

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 B

*Sitagliptin/Metformin Festkombination in Kombination
mit einem Sulfonylharnstoff*

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

Stand: 26.03.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	11
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	12
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	16
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	16
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	17
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	17
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	17
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	20
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	22
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	25
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	36
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	36
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	38
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	39
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	43
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	43
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	49
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	49
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	51
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	52
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	52

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prävalenz Typ 2 Diabetes mellitus – Anzahl diagnostizierter Patienten und Patienten mit medikamentöser Therapie	14
Tabelle 3-2: Zielpopulation für eine orale Dreifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin und Sulfonylharnstoff - Anzahl der Patienten und Anteil an allen Typ 2 Diabetes mellitus Patienten mit einer Insulinbehandlung	14
Tabelle 3-3: Zielpopulation für eine Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin und Metformin und Sulfonylharnstoff – Gesamtzahl der Patienten und zu berücksichtigende Behandlungsstrategien	15
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	15
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	16
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	18
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	20
Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	21
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	23
Tabelle 3-10: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ¹	26
Tabelle 3-11: Übersicht über alle aktuell gültigen Fach- und Gebrauchsinformationen aller derzeit verfügbaren Humaninsuline.	27
Tabelle 3-12: Verordnung von Blutzuckermessstreifen zu Lasten der GKV: Wirtschaftliche Verordnungsmenge in den einzelnen KV Bezirken	31
Tabelle 3-13: Verordnung von Blutzuckermessstreifen zu Lasten der GKV: Mittelwert, oberer und unterer Wert der empfohlenen Verordnungen von Blutzuckermessstreifen je Quartal	32
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	33
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	34
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	35
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	36

Tabelle 3-18: Erwartete Entwicklung des Versorgungsanteils für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Sulfonylharnstoff für den Zeitraum 2014 bis 2016 (Angaben in Tausend. Patienten).....	37
Tabelle 3-19: Erwartete Entwicklung der Jahrestherapiekosten für Janumet® (Sitagliptin + Metformin) als Bestandteil einer Dreifach-Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff für den Zeitraum 2014 bis 2016 (in Tausend Euro).....	38
Tabelle 3-20: Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten.....	50

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AMPreisV	Arzneimittel-Preisverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AP	Alkalische Phosphatase
ATC	Anatomical Therapeutic Code
AUC	Area under the curve
BOT	Basal unterstützte Therapie
CYP	Cytochrom P450
C^{\max}	Maximale Konzentration im Körper
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
E.P.	Einheit parenteral
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GOT	Glutamat Oxalacetat Transaminase
GPT	Glutamat Pyruvat Transpeptidase
γ -GT	Gamma Glytanyl Transpeptidase
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
IDF	International Diabetes Federation
I.E.	Internationale Einheit
KV	Kassenärztliche Vereinigung
MSD	MSD Sharp&Dohme

OAD	Orale antidiabetische Therapie
OAT	Organischer Anionentransporter
OCT	Organic Cation Transporter
PKV	Private Krankenversicherung
PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptor <i>gamma</i>
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SPC	Summary of product characteristics
T2DM	Diabetes mellitus vom Typ 2
Taxe-HAP	Hersteller-Abgabepreis
Taxe-VK	Apotheken-Verkaufspreis
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 bedeutsamen Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Humaninsulin + Metformin (ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam ist).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde bestimmt für Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken (Fachinformation Janumet[®], Velmetia[®]).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Datum des Beratungsgesprächs: 20. August 2012.

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat als Ergebnis dieser Beratung folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Sulfonylharnstoff, mitgeteilt: Humaninsulin + Metformin (ggf. nur Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation nicht ausreichend wirksam ist).

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

Nicht zutreffend

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

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

Die Fachinformationen zu Janumet[®] und Velmetia[®] lagen MSD vor.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

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

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

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

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

Den Empfehlungen im Algorithmus zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus folgend wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe bereits mit oralen Mono- und Zweifach-Kombinationstherapien behandelt wurde, ohne jedoch eine ausreichende Kontrolle des Blutzuckers zu erreichen.

Im Prävalenzansatz besteht die Zielpopulation aus Patienten, die eine orale Dreifach-Kombinationstherapie erhalten. Weiterhin wurde die ergänzende Annahme getroffen, dass in Modul 3B ebenfalls Patienten zu berücksichtigen sind, die eine basal unterstützte orale Therapie (BOT) erhalten.

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

- Basal unterstützte orale Therapie (BOT) mit Metformin als OAD und Humaninsulin (basal)
- Orale Dreifach-Therapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff und einem weiteren OAD

Um der Beratung des G-BA bezüglich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen und um Doppelzählungen zu vermeiden wurden in Modul 3B als BOT-Zweifach-Kombinationstherapien nur Patienten berücksichtigt, die eine Kombination aus Humaninsulin und Metformin erhielten. Die ebenfalls mögliche BOT mit Humaninsulin und Sulfonylharnstoff wurde in Analogie zum Januvia-Dossier hierbei nicht berücksichtigt. Alle sonstigen möglichen BOTs wurden in Modul 3C berücksichtigt.

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

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Eine ausführliche Darstellung des therapeutischen Bedarfs ist in Abschnitt 3.2.1 von Modul 3A enthalten.

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

Die Zielpopulation in Modul 3B ist charakterisiert durch Patienten, wenn Diät und Bewegung plus eine Zweifachtherapie mit Metformin plus Sulfonylharnstoff den Blutzucker nicht ausreichend senken.

Therapeutisch ergeben sich für die erforderliche Intensivierung der Therapie verschiedene Möglichkeiten: ein Wechsel des Therapieregimes auf eine basal unterstützte Insulintherapie oder der Wechsel auf eine orale Dreifach-Kombinationstherapie.

Gemäß Fachinformation kann eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin mit Sulfonylharnstoff kombiniert werden und ermöglicht dem behandelnden Arzt eine leitliniengerechte Therapie ohne eine frühzeitige Umstellung auf Insulin. Letztere ist bekanntermaßen mit subkutanen Injektionen und der Erfordernis einer regelmäßigen Kontrolle der Blut- und Harnzuckerwerte verbunden, die von den Patienten als belastend empfunden werden können.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

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

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

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

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Veränderung der Patientenzahl in den nächsten 5 Jahren wurde bereits in Abschnitt 3.2.3, Modul 3A ausführlich behandelt. Für grundlegende und modulübergreifende Aussagen zur Entwicklung der Patientenzahl in den kommenden Jahren wird auf diese ausführliche Darstellung verwiesen.

Für die kommenden 5 Jahre (2013 – 2017) wurde ein erwarteter, jährlicher Anstieg der Patientenzahl von ca. 30.000 ermittelt. Mögliche Unterschiede zwischen einzelnen Schweregraden der Erkrankung, unterschiedlichen Altersgruppen und Geschlecht sowie Behandlungsmodalitäten wurden nicht weiter betrachtet.

