

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

MSD SHARP & DOHME GMBH

Modul 3 C

Zusätzlich zu Insulin

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

Stand: 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	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	12
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	13
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	17
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	18
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	18
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	18
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	21
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	23
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.....	38
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	40
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	41
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	45
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	45
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	51
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	51
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	53
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	54
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	54

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prävalenz Typ 2 Diabetes mellitus – Anzahl diagnostizierter Patienten und Patienten die eine medikamentöse Therapie erhalten	14
Tabelle 3-2: Zielpopulation für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Humaninsulin – Anzahl der Patienten und Anteil an allen Typ 2 Diabetes mellitus Patienten die eine medikamentöse Therapie erhalten	15
Tabelle 3-3: Zielpopulation für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Humaninsulin – Gesamtzahl der Patienten und zu berücksichtigende Behandlungsstrategien	16
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	16
Tabelle 3-5: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	17
Tabelle 3-6: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	19
Tabelle 3-7: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	21
Tabelle 3-8: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	22
Tabelle 3-9: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	24
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: Empfohlene Verordnungsmenge in den einzelnen KV Bezirken	30
Tabelle 3-13: Verordnung von Blutzuckermessstreifen zu Lasten der GKV: Mittelwert, oberer und unterer Wert der empfohlenen Verordnungen von Blutzuckermessstreifen je Quartal/Jahr	31
Tabelle 3-14: Anzahl Blutzucker-Messungen pro Jahr	31
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (in Verbindung mit den zu berücksichtigenden Wirkstoffkombinationen)	33
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	34
Tabelle 3-17: 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)	36
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)	37

Tabelle 3-19: Gegenüberstellung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie - gewichtet nach Populationanteilen.....	38
Tabelle 3-20: Erwartete Entwicklung des Versorgungsanteils für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Humaninsulin für den Zeitraum 2014 bis 2016 (Angaben in Tausend. Patienten).....	39
Tabelle 3-21: Erwartete Entwicklung der Jahrestherapiekosten für Sitagliptin + Metformin (Janumet [®] , Velmetia [®]) als Bestandteil einer Kombinationstherapie mit Humaninsulin für den Zeitraum 2014 bis 2016 (in Tausend Euro)	40
Tabelle 3-22: Vorgesehene Pharmakovigilanzaktivitäten.....	52

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMPPreisV	Arzneimittelpreisverordnung
AM_NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AM-RL	Arzneimittelrichtlinie
AP	Alkalische Phosphatase
ATC	Anatomical Therapeutic Classification
AUC	Area under the curve
BOT	Basal unterstützte Insulintherapie
BzTs/Q	Blutzuckerteststreifen pro Quartal
C ^{max}	Maximale Konzentration im Körper
CT	Konventionelle Insulintherapie
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
E.P.	Einheit parenteral
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GOT	Glutamat Oxalacetat Transaminase
GPT	Glutamat Pyruvat Transaminase
γ-GT	<i>gamma</i> Glytamyl Transpeptidase
HbA1c	Glykosyliertes Hämoglobin
ICT	Intensivierte Insulintherapie
IDF	International Diabetes Federation
I.E.	International Unit

KV	Kassenärztliche Vereinigung
MSD	MSD Sharp & Dohme
OAD	Orales Antidiabetikum
OAT	Organischer Anionentransporter
OCT	Organic cationic transporter
OCT	Organic cationic transporter
OGTT	Oraler Glukose Toleranz-Test
PKV	Private Krankenversicherung
PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptor <i>gamma</i>
PZN	Pharmazentralnummer
Q.D.	Einmal täglich
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of product characteristics
SU	Sulfonylharnstoff
T2DM	Diabetes mellitus vom Typ 2
Taxe-HAP	Herstellerabgabepreis
Taxe-VK	Apothekenverkaufspreis
TÜV	Technischer Überwachungsverein
WIDO	Wissenschaftliches Institut der AOK
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Humaninsulin + Metformin bzw. nur Humaninsulin wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patienten bestimmt, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend 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 Beratungsgespräch: 20. August 2012

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

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat als Ergebnis dieser Beratung folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für eine feste Kombinationstherapie mit Metformin + Sitagliptin plus Humaninsulin, mitgeteilt: Humaninsulin + Metformin bzw. nur Humaninsulin wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert ist.

