSU 32 Verfahren für Januvia[®] sind dem „Community Register of Medicinal Products for Human Use“ entnommen.

Merck Sharp & Dohme. Fachinformation Janumet[®]. Verfügbar unter: www.fachinfo.de. Zugriff April 2016 (1)

Merck Sharp & Dohme. Gebrauchsinformation Janumet[®] 2015 (4)

Merck Sharp & Dohme. Risk Management Plan (RMP), Version 6.0 für Janumet[®], dargelegt in Modul 1.8.2. der Zulassungsdokumentation (3)

Community Register of Medicinal Products for Human Use. Januvia[®]. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h383.htm>. (5)

EPAR Janumet[®], 2016; http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000861/WC500038805.pdf (2)

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. MSD SHARP & DOHME GMBH. Fachinformation Janumet[®] (Sitagliptin/Metformin). Stand: Februar 2016. Zugriff am: 24.05.2016. URL: www.fachinfo.de.
2. MSD SHARP & DOHME GMBH. EPAR - Product Information Janumet[®] (Sitagliptin/Metformin). Zugriff am: 18.04.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000861/WC500038805.pdf.
3. MSD SHARP & DOHME GMBH. RISK MANAGEMENT PLAN (RMP) Januvia. Version 6.0. Stand: 19.10.2015. .
4. MSD SHARP & DOHME GMBH. Gebrauchsinformation: Janumet[®] 50 mg/850 mg Filmtabletten. Sitagliptin/Metformin. Stand: März 2015. Zugriff am: 27.05.2016. URL: <http://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/j/janumetR-50mg-850-mg-filmtabletten/>.
5. MSD SHARP & DOHME GMBH. European Commission Community Register - PSUSA Januvia[®] (Sitagliptin). Zugriff am: 18.04.2016. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150528131875/anx_131875_de.pdf.