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

Die Zielpopulation für eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Sulfonylharnstoff ist grundsätzlich definiert durch die Gesamtzahl der GKV-Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus, die eine medikamentöse Therapie erhalten und unter Anwendung der Fachinformation mit einer festen Kombination der Wirkstoffe Sitagliptin und Metformin behandelt werden können. Durch die umfassende Möglichkeit Janumet® und Velmetia® mit weiteren verfügbaren anti-hyperglykämischen Therapien kombinieren zu können, ergeben sich unter weiterer Berücksichtigung des Schweregrads der Erkrankung, Gegenanzeigen und Unverträglichkeiten unterschiedliche Therapieoptionen. Für die Bestimmung des Zusatznutzens ist jede dieser Optionen separat zu betrachten.

In Modul 3B wird die Zielpopulation für eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Sulfonylharnstoff bestimmt.

Von den 5.239.029 GKV-versicherten Patienten mit einer gesicherten Diagnose erhielten 3.992.681 Patienten eine medikamentöse Therapie (Tabelle 3-1). Die insgesamt 1.246.348 Patienten ohne medikamentöse Behandlung wurden in der Nutzenbewertung grundsätzlich nicht berücksichtigt, da die Annahme getroffen wurde, dass in dieser Gruppe der Blutzucker mit Diät und Bewegung ausreichend gesenkt werden kann. Die ausgewiesenen 3.992.681 Patienten werden als Gesamtzahl aller medikamentös behandelten Patienten mit T2DM behandelt (100%). Sie werden als einheitliche Bezugsgröße in allen weiteren Aussagen zu Patientenzahlen und Versorgungsanteilen in den Modulen 3A bis 3C zu Janumet® und Velmetia® und 3A bis 3E zu Januvia® und Xelevia® berücksichtigt.

Tabelle 3-1: Prävalenz Typ 2 Diabetes mellitus – Anzahl diagnostizierter Patienten und Patienten mit medikamentöser Therapie

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

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

- Patienten die eine orale Dreifach-Kombinationstherapie erhalten mit Metformin und Sulfonylharnstoff und einem weiteren OAD
- Patienten die eine BOT erhalten mit Humaninsulin und Metformin

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

Therapie	Anzahl Patienten	Anteil
Patienten mit einer medikamentösen Therapie	3.992.681	100 %
Orale Therapie (OAD) des Typ 2 Diabetes mellitus	2.984.918	74,76%
Orale Dreifach-Kombinationstherapie	99.005	2,48 %
Orale Dreifach-Kombinationstherapie mit Metformin + Sulfonylharnstoff + einem weiteren OAD	69.069	1,73 %
Basal unterstützte orale Insulintherapie (BOT) mit einem OAD	322.834	8,09 %
Humaninsulin (basal) + Metformin	254.612	6,38 %
IMS® Disease Analyzer (2012), MSD data on file OAD: orales Antidiabetikum, BOT: basal unterstützte Therapie		

Insgesamt erhielten 2.984.918 Patienten (74,76%) eine orale Therapie des T2DM. Hiervon erhielten 99.005 Patienten (2,48%) eine orale Dreifach-Kombinationstherapie. 69.069 Patienten (1,73%) erhielten eine orale Dreifach-Kombinationstherapie mit Metformin + Sulfonylharnstoff + einem weiteren OAD; der in Modul 3B zu berücksichtigenden Patientengruppe.

Weiterhin erhielten 322.834 Patienten (8,09%) eine BOT mit Humaninsulin (basal) und einem OAD. Hiervon wurden 254.612 Patienten (6,38%) mit Metformin und Humaninsulin (basal) behandelt; der zweiten in Modul 3B zu berücksichtigenden Patienten-Subgruppe.

Die in Modul 3B zu berücksichtigende Zielpopulation beträgt somit insgesamt 323.681 (69.069 + 254.612) oder 8,11% aller medikamentös behandelten Patienten (Tabelle 3-3).

Die Verteilung der Zielpopulation zwischen den einzelnen berücksichtigten Therapieoptionen ist in Tabelle 3-3 gezeigt.

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

Patientengruppe	Anzahl	Anteil
Zielpopulation für Sitagliptin und Metformin und Sulfonylharnstoff	323.681	8,11 %
Basal unterstützte orale Therapie mit Insulin (basal) und Sulfonylharnstoff	254.612	6,38 %
Orale Dreifachtherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff + weiteres orales Antidiabetikum)	69.069	1,73 %
Metformin + Sulfonylharnstoff + DPP-4 Inhibitoren	58.130	1,46 %
Metformin + Sulfonylharnstoff + Glitazone	3.434	0,08 %
Metformin + Sulfonylharnstoff + GLP-1 Mimetika	2.290	0,06 %
Metformin + Sulfonylharnstoff + Sonstige	5.215	0,13 %
Quelle: IMS® Disease Analyzer, MSD data on file DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4, GLP-1: Glucagon-like peptide 1		

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Sitagliptin + Metformin plus Sulfonylharnstoff	323.681

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

Die Zielpopulation für eine orale Dreifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin als feste Zweifach-Kombinationstherapie plus Sulfonylharnstoff wurde mit 323.681 Patienten bestimmt. Details zur Festlegung und Herleitung und Begründung der Zielpopulation sind in der Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3 enthalten.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ¹	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Sitagliptin + Metformin plus Sulfonylharnstoff	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	kein Zusatznutzen	323.681
¹ Fachinformationen zu Janumet®, Velmetia®, 4.1 Anwendungsgebiete; Stand November 2012			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Gesamtzahl der Patienten, für die bei Behandlung mit einer festen Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Sulfonylharnstoff ein Zusatznutzen bestimmt wurde, beträgt 323.681 oder 8,11% aller medikamentös behandelten Patienten. Für alle 323.681 Patienten wurde der Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin und Metformin bestimmt. Es wird kein Zusatznutzen in Anspruch genommen. Die begründenden Daten und Schlussfolgerungen sind im Detail in Modul 4B dargestellt.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Velmetia. www.fachinfo.de.
2. IMS 2012. Therapie der Type-2-Diabetes Patienten (IMS Disease Analyzer) [MSD data on file].
3. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). 2012. Diabetes Atlas 5th Edition – Diabetes estimates [Online].
http://www.idf.org/sites/default/files/IDFAtlas5E_Detailed_Estimates_0.xls:
International Diabetes Federation (IDF). [Accessed 06.12.2012].
4. MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCH, A., GALLWITZ, B., HÄRING, H. U., JOOST, H. G., KELLERER, M., KLOOS, C., KUNT, T., NAUCK, M., SCHERNTHANER, G., SIEGEL, E. & THIENEL, F. 2009. Medikamentöse anti-hyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ2. Diabetologie und Stoffwechsel, 4, 32-64.
5. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Janumet. www.fachinfo.de.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Behandlungsmodus ²	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Sitagliptin + Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) (Glibenclamid)	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	Die Dosierung von Janumet sollte Sitagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 50 mg (100 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformindosis, die etwa der bisherigen Dosis entspricht, enthalten. Falls Janumet in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff gegeben wird, kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffes erforderlich sein, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken Janumet®, Velmetia® 2 x täglich; 50mg/850mg 50mg/1.000mg	kontinuierlich	365
Metformin	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	Die Dosierung sollte einschleichend begonnen werden. Im allgemeinen besteht die Initialdosis aus der Gabe von 500mg bzw. 850mg Metforminhydrochlorid 1- oder 2-mal täglich Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3g Metforminhydrochlorid täglich Metformin 2 – 3 x täglich; 1.000 mg	kontinuierlich	365
Glimepirid	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	Die Anfangsdosis beträgt 1mg pro Tag. Steigerung der Dosis schrittweise, in Intervallen von etwa 1-2 Wochen, auf ca. 2, 3 oder 4mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6mg Glimepirid pro Tag Glimepirid: 1 x täglich; 1, 6 mg	kontinuierlich	365
Glibenclamid	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	Die Therapie sollte einschleichend eingeleitet werden, beginnend mit einer möglichst niedrigen Dosierung von 1,75 bis 3,5 mg pro Tag. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 7 mg Glibenclamid pro Tag Glibenclamid: 1-2 x täglich; 3,5 mg	kontinuierlich	365
Humaninsulin (basal)	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	Die Insulindosis muss vom Arzt individuell auf den Bedarf des Patienten eingestellt werden. Im Mittel liegt der Insulinbedarf bei 0,5 bis 1,0 I.E./kg KG pro Tag Insulinresistente Patienten mit einem Insulinbedarf > 100 I.E. sollten unter enge medizinische Überwachung gestellt werden. Insulin (basal) 1 – 2 x täglich; 100 I.E./ml	kontinuierlich	365
Quellen: ¹ Fachinformationen zu Janumet®, Velmetia®, 4.1 Anwendungsgebiete. ² Fachinformationen zu Janumet®, Velmetia®, Glimepirid				