Unter Berücksichtigung des Algorithmus zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) folgt aus dieser Festlegung, dass in Modul 3C die Zielpopulation bestimmt ist durch Patienten, die bereits eine Insulintherapie erhalten und für die bei einer unzureichenden Kontrolle des Blutzuckers eine Intensivierung der Therapie erforderlich ist. Der Algorithmus der DDG (siehe Abb 3-1, Modul 3A) sieht bei einer erforderlichen Intensivierung einer bestehenden basal unterstützten oralen Therapie (BOT), einen Regimewechsel auf eine intensivierete Insulintherapie (ICT) bzw. auf eine konventionelle Insulintherapie (CT) vor, falls eine ICT nicht möglich bzw. nicht indiziert ist (Matthaei et al. 2009). Gemäß Fachinformation ist der Einsatz einer festen Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin in Kombination mit Humaninsulin bei Patienten angezeigt, die mit einer stabilen Insulintherapie und Metformin nicht ausreichend behandelt werden können.

Aufgrund der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie finden in Modul 3C die folgenden Insulintherapien Berücksichtigung:

- eine intensivierete Insulintherapie (ICT).
- eine konventionelle Insulintherapie (CT), falls eine ICT nicht möglich ist bzw. nicht indiziert ist.

- eine Insulintherapie (Dosissteigerung) mit oder ohne Metformin, falls Metformin gemäß Fachinformation nicht indiziert 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.

Die Behandlungsleitlinie der Deutschen Diabetes Gesellschaft wurde berücksichtigt (Matthaei et al. 2009).

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. MATTHAEI, S., BIERWIRTH, R., FRITSCHKE, A., GALLWITZ, B., HÄRING, H. U., JOOST, H. G., KELLERER, M., KLOOS, C., KUNT, T., NAUCK, M., SCHERNTHANER, G., SIEGEL, E. & THIENEL, F. 2009. Medikamentöse anti-hyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ2. Diabetologie und Stoffwechsel, 4, 32-64.
4. 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 Humaninsulin

Die Zielpopulation in Modul 3C ist charakterisiert durch Patienten mit einem fortgeschrittenen Typ 2 Diabetes mellitus. Den Empfehlungen im Algorithmus zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus folgend wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe bereits eine Insulintherapie erhält, jedoch ohne eine ausreichende Kontrolle des Blutzuckers zu erreichen. Auf der Grundlage dieser Definition und unter Anwendung des Prävalenzansatzes der Epidemiologie wird die Zielpopulation grundsätzlich durch alle Patienten bestimmt, die eine Insulintherapie erhalten.

Unter Berücksichtigung des progredienten Charakters der Erkrankung wird in Modul 3C die ergänzende Annahme getroffen, dass für alle Patienten der Zielpopulation eine Intensivierung der bestehenden Therapie erforderlich ist, da die verabreichte Insulintherapie nicht ausreichend ist, um eine Absenkung des Blutzuckerspiegels in den angestrebten Normbereich zu erreichen. Gemäß Fachinformation ist die feste Kombination von Sitagliptin mit Metformin indiziert, wenn die Notwendigkeit einer Intensivierung der Therapie besteht, da Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht

ausreichend senken. Die Möglichkeit einer Intensivierung der Therapie ergibt sich entweder durch eine Steigerung der Insulindosis oder durch einen Regimewechsel.

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

- Intensivierte Insulintherapie (ICT)
- Konventionelle Insulintherapie (CT) falls eine ICT nicht möglich bzw. nicht indiziert ist.
- Basal unterstützte orale Therapie (BOT) mit Humaninsulin und Metformin und einem weiteren oralen anti-hyperglykämischen Medikament

Um der Beratung des G-BA bezüglich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen und um Doppelzählungen zu vermeiden, wurden bereits in anderen Modulen berücksichtigte Patientengruppen bei der Bestimmung der Zielpopulation in Modul 3C ausgeschlossen. Patienten, die eine BOT erhielten, bestehend aus Insulin und Sulfonylharnstoff sowie Insulin und Metformin, wurden in Analogie zum Januvia-Dossier in Modul 3C nicht berücksichtigt.