(Glimepirid AbZ[®]), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ[®]), Metformin (Metformin AbZ), Humaninsulin basal (Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml); 4.2 Dosierung; Stand November 2012.
I.E.: Internationale Einheit

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

Die in Modul 3B zu berücksichtigende Therapie ist eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Sulfonylharnstoff. Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie ist Humaninsulin und Metformin. Unter Berücksichtigung der vom G-BA bestimmten Sulfonylharnstoffe Glimepirid und Glibenclamid resultieren damit mit Glimepirid, Glibenclamid, Metformin und Humaninsulin insgesamt 4 Einzelwirkstoffe und ein festes Kombinationspräparat, die in Tabelle 3-6 hinsichtlich der geeigneten Patientengruppe, der Dosierung und möglichen Einschränkungen und Gegenanzeigen charakterisiert sind. Für alle betrachteten Wirkstoffe gilt einheitlich und in Übereinstimmung mit der jeweiligen Fachinformation, dass die anti-hyperglykämische Therapie täglich, an 365 Tagen im Jahr verabreicht werden sollte.

In dem hier vorgelegten Modul 3B wird ausschließlich die zu bewertende Dreifach-Kombinationstherapie als feste Kombination mit den Wirkstoffen Sitagliptin + Metformin plus Sulfonylharnstoff dargestellt. Ergänzend dazu wird die ebenfalls mögliche Dreifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin (Januvia[®], Xelevia[®]) + Metformin + Sulfonylharnstoff in einem separaten Modul dargestellt. Beide Module beziehen sich auf die gleiche Zielpopulation, unterscheiden sich aber hinsichtlich der zu berücksichtigenden Kosten.

Für alle betrachteten Einzelwirkstoffe und daraus resultierende Wirkstoffkombinationen gilt einheitlich und in Übereinstimmung mit der jeweiligen Fachinformation, dass die anti-hyperglykämische Therapie täglich, an 365 Tagen im Jahr verabreicht werden sollte. (Tabelle 3-7). Laut Fachinformation sind keine Dosisanpassungen für einzelne Patientengruppen vorzunehmen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-6). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹⁾	Behandlungstage pro Patient pro Jahr ²⁾
Sitagliptin + Metformin	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	365
Metformin	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	365
Glimepirid	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	365
Humaninsulin	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	365
Quellen: ¹ Fachinformationen zu Janumet [®] , Velmetia [®] , 4.1 Anwendungsgebiete. ² Fachinformationen zu Janumet [®] , Velmetia [®] , Glimepirid (Glimepirid AbZ [®]), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ [®]), Metformin (Metformin AbZ), Humaninsulin basal (Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml); 4.2 Dosierung; Stand November 2012.		

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)	DDD
Sitagliptin + Metformin	365 DDD	Standarddosis 2 Applikationsformen
Metformin	365 DDD	2 g
Glimepirid	365 DDD	2 mg
Glibenclamid	365 DDD	10 mg
Humaninsulin (basal)	365 DDD	40 E.P.
Quelle: Fricke U, Günther J, Zawinell, Zeidan R. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt. ATC Index mit DDD Angaben. WIDO GKV Arzneimittelindex (April 2012). ATC-Codes: Sitagliptin A10BH01; Metformin A10BA02; Glimepirid A10BH01; Glibenclamid A10BB01; Humaninsulin (basal) A10AE DDD: daily defined dose; E.P.: Einheit parenteral		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die in Tabelle 3-7 ausgewiesenen 365 Behandlungstage pro Jahr gelten in einheitlicher Weise für Sitagliptin + Metformin als feste Zweifach-Kombinationstherapie, Glimepirid, Glibenclamid und Humaninsulin und somit auch für die in Modul 3B zu bewertende Therapie und die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Angaben zu den Tagesdosen (DDD) für Sitagliptin, Metformin, Glimeperid, Glibenclamid und Humaninsulin wurden der amtlichen deutschen Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation entnommen (Fricke et al. 2012). Für Janumet[®], Velmetia[®], wird auf die Standarddosis verwiesen. Für Metformin (ATC-Code: A10BB02) beträgt die DDD 2g, für Glimepirid (ATC-Code: A10BB12) 2 mg, für Glibenclamid (ATC-Code: A10BB01) 10mg und für Humaninsulin basal (ATC-Code: A10AE) 40 E.P.

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

Diese Vorgehensweise erfolgt analog zur Methodik wie sie der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zu Linagliptin vom 29. März 2012 dargelegt hat. Bei der Bestimmung der Jahrestherapiekosten für die Wirkstoffe Glimperid, Glibenclamid, Metformin und Humaninsulin hat der G-BA keine Kostenberechnung für die DDDs vorgelegt. Berücksichtigt wurde für jeden der Wirkstoffe eine Dosisspanne, die den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation entspricht. Für Glimperid betrug die Spanne für die berücksichtigte Tagesdosis 1 – 6 mg, für Glibenclamid 3,5 – 10,5 mg, für Metformin 1.000 mg – 3.000 mg und für Humaninsulin 0,5 – 1,0 I.E./kg und Tag (Bezug 70 kg KG).

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

Geben Sie in Tabelle 3-9 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Sitagliptin + Metformin	<u>Sitagliptin + Metformin (50 mg/850mg)</u> 56 Tabletten: Taxe-VK = 61,42 €	52,96 € ¹ (2,05 € ² ; 6,41 € ³)
	196 Tabletten: Taxe-VK= 187,97 €	163,50 € ¹ (2,05 € ² ; 22,42 € ³)
Sitagliptin + Metformin	<u>Sitagliptin + Metformin (50 mg/1000mg)</u> 56 Tabletten: Taxe-VK = 61,42 €	52,96 € ¹ (2,05 € ² ; 6,41 € ³)
	196 Tabletten: Taxe-VK= 187,97 €	163,50 € ¹ (2,05 € ² ; 22,42 € ³)
Metformin	<u>Metformin 1000 mg</u> 30 Tabletten: FB = 11,66 €	9,54 € ¹ (2,05 € ² ; 0,07 € ⁴)
	120 Tabletten: FB = 15,52 €	13,10 € ¹ (2,05 € ² ; 0,37 € ⁴)
	180 Tabletten: FB = 18,59 €	15,92 € ¹ (2,05 € ² ; 0,62 € ⁴)
Glimepirid	<u>Glimepirid 1mg</u> 30 Tabletten: FB = 11,46 €	9,36 € ¹ (2,05 € ² ; 0,05 € ⁴)
	120 Tabletten: FB = 14,32 €	11,99 € ¹ (2,05 € ² ; 0,28 € ⁴)
	180 Tabletten: FB = 16,68 €	14,17 € ¹ (2,05 € ² ; 0,47 € ⁴)
Glimepirid	<u>Glimepirid 6mg</u> 30 Tabletten: FB = 18,85 €	16,16 € ¹ (2,05 € ² ; 0,64 € ⁴)
	120 Tabletten: FB = 54,74 €	49,21 € ¹ (2,05 € ² ; 3,48 € ⁴)
	180 Tabletten: FB = 82,34 €	74,69 € ¹ (2,05 € ² ; 5,60 € ⁴)
Glibenclamid	<u>Glibenclamid 3,5mg</u> 30 Tabletten: FB = 11,79 €	9,66 € ¹ (2,05 € ² ; 0,08 € ⁴)
	120 Tabletten: FB = 13,67 €	11,39 € ¹ (2,05 € ² ; 0,23 € ⁴)
	180 Tabletten: FB = 14,74 €	12,37 € ¹ (2,05 € ² ; 0,32 € ⁴)
Humaninsulin (basal)	<u>Insulin (basal) 100 I.E./ml</u> 5 x 3ml: FB = 52,51 €	46,99 € ¹ (2,05 € ² ; 3,47 € ⁴)
	10 x 3ml: FB = 89,45 €	80,91 € ¹ (2,05 € ² ; 6,49 € ⁴)
<p>Quelle: Lauer-Taxe (Stand Februar 2013); eigene Berechnungen; § 130 und § 130a SGB V ¹ Kosten GKV nach Abzug der gesetzlichen Rabatte. ² Rabatt nach § 130 SGB V. ³ Rabatt nach § 130a, Abs 1a SGB V. ⁴ Rabatt nach § 130a, Abs 3a SGB V. ⁵ Rabatt nach § 130a, Abs 3b SGB V. Taxe-VK: Apothekenverkaufspreis; Taxe-HAP: Herstellerabgabepreis; FB: Festbetrag; GKV: gesetzliche Krankenversicherung Taxe-HAP (Herstellerabgabepreis): Janumet®, Velmetia® (Sitagliptin + Metformin) 56 Tabletten: €40,04; 196 Tabletten: €140,14.</p>		

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

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

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

Auf Janumet[®], Velmetia[®] (50/850 und 50/1000) findet ein Abschlag von 16% vom Herstellerabgabepreis Anwendung (§ 130a Abs. 1a SGB V). Nach § 130a Abs. 3b findet auf patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel ein Abschlag von 10% des Herstellerabgabepreises (Taxe-HAP) Anwendung. Dieser Abschlag wurde zur Berechnung der Kosten für Metformin, Glimepirid, Glibenclamid und Humaninsulin (basal) in Tabelle 3-9 berücksichtigt. Alle Angaben zu den Kosten der patentfreien Arzneimittel Glimepirid, Glibenclamid und Humaninsulin in Tabelle 3-9 erfolgen unter Berücksichtigung des derzeit gültigen Festbetrags für den jeweiligen Wirkstoff und Packungsgröße.

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

Für die nachfolgende Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für Sitagliptin und die jeweilige zweckmäßige Vergleichstherapie wird für alle betrachteten Patientengruppen jeweils das kostengünstigste Dosierungsschema berücksichtigt, das sich aus dem erlaubten Behandlungsmodus 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 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der zusätzlichen GKV Leistung	Sitagliptin + Metformin ²	Metformin	Glimepirid	Glibenclamid	Humaninsulin (basal)
Überwachung Patient	nicht definiert	Die Routine Laboruntersuchungen zur Überwachung des Diabetes mellitus sollten regelmäßig durchgeführt werden	Diese kombinierte Therapie (Glimperid + Metformin) muss unter sorgfältiger ärztlicher Überwachung begonnen werden	Stoffwechselkontrollen sollen in den empfohlenen regelmäßigen Abständen durchgeführt werden	Insulinresistente Patienten mit einem Insulintagesbedarf >100 I.E. sollten unter enge medizinische Überwachung gestellt werden
Kontrolle Blutzucker Harnzucker	nicht definiert	nicht definiert	Die Behandlung mit Glimepirid erfordert eine regelmäßige Kontrolle der Blut- und Harnzuckerwerte	... Insbesondere sind Blut- und Harnzucker regelmäßig zu kontrollieren	... der Arzt muss dem Patienten erläutern, wann und wie oft dieser Blutzuckermessungen und, falls notwendig, Urintests auf Ketonkörper durchführen soll
Kontrolle HbA1c Fruktosamin	nicht definiert	Die Routine Laboruntersuchungen zur Überwachung des Diabetes mellitus sollten regelmäßig durchgeführt werden	... zusätzlich wird die Bestimmung des Anteils von glykosyliertem Hämoglobin empfohlen	... zusätzlich werden Kontrollen von HbA1c und/oder Fruktosamin empfohlen	... es wird empfohlen, die Qualität der Blutzucker-einstellung des Patienten durch regelmäßige Bestimmung des glykierten Hämoglobins (HbA1c) zu kontrollieren
Kontrolle Leberfunktion	nicht definiert	nicht definiert	Während der Behandlung mit Glimepirid ist eine regelmäßige Kontrolle der Leberfunktion erforderlich	nicht definiert	nicht definiert
Kontrolle Nierenfunktion	- mindestens 1x jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion - mindestens 2-4 mal jährlich bei Patienten mit Serum-Kreatinin-Spiegeln am oberen Normwert oder darüber und bei älteren Patienten	Bedingt durch die bei älteren Patienten häufig eingeschränkte Nierenfunktion sollte sich die Dosierung von Metforminhydrochlorid nach der Nierenfunktion richten. Aus diesem Grund ist eine regelmäßige Messung der Nierenfunktion notwendig	nicht definiert	nicht definiert	nicht definiert
Kontrolle Blutbild	nicht definiert	nicht definiert	Während der Behandlung mit Glimepirid ist eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds (insbesondere der Leukocyten und Thrombo-cytenzahl erforderlich	nicht definiert	nicht definiert