Analog zum Januvia-Dossier wurden weiterhin bei der Bestimmung der Zielpopulation in Modul 3C keine Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min) und einer konventionellen Insulintherapie (CT) berücksichtigt.

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 Humaninsulin für die Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus

Die Zielpopulation in Modul 3C ist charakterisiert durch Patienten mit einem fortgeschrittenen Typ 2 Diabetes mellitus, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken. Vor dem Hintergrund einer optimalen Behandlung zur Vermeidung von Langzeitkomplikationen in Form von

mikro- und makrovaskulären Veränderungen ergeben sich drei Möglichkeiten: ein Wechsel des Therapieregimes (z.B. Wechsel zu ICT oder CT), eine Insulindosissteigerung oder die zusätzliche Gabe eines oralen Antidiabetikums zu einer bestehenden Insulintherapie.

Ein Wechsel des Insulinregimes wäre mit einer Umstellung der gesamten Therapie und mit regelmäßigen noch häufiger benötigten subkutanen Injektionen sowie Blut- und Harnzuckerkontrollen verbunden. Bei jüngeren und auch bei älteren Patienten würde ein Regimewechsel damit eine Belastung und eine Einschränkung im Alltag darstellen, das Risiko einer Gewichtszunahme der bereits häufig adipösen Patienten erhöhen, sowie die Gefahr von Hypoglykämien verstärken.

Die letzten zwei genannten Punkte treffen auch auf eine Intensivierung der Insulintherapie in Form einer Dosissteigerung zu, wie dies unser Dossier basierend auf der herstellerunabhängigen Studie von Hong et al. zeigt. In dieser Studie hatten die Patienten im Sitagliptin-Arm verglichen mit Patienten im Insulindosissteigerungsarm eine signifikant bessere Verträglichkeit in Bezug auf Hypoglykämien bei signifikant besserer Blutzuckerkontrolle. Zusätzlich kommt eine Dosissteigerung des Basalinsulins nur bei Patienten ohne postprandiale Blutzuckerspitzen in Betracht. Liegen letztere vor, ist ein Regimewechsel oder die Gabe eines oralen Antidiabetikums mit glukoseabhängigen Wirkungsentfaltung (z.B. Sitagliptin) indiziert

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

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

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

Auf der Basis von Daten des IMS[®] Disease Analyzer und des IDF Atlas, 5. Auflage 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 66,5 Millionen (siehe Tabelle 3-2, Modul 3A).

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

Die Veränderung der Patientenzahl in den nächsten 5 Jahren (2013 – 2017) wurde in Abschnitt 3.2.3 in Modul 3A ausführlich behandelt. Für grundlegende und modulübergreifende Aussagen zur Entwicklung der Patientenzahl in den kommenden Jahren wird auf diese ausführliche Darstellung verwiesen.

Für die nächsten 5 Jahre wurde ein erwarteter jährlicher Anstieg der Patientenzahl von ca. 30.000 ermittelt. Mögliche Unterschiede zwischen einzelnen Schweregraden oder Behandlungsmodalitäten wurden nicht weiter betrachtet.

Bestimmung der Zielpopulation für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Humaninsulin

Die Zielpopulation in Modul 3C wird bestimmt für eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Humaninsulin. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der Gemeinsame Bundesausschuss Humaninsulin mit Metformin bzw. Humaninsulin wenn Metformin nicht vertragen wird bzw. unzureichend wirksam ist, 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 bewertet (100%). Sie werden als einheitliche Bezugsgröße in allen weiteren Aussagen zu Patientenzahlen und Versorgungsanteilen in den Modulen 3A bis 3C berücksichtigt.

Tabelle 3-1: Prävalenz Typ 2 Diabetes mellitus – Anzahl diagnostizierter Patienten und Patienten die eine medikamentöse Therapie erhalten

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 3C betrachtete Zielpopulation für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Humaninsulin rekrutiert sich aus drei Patienten-Subgruppen (Tabelle 3-2):

- Patienten, die eine Dreifach-Kombinationstherapie erhielten mit Humaninsulin und Metformin und einem weiteren OAD.
- Patienten, die eine konventionelle Insulintherapie (CT) erhielten (aber nicht Patienten mit einer GFR <30 ml/min).
- Patienten, die eine intensivierete Insulintherapie (ICT) erhielten.