Kontrolle Blutfettwerte	nicht definiert	nicht definiert	nicht definiert	... zusätzlich werden Kontrollen von weiteren Parametern (z.B. Blutfettwerten) empfohlen ¹	nicht definiert
Quellen: Fachinformationen zu Januvia [®] , Xeluvia [®] (Sitagliptin + Metformin); Glimeperid (Glimepirid AbZ [®]); Glibenclamid (Glibenclamid AbZ [®]); Metformin (Metformin AbZ [®]); Humaninsulin basal (Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml); November 2012. ¹ nach 4.2; Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, nach 4.4.; besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.					

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

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

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

Auf der Basis der Fachinformationen für Glimepirid, Glibenclamid, Metformin, Humaninsulin und einer festen Kombination von Sitagliptin + Metformin sind verschiedene zusätzliche Leistungen begleitend zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus durchzuführen. Während die Fachinformation für Sitagliptin + Metformin lediglich regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion vorsieht, sind für Metformin, Glimepirid, Glibenclamid und Humaninsulin eine Reihe weiterer zusätzlicher Kontrollen erforderlich.

Hierzu gehören für Glimperid, Glibenclamid und Humaninsulin die Notwendigkeit für begleitende Kontrollen des Blutzuckers (Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11), Harnzuckers und des HbA1c. Weiterhin ist eine enge Überwachung der Patienten empfohlen bei einem Wechsel der Behandlung auf Glimperid und Einstellung von Patienten mit einem hohen Insulinbedarf. Für Glimperid ist zusätzlich eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds und der Leberfunktion empfohlen, für Glibenclamid eine Kontrolle der Blutfettwerte. Für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin ist keine Notwendigkeit für Untersuchungen der Leberfunktion definiert allerdings sollte das Präparat nicht bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung eingesetzt werden.

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

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

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

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

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

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

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

Für die Berechnung der Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen wird die Annahme getroffen, dass jede der empfohlenen oder erforderlichen Zusatzleistungen auf jede Komponente der zu bewertenden Therapie und zweckmäßige Vergleichstherapie Anwendung findet. Zusatzleistungen, die für mehrere Einzelsubstanzen einer Kombinationstherapie anfallen, werden nur einmal je Untersuchung berücksichtigt.

Die Gesamtheit, der zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen ist für die beiden in Modul 3 B zu berücksichtigenden Kombinationstherapien in Tabelle 3-14 dargestellt.

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

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

Wie in Abschnitt 3.2.2 von Modul 3A ausgeführt ist, ist auf der Basis der vorliegenden Daten und publizierten klinischen Literatur, Empfehlungen in nationalen und internationalen Behandlungsleitlinien und den Fachinformationen von einem hohen Hypoglykämierisiko für Sulfonylharnstoff auszugehen. In Modul 3A wird daher davon ausgegangen, dass das Kriterium "instabile Stoffwechsellage" auf alle Kombinationstherapien mit Glimperid und Glibenclamid anzuwenden ist. In diesem Rahmen sind Verordnungen von Harn- und Blutzuckerteststreifen auch weiterhin zu Lasten der GKV, im Rahmen von individuellen Therapieentscheidungen, gerechtfertigt und erstattungsfähig.

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

Für eine quantitative Abschätzung der möglichen Kosten durch den Gebrauch von Blutzuckerteststreifen in der Nutzenbewertung wurde zunächst auf frühere KV-spezifische Empfehlungen zur Verordnung von Blutzuckerteststreifen zurückgegriffen. Bereits vor der

Ergänzung der AM-RL von 2011 hatten alle 17 Kassenärztlichen Vereinigungen Empfehlungen für eine wirtschaftliche Verordnungsmenge mit Blutzuckerteststreifen mit Erläuterungen herausgegeben (beta Institut 2010). Diese Empfehlungen bezogen sich u.a. auf die in Modul 3B berücksichtigte Therapiesituation mit oralen Antidiabetika ohne dies näher zu spezifizieren. Während in 2010 sieben KVen explizite Verordnungsempfehlungen für den Einsatz von Blutzuckerteststreifen bei Therapie mit OAD aussprachen, überließen 10 KVen die Entscheidung dem Arzt, Blutzuckerteststreifen zu verordnen soweit notwendig und sinnvoll, und unter Berücksichtigung des Wirtschaftlichkeitsgebots.

Um die aktuellen Empfehlungen von KVen zur Verordnung von Blutzuckerteststreifen im Dossier zu berücksichtigen, hat MSD im August/September 2012 entsprechende Anfragen an alle 17 kassenärztlichen Vereinigungen gerichtet. Ziel der Befragung war es, aktuelle Angaben zur empfohlenen Verordnung und Erstattung von Blutzuckerteststreifen auf KV Ebene zu erhalten und gegebenenfalls Aufschluss über die tatsächliche Verordnungszahl zu erlangen. Die Ergebnisse sind für alle 17 KVen in Tabelle 3-12 aufgeführt, soweit dies von Bedeutung für eine orale Dreifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Sulfonylharnstoff + Metformin oder die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin und Metformin war.

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

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

KV Bezirk	Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff	Humaninsulin (basal) + Metformin
Baden-Württemberg	50 ¹	k.A.
Bayern	50 ²	200
Berlin	50 ²	50
Brandenburg	50 ²	0
Bremen	50	k.A.
Hamburg	50	k.A.
Hessen	50 ²	k.A.
Mecklenburg-Vorpommern	50	k.A.
Niedersachsen	50 ²	k.A.
Nordrhein	50 ²	100-200
Rheinland-Pfalz	50	k.A.
Saarland	50	100-200
Sachsen	50 ^{1,3}	200 ³
Sachsen-Anhalt	50 ^{1,3}	200 ³
Schleswig-Holstein	50 ¹	100-200
Thüringen	50 ^{1,3}	200 ³
Westfalen-Lippe	50 ²	100-200

Quellen:
MSD Umfrage bei kassenärztlichen Vereinigungen zur wirtschaftlichen Verordnung von Blutzuckerteststreifen (2012).
Einzelquellennachweis: KV Baden-Württemberg: Ordnungsforum Schwerpunkt Diabetes (2005); KV Bayern: Orientierungsrahmen Blutzuckermessung. KVB Infos 1-2/ (2012); KV Berlin: Wann kann ich wie viele Blutzuckerteststreifen verordnen? KV Blatt (2/2012); KV Nordrhein: Arznei und Heilmittelvereinbarung (2012); KV Bremen: Regelung zur wirtschaftlichen Verordnung der Blutzuckerteststreifen und der dazugehörigen Blutzuckermessgeräte gemäß §7 Abs 6 der Vereinbarung; KV Hamburg: Erster Nachtrag zur Prüfvereinbarung über das Verfahren zur Prüfung der Wirtschaftlichkeit; KV Rheinland-Pfalz: Verordnung von Blutzuckerteststreifen (Oktober 2011); KV Saarland: Verordnungsfähigkeit von Blutzuckerteststreifen (April 2011); KV Schleswig Holstein: Blutglukose Teststreifen. Nordlicht aktuell (Sept 2005); KV Westfalen-Lippe: Verordnung von Harn- und Blutzuckerteststreifen (September 2011).
¹ pro Quartal; ² pro Behandlungssituation; ³ Auskunft KV auf Anfrage MSD
k.A. keine Angaben

In Zusammenhang mit einer basal unterstützten Therapie mit Humaninsulin und Metformin unterscheiden sich die KVen in ihren Empfehlungen zum Teil erheblich (Tabelle 3-12). Während von 7 KVen keine Angaben zur empfohlenen Anzahl der verordneten und erstatteten Blutzuckerteststreifen vorlagen, schwankten die Angaben für die weiteren 10 KVen zwischen 0 und 200 je Quartal.

Für eine Kombinationstherapie mit Humaninsulin + Metformin ergibt sich ein Durchschnittswert von 145 Blutzuckerteststreifen je Quartal mit einem oberen und unteren Durchschnittswert von 125 und 165 Blutzuckerteststreifen je Quartal (Tabelle 3-13). Die Angaben zum oberen und unteren Durchschnittswert in Tabelle 3-13 wurden bei der

Berechnung der Kosten für zusätzliche GKV Leistungen (Tabelle 3-16) entsprechend berücksichtigt.

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

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

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

Sonstige, zusätzlich notwendige GKV Leistungen in Verbindung mit erforderlichen Blutzuckertests

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

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ²	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Sitagliptin + Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glimepirid) (Glibenclamid)	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	Messung des HbA1c	1 pro Quartal	4
		Labor: (AP, GOT, GPT, γ -GT)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Labor Nierenfunktion (Kreatinin)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Blutstatus	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Versandpauschale	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Blutzuckerteststreifen	50 pro Quartal	200
		Lanzetten	50 pro Quartal	200
		Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung 5 Jahre)	0,2
Humaninsulin (basal) plus Metformin	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	Messung des HbA1c	1 pro Quartal	4
		Labor: (AP, GOT, GPT, γ -GT)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Labor Nierenfunktion (Kreatinin)	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Blutstatus	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Versandpauschale	1 pro Arztbesuch mit Labor	4
		Blutzuckerteststreifen	125 – 165 pro Quartal	500 – 660
		Lanzetten	125 – 165 pro Quartal	500 – 660
		Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung 5 Jahre)	0,2
		Pens	1 (Abschreibung 2 Jahre)	0,5
		Nadeln	91,25 pro Quartal	365
Quellen: ¹ Fachinformationen zu Janumet [®] , Velmetia [®] , 4.1 Anwendungsgebiete. ² Fachinformationen zu Janumet [®] , Velmetia [®] , Glimepirid (Glimepirid AbZ [®]), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ [®]), Metformin (Metformin AbZ), Humaninsulin basal (Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml); 4.2 Dosierung; Stand November 2012. MSD eigene Berechnungen.				

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

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

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	EBM-Kodierung	Kosten pro Einheit in Euro
Labor: Kreatinin-Messung (nach Jaffé)	32066	€ 0,25
Labor: Alkalische Phosphatase-Messung (AP)	32068	€ 0,25
Labor: GOT-Messung	32069	€ 0,25
Labor: GPT-Messung	32070	€ 0,25
Labor: γ -GT Messung	32071	€ 0,25
Labor: HbA1c-Messung	32094	€ 4,00
Labor: Vollständiger Blutstatus	32122	€ 1,10
Labor: Kostenpauschale für Versand	40100	€ 2,60
Blutzuckerteststreifen	-	€ 0,60
Lanzetten	-	€ 0,15
Nadeln	-	€ 0,28
Pens	-	€ 133,26
Blutzucker-Messgerät	-	€ 46,79
Quellen: Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Arzt für Innere Medizin, Q1 2013 (http://www.kbv.de//8170.html); Durchschnitt aller relevanten in der Lauer Taxe gelisteten Produkte mit AVP-Angabe (siehe Dokumentation Modul 5), Stand: Februar 2013		

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-10 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-4 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-5 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung ²	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Tausend Euro
Sitagliptin + Metformin Sulfonylharnstoff (Glimepirid)	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	HbA1c-Messung, Blutzuckermessung, Laboruntersuchung, Blutstatus, Versand	195,16 €	63.168,94 €
Sitagliptin + Metformin + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid)	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	HbA1c-Messung, Blutzuckermessung, Laboruntersuchung, Blutstatus, Versand	195,16 €	63.168,94 €
Humaninsulin (basal) + Metformin	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	HbA1c-Messung, Blutzuckermessung, Laboruntersuchung, Blutstatus, Versand, Pens, Nadeln	588,99 € - 708,99 €	190.643,84 € - 229.485,56 €

Quellen:

¹ Fachinformationen zu Janumet[®], Velmetia[®], 4.1 Anwendungsgebiete. ² Fachinformationen zu Janumet[®], Velmetia[®], Stand: Februar 2013; Glimepirid (Glimepirid AbZ[®]), Glibenclamid (Glibenclamid AbZ[®]), Metformin (Metformin AbZ), Humaninsulin basal (Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml); 4.2 Dosierung; Stand November 2012.

MSD eigene Berechnungen.

Zielpopulation: 323.681

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-5) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Sitagliptin 100mg + Metformin 2.000mg + Sulfonylharnstoff (Glimepirid) 1-6 mg	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	Sitagliptin + Metformin: 608,95 € Glimepirid: 28,72 € - 151,45 € Zusatzkosten: 195,16 € Summe: 832,83 € - 955,55 €	Sitagliptin + Metformin: 197.103,97 € Glimepirid: 9.297,24 € - 49.021,70 € Zusatzkosten: 63.168,94 € Summe: 269.570,15 € - 309.294,61 €
Sitagliptin 100mg + Metformin 2.000mg + Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) 3,5-10,5 mg	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	Sitagliptin + Metformin: 608,95 € Glibenclamid: 25,08 € - 75,24 € Zusatzkosten: 195,16 € Summe: 829,18 € - 879,35 €	Sitagliptin + Metformin: 197.103,97 € Glibenclamid: 8.118,43 € - 24.355,30 € Zusatzkosten: 63.168,94 € Summe: 268.391,34 € - 284.628,21 €
Humaninsulin (basal) 0,5 I.E./kg + Metformin 1000-3000 mg	Patienten, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken	Insulin: 344,55 € Metformin: 32,29 € - 96,86 € Zusatzkosten: 588,99 € - 708,99 € Summe: 965,83 € - 1.150,41 €	Insulin: 111.525,75 € Metformin: 10.451,11 € - 31.353,33 € Zusatzkosten: 190.643,84 € - 229.485,56 € Summe: 312.620,71 € - 372.364,65 €