Tabelle 3-2: Zielpopulation für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Humaninsulin – Anzahl der Patienten und Anteil an allen Typ 2 Diabetes mellitus Patienten die eine medikamentöse Therapie erhalten

Therapie	Anzahl Patienten	Anteil
Patienten mit einer medikamentösen Therapie	3.992.681	100 %
Patienten mit einer Insulintherapie (BOT, CT, ICT)	992.415	24,86%
Basal unterstützte orale Therapie (BOT) mit zwei OAD	94.467	2,4%
Konventionelle Insulintherapie (CT)	178.589	4,5%
CT (ohne Patienten mit einer GFR < 30 ml/min)	162.842	4,1%
Intensivierte Insulintherapie (ICT)	396.525	9,9%
IMS® Disease Analyzer (2012), MSD data on file BOT: basal unterstützte Therapie; CT: konventionelle Insulintherapie; ICT: Intensivierte Insulintherapie; OAD: orale anti-hyperglykämische Therapie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate		

Insgesamt erhielten 992.415 Patienten (24,86%) eine Insulintherapie (Tabelle 3-2). Diese verteilen sich zwischen den drei betrachteten Behandlungsmodalitäten wie folgt: eine Kombinationstherapie mit zwei OADs: 94.467 (2,4%), eine konventionelle Insulintherapie (CT): 178.589 (4,5%) und eine intensivierete Insulintherapie (ICT): 396.525 (9,9%).

Nach Berücksichtigung der oben dargestellten Einschränkungen ergab sich für die Bestimmung der Zielpopulation in Modul 3C für die Kombinationstherapien mit zwei OAD unverändert 94.467 Patienten (2,4%), für eine CT (ohne Patienten mit einer GFR <30 ml/min) 162.842 Patienten (4,1%) und für die ICT unverändert 396.525 Patienten.

Die in Modul 3C zu berücksichtigende Zielpopulation beträgt somit insgesamt 653.834 oder 16,38% aller medikamentös behandelten Patienten (Tabelle 3-3).

Die Verteilung der Zielpopulation zwischen den zu berücksichtigenden Therapieoptionen ist in Tabelle 3-3 weiter aufgeschlüsselt.

Tabelle 3-3: Zielpopulation für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Humaninsulin – Gesamtzahl der Patienten und zu berücksichtigende Behandlungsstrategien

Patientengruppe	Anzahl	Anteil
Zielpopulation für Janumet [®] , Velmetia [®] + Humaninsulin	653.834	16,38%
BOT mit zwei OAD	94.467	2,36%
Insulin (basal) + Metformin + Sulfonylharnstoff	34.344	0,86%
Insulin (basal) + Metformin + Sonstige	6.699	0,17%
Insulin (basal) + Metformin + DPP 4	45.326	1,14%
Insulin (basal) + Metformin + GLP-1 Mimetika	1.866	0,05%
Insulin (basal) + Metformin + Glitazone	1.908	0,05%
CT (ohne Patienten mit einer GFR < 30 ml/min)	162.842	4,1%
ICT	396.525	9,93%

IMS[®] Disease Analyzer (2012), MSD data on file
DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase 4; GLP-1: Glucagon-like peptide-1; BOT: basal unterstützte orale Therapie; SU: Sulfonylharnstoff; OAD: orale anti-hyperglykämische Therapie; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; CT: konventionelle Insulintherapie; ICT: intensivierte Insulintherapie

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 Humaninsulin	653.834

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 feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Humaninsulin wurde mit 653.834 Patienten bestimmt. Details zur Festlegung und Herleitung der Zielpopulation sind in der Tabelle 3-2 und Tabelle 3-3 sowie dem zugehörigen Text 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 ²
Sitagliptin + Metformin + Humaninsulin	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde für Patienten bestimmt, bei denen eine stabile Insulindosis und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend senken.	beträchtlich	653.834
Quellen:			
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 Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin + Humaninsulin ein Zusatznutzen bestimmt wurde, beträgt 653.834 Patienten. Für alle 653.834 Patienten wurde der Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt. Es wird ein beträchtlicher Zusatznutzen in Anspruch genommen. Die begründenden Daten und Schlussfolgerungen sind im Detail in Modul 4C dargestellt.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. BERLIN-CHEMIE 2012. Fachinformation 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 ²	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage) ²
Sitagliptin + Metformin plus Humaninsulin	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend 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, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Dosierung sollte einschleichend begonnen werden. Im allgemeinen gesteht die Initialdosis aus der Gabe von 500mg bzw. 850mg Metforminhydrochlorid 1- oder 2-mal täglich Die maximale empfohlene Tagesdosis beträgt 3g Metforminhydrochlorid täglich Metformin: 1 – 3 x täglich; 1.000 mg	kontinuierlich	365
Basal unterstützte orale Therapie (BOT) Metformin plus Insulin (basal)	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Dosierung und Verabreichung von Metformin wie zuvor beschrieben 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 mit einem Insulinbedarf > 100 I.E. sollten unter enge medizinische Überwachung gestellt werden. Metformin: 1 – 3 x täglich; 1.000 mg Insulin (basal; 100 I.E./ml): 1 x täglich	kontinuierlich	365
Konventionelle Insulintherapie (CT) Kombinationsinsulin (basal/rapid)	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend 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 mit einem Insulinbedarf > 100 I.E. sollten unter enge medizinische Überwachung gestellt werden. Insulin (Kombinationsinsulin; 100 I.E./ml): 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365
Intensivierte Insulintherapie (ICT) Insulin (basal)	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Die Insulindosis muss vom Arzt individuell auf den Bedarf des Patienten eingestellt werden. Im Mittel liegt der Insulinbedarf bei 0,5	kontinuierlich	365

Insulin (rapid)		bis 1,0 I.E./kg KG pro Tag Insulinrestistente mit einem Insulinbedarf > 100 I.E. sollten unter enge medizinische Überwachung gestellt werden. Insulin (basal; 100 I.E./ml): 1x täglich Insulin (rapid; 100 I.E./ml): 3x täglich		
Quellen: ¹ Fachinformation Janumet®, Velmetia®, Abschnitt 4.1. Anwendungsgebiete; ² Fachinformationen zu Janumet®, Velmetia®; Humaninsulin, basal (Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml); Humaninsulin rapid (Insulin B. Braun Rapid 100 I.E./ml); Kombinationsinsulin (Insulin B. Braun Comb 30/70 100 I.E./ml), Metformin (Metformin AbZ) 4.2 Dosierung; Stand November 2012 I.E.: Internationale Einheit BOT: Basal unterstützte orale Therapie; CT: Konventionelle Insulintherapie; ICT: Intensivierte Insulintherapie; OAD: Orale antidiabetische Therapie; I.E.: Internationale Einheit;				

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

Die in Modul 3C bewertete Therapie ist eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Humaninsulin. Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde vom G-BA wie folgt festgelegt: Humaninsulin + Metformin bzw. Humaninsulin wenn Metformin nicht vertragen wird bzw. unzureichend wirksam ist.

Wie in Abschnitt 3.1.2 dargestellt ergeben sich aus dieser Definition die folgenden, als zVT zu berücksichtigenden Therapien:

- Kombinationstherapie mit Metformin und Humaninsulin (0,5 I.E./kg KG)
- Konventionelle Insulintherapie (CT) mit 0,5 I.E./kg KG
- Intensivierte Insulintherapie (ICT) mit 0,5 I.E./kg KG Humaninsulin (rapid) und 0,5 I.E./kg KG Humaninsulin (basal).
- Eine Steigerung der Insulindosis bei bereits bestehenden Insulintherapien mit folgenden Dosissteigerungen
 - BOT: Steigerung der Insulindosis (basal) um 0,5 I.E./kg KG auf 1,0 I.E./kg KG
 - CT: Steigerung der Insulindosis (Kombinationsinsulin) um 0,5 I.E./kg KG auf 1,0 I.E./kg KG
 - ICT: Steigerung der Insulindosis (rapid, basal) um jeweils 0,5 I.E./kg auf 1,0 I.E./kg KG

Daraus resultieren mit der festen Zweifach-Kombinationstherapie Sitagliptin + Metformin, Metformin und Insulin (basal, rapid, Kombinationsinsulin) insgesamt 3 Präparate die in

Tabelle 3-6 hinsichtlich der indizierten 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 (Tabelle 3-7).

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
<i>Einzelwirkstoffe der zu berücksichtigenden freien Wirkstoff-Kombinationen</i>		
Sitagliptin + Metformin	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365
Metformin	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365
Insulin (basal)	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365
Insulin (rapid)	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365
Kombinationsinsulin (basal/rapid)	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	365
Quellen: ¹ Fachinformation Janumet®, Velmetia®, Abschnitt 4.1. Anwendungsgebiete; ² Fachinformationen zu Janumet®, Velmetia®; Humaninsulin, basal (Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml); Humaninsulin rapid (Insulin B. Braun Rapid 100 I.E./ml); Kombinationsinsulin (Insulin B. Braun Comb 30/70 100 I.E./ml); Metformin (Metformin AbZ); 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
<i>Einzelwirkstoffe der zu berücksichtigenden freien Wirkstoff-Kombinationen</i>		
Sitagliptin + Metformin	365 DDD	Standarddosis 2 Applikationsformen
Metformin	365 DDD	2 g
Insulin (basal)	365 DDD	40 E.P.
Insulin (rapid)	365 DDD	40 E.P.
Kombinationsinsulin (basal/rapid)	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 A10BB02; Insulin (basal) A10AE; Insulin (rapid) A10AB; Kombinationsinsulin (basal/rapid) A10AD. DDD: daily defined dose; E.P.: Einheit parenteral		

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

Die in Tabelle 3-8 dargestellten Angaben zu den Tagesdosen (DDD) für eine feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin, Metformin, Insulin (basal), Insulin (rapid) und Kombinationsinsulin wurden dem WIDO GKV Arzneimittelindex, Stand April 2012, der amtlichen deutschen Fassung der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation entnommen (Fricke et al., 2012). Für die feste Zweifach-Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin wird auf die Standarddosis verwiesen. Für Metformin beträgt die DDD 2g. Für Insulin basal (ATC-Code: A10AE), Insulin rapid (ATC-Code: A10AB) und Kombinationsinsulin (ATC-Code: A10AD) beträgt die DDD einheitlich 40 E.P.

Für Sitagliptin + Metformin, Metformin und Insulin (basal, rapid, Kombinationsinsulin) 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 3C 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 des Verbrauchs für die Zweifach- und Dreifach-Kombinationstherapie mit Linagliptin ist der G-BA entsprechend den Angaben in den Fachinformationen vorgegangen und hat für Metformin eine Tagesdosis von 1-3g (Wirkstärke 1.000 mg) und für Insulin einen durchschnittlichen Insulinbedarf von 0,5 – 1,0 I.E./kg KG (Bezug 70kg) berücksichtigt.

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 (50mg/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 (50mg/1000mg)</u>	
	56 Tabletten: Taxe-VK = 11,66 €	52,96 € ¹ (2,05 € ² ; 6,41 € ³)
	196 Tabletten: Taxe-VK = 15,52 €	163,50 € ¹ (2,05 € ² ; 22,42 € ³)
Metformin	<u>Metformin 1000mg</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 Tablette; FB = 18,59 €	15,92 € ¹ (2,05 € ² ; 0,62 € ⁴)
Insulin (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)
Insulin (rapid)	<u>Insulin (rapid) 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)
Kombinationsinsulin	<u>Insulin (basal/rapid) 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)
Quellen: 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; FB: Festbetrag; GKV: gesetzliche Krankenversicherung Taxe-HAP (Herstellerabgabepreis): Janumet®, Velmetia® (Sitagliptin + Metformin) 56 Tabletten: €40,04; 196 Tabletten: €140,14. Stand Februar 2013		

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

Die Berechnung der Kosten für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin und der zweckmäßigen Vergleichstherapien 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 die Einzelkomponenten der zweckmäßige Vergleichstherapien (