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

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

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

Für die in Modul 3B gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin (basal) + Metformin diskutierte feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Sulfonylharnstoff ergibt sich für den Zeitraum von 2014 bis 2016 ein erwarteter Anstieg des Janumet[®] Versorgungsanteils von ca. 1 Tsd. auf ca. 2 Tsd Patienten (Tabelle 3-18). Für Velmetia[®] wird für den betrachteten Zeitraum keine Veränderung des Verordnungsanteils für den betrachteten Behandlungsmodus angenommen (Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Erwartete Entwicklung des Versorgungsanteils für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Sulfonylharnstoff für den Zeitraum 2014 bis 2016 (Angaben in Tausend. Patienten)

Behandlungsmodus	2014	2015	2016
Janumet [®] + Sulfonylharnstoff ¹	1	2	2
Velmetia [®] + Sulfonylharnstoff ¹	1	1	1
Quelle: IMS Disease Analyzer (2012) und eigene Berechnungen			
¹ Definiert als alle Patienten die eine Behandlung mit Janumet [®] bzw. Velmetia [®] erhalten, mit Humaninsulin +/- Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie			

Die in Tabelle 3-18 gezeigte geringe Veränderung des Versorgungsanteils von Janumet[®] und Velmetia[®] in dieser kleinen Patientengruppe resultiert aus der Annahme, dass ein Teil des erwarteten Anstiegs an behandlungspflichtigen Patienten mit Diabetes mellitus und eine wachsende Zahl Patienten die auf eine Kombinationstherapie eingestellt werden, eine orale Dreifach-Kombinationstherapie erhalten werden. Bedingt durch das Sicherheitsprofil von Sitagliptin und die Möglichkeit Sitagliptin mit allen anderen oralen Medikamenten zu kombinieren, wird erwartet, dass Sitagliptin bevorzugt von dieser Entwicklung profitieren wird.

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

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten für den Zeitraum 2014 – 2016 (Tabelle 3-19) berücksichtigt als Variablen lediglich die erwartete Veränderung der Prävalenz und Inzidenz des T2DM und des Versorgungsanteils für Janumet[®] und Velmetia[®], wie von MSD und von Berlin Chemie angenommen. Nicht berücksichtigt wurden die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, möglichen Änderungen der Preise und der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte in den kommenden Jahren. Weiterhin nicht berücksichtigt wurden die Kosten für Sulfonylharnstoff.

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

Behandlungsmodus	2014	2015	2016
Janumet [®] + Sulfonylharnstoff ¹	609	1.218	1.218
Velmetia [®] + Sulfonylharnstoff ¹	609	609	609
Grundlage: erwartete Entwicklung der Versorgungsanteile wie in Tabelle 3-18 gezeigt und konstanten jährlichen Kosten für die betrachtete feste Kombinationstherapie von € 608,95 (Tabelle 3-17). Keine Berücksichtigung der Kosten für erforderliche Zusatzleistungen und Sulfonylharnstoff. ¹ Definiert als alle Patienten die eine Behandlung mit Janumet [®] oder Velmetia [®] erhalten, mit Humaninsulin +/- Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie			

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

Angaben zum Behandlungsmodus (Patientengruppe, Dosierung, Behandlungsdauer und Verordnungseinschränkungen und Gegenanzeigen) für die zu berücksichtigende feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin (Janumet[®], Velmetia[®]), Sulfonylharnstoff (Glimepirid, Glibenclamid), Metformin und Humaninsulin wurden den jeweiligen Fachinformationen in ihrer aktuellen Form entnommen. Für die Bestimmung der DDD wurde die amtliche deutsche Fassung der Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation berücksichtigt. Weiterhin wurden alle zusätzlich notwendigen GKV Leistungen unter Berücksichtigung der jeweils gültigen Fachinformation bestimmt.

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

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

Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV Leistungen wurden dem einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) für Innere Medizin entnommen.

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

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

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. *Decision Resources. Metabolic Disorder Study: Typ 2 Diabetes. 2012 06.12.2012].*
2. *AbZ-Pharma, Fachinformation Glimperid AbZ. 2007: www.fachinfo.de.*
3. *AbZ-Pharma, Fachinformation Glibenclamid AbZ. 2010: www.fachinfo.de.*
4. *AbZ-Pharma, Fachinformation Metformin AbZ. 2010: www.fachinfo.de.*
5. *B. Braun, Fachinformation Insulin B. Braun Basal. 2007: www.fachinfo.de.*

6. B. Braun, *Gebrauchsinformationen Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml.* 2008: www.pharmnet-bund.de.
7. Berlin-Chemie, *Fachinformation Velmetia.* 2012: www.fachinfo.de.
8. Berlin-Chemie, *Gebrauchsinformationen Berlinsulin H Normal 3 ml Pen, 100 IE/ml Injektionslösung in Patrone.* 2012: www.pharmnet-bund.de.
9. beta Institut für angewandtes Gesundheitsmanagement, *Verordnung von Blutzuckerteststreifen.* 2010, beta Institut für angewandtes Gesundheitsmanagement: <http://www.betanet.de/download/verordnung-blutzuckerteststreifen.pdf>
10. Bundesministerium für Gesundheit, *Bekanntmachung [1084 A] eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2,* in *BAnz Nr. 90 (S. 2144) vom 16.06.2011*, Bundesministerium für Gesundheit, Editor. 2011, Bundesministerium für Gesundheit.; www.bundesanzeiger.de.
11. Bundesministerium für Gesundheit, *Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Linagliptin,* in *BAnz AT 03.05.2012 B4*, Bundesministerium für Gesundheit, Editor. 2012, Bundesministerium für Gesundheit: www.bundesanzeiger.de.
12. Burgardt, C., *Rechtsgutachten [unveröffentlichter Bericht].* 2013b, Sträter Rechtsanwälte: [unveröffentlicht].
13. Fricke, U., et al., *Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt,* W.I.d.A.W.i.A.-B. GbR, Editor. 2012, Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) im AOK-Bundesverband GbR: <http://www.wido.de>.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung Nr.: 2012-B-028.* 2012 (22. Oktober 2012). 2012.
15. IMS, *Therapie der Type-2-Diabetes Patienten (IMS Disease Analyzer) [MSD data on file].* 2012.
16. International Diabetes Federation (IDF). *Diabetes Atlas 5th Edition – Diabetes estimates.* 2012 06.12.2012].
17. Kassenärztliche Bundesvereinigung. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 4. Quartal 2012. Arztgruppen-EBM: Arzt für Innere Medizin.* 2012 06.12.2012].
18. Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg. *Verordnungsforum Schwerpunkt Diabetes.* 2005 06.12.2012].

19. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns. *Orientierungsrahmen Blutzuckermessung*. KVB Infos 1-2/2012 2012 28.11.2012].
20. Kassenärztliche Vereinigung Berlin. *Wann kann ich wie viele Blutzuckerteststreifen verordnen?* Berliner Budget-Bulletin 2012 06.12.2012].
21. Kassenärztliche Vereinigung Brandenburg. *Wirtschaftliche Verordnung von Blutzuckerteststreifen*. 2012 06.12.2012].
22. Kassenärztliche Vereinigung Bremen. *Schnellübersicht der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und des GKV-Spitzenverbandes zur Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln nach der Arzneimittel-Richtlinie, § 92 Abs.1 Satz 2 Nr. 6 SGB V (AM-RL) gültig ab 01.04.2009 [Stand 2012]*. 2012 06.12.2012].
23. Kassenärztliche Vereinigung Hamburg (KVH). *1. Nachtrag zur Prüfungsvereinbarung über das Verfahren zur Prüfung der Wirtschaftlichkeit durch die gemeinsame Prüfungsstelle- und den Beschwerdeausschuss*. 2012 06.12.2012].
24. Kassenärztliche Vereinigung Hessen, *Verordnungsfähigkeit von Blutzuckerteststreifen zur Selbstmessung*. 2012, Kassenärztliche Vereinigung Hessen,.
25. Kassenärztliche Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern, *Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Mecklenburg-Vorpommern zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht]*. 2012.
26. Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen, *KVN-Rezept-Info Nr. 21 - Neufassung Rezept-Info-Nr. 8 – Einsatz von Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2*. 2011, Kassenärztliche Vereinigung Niedersachsen,.
27. Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein. *Arznei- und Heilmittelvereinbarung 2012*. KVNO extra 2012 06.12.2012].
28. Kassenärztliche Vereinigung Rheinland-Pfalz. *Anlage 11 zum Vertrag zur Durchführung der strukturierten Behandlungsprogramme nach § 137f SGB V Diabetes mellitus Typ-2 auf der Grundlage des § 73a SGB V*. 2010.
29. Kassenärztliche Vereinigung Saarland. *Anleitung zur wirtschaftlichen Verordnungsweise im Rahmen der Arznei- und Verbandmittelvereinbarung der KVS - April 2011 -*. 2011 06.12.2012].
30. Kassenärztliche Vereinigung Sachsen, *Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht]*, M. Sharp&Dohme, Editor. 2012.
31. Kassenärztliche Vereinigung Sachsen-Anhalt, *Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen-Anhalt zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht]*, M. Sharp&Dohme, Editor. 2012.

32. Kassenärztliche Vereinigung Schleswig-Holstein. *BLUTGLUKOSE-TESTSTREIFEN*. KV INTERN DIABETES-KOMMISSION 2005 06.12.2012].
33. Kassenärztliche Vereinigung Thüringen, *Auskunft der Kassenärztlichen Vereinigung Thüringen zu Blutzuckerteststreifen auf Anfrage MSD [unveröffentlicht]*, M. Sharp&Dohme, Editor. 2012.
34. Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, *Verordnung von Harn- und Blutzuckerteststreifen – 2011*, A. Arzneimittelvereinbarung, Editor. 2011, Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe,.
35. Lilly Deutschland GmbH, *Gebrauchsinformation Humaninsulin Normal 100, 100 IE/ml*. 2012: www.pharmnet-bund.de.
36. Matthaei, S., et al., *Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ2*. Diabetologie und Stoffwechsel, 2009. **4**(01): p. 32-64.
37. MSD Sharp&Dohme, *Fachinformation Janumet*. 2012: www.fachinfo.de.
38. Nauck, M.A., A. El-Ouaghli, and I. Vardarli, *Self-monitoring of blood glucose in diabetes mellitus: arguments for an individualized approach*. Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(37): p. 587-94.
39. Novo Nordisk, *Fach- und Gebrauchsinformation Actrapid 40 I.E./ml*. <http://www.ema.europa.eu/>.
40. Sanofi-Aventis, *Gebrauchsinformation Insuman Rapid 100 I.E./ml*. <http://www.ema.europa.eu/>.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation der Behandler

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

Notwendigkeit von Überwachungsmaßnahmen

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

Interaktionen mit Lebensmitteln

Interaktionen mit Lebensmitteln müssen nicht beachtet werden und werden in der Fachinformation nicht beschrieben. Allerdings besteht aufgrund des Metforminbestandteils von Janumet ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation (insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung). Alkoholgenuss und alkoholhaltige Arzneimittel sind zu vermeiden.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Wenn Janumet in Kombination mit Insulin angewendet wird, kann eine niedrigere Insulindosis erforderlich sein, um das Risiko für Hypoglykämien zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Ältere Menschen

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

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

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

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

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

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

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

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

Wirkung anderer Arzneimittel auf Sitagliptin

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

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

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

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

Wirkung von Sitagliptin auf andere Arzneimittel

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

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

Digoxin: Sitagliptin hatte eine geringe Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Digoxin. Nach der Gabe von 0,25 mg Digoxin mit 100 mg Sitagliptin pro Tag über 10 Tage

vergrößerte sich die Plasma-AUC von Digoxin um durchschnittlich 11 %, die Plasma- C_{\max} stieg um durchschnittlich 18 %. Für Digoxin wird keine Dosisanpassung empfohlen. Risiko-Patienten für eine Digoxin-Toxizität sollten jedoch unter einer gemeinsamen Behandlung mit Sitagliptin und Digoxin entsprechend überwacht werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Mit Janumet Tabletten wurden keine klinischen Therapiestudien durchgeführt. Es wurde jedoch die Bioäquivalenz von Janumet mit gleichzeitiger Anwendung von Sitagliptin und Metformin nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation Janumet®). Es wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einschließlich Pankreatitis und

Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Hypoglykämien wurden in der Kombination mit Sulfonylharnstoffen (13,8 %) und Insulin (10,9 %) berichtet.

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend

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

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

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten sind in Tabelle 3-20 beschrieben

Tabelle 3-20: Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten

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

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

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

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

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben für den Abschnitt 3.4 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation von Janumet[®] entnommen. Weiterhin wurde der aktuelle Risk Management Plan der Zulassungsunterlagen als Informationsquelle verwendet.

Eine systematische Literaturrecherche war zur Informationsbeschaffung nicht erforderlich.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation Velmetia. www.fachinfo.de.
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2012. European Public Assessment Report: Summary of Product Characteristics Janumet [Online]. http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000861/WC500038805.pdf. [Accessed 28.11.2012].
3. MSD SHARP&DOHME 2011. Risik Management Plan (RMP), Version 4.0 für Sitagliptin Phosphate/Metformin Hydrochloride Fixed Dose Combination Tablet.
4. MSD SHARP&DOHME 2012. Fachinformation Janumet. www.fachinfo.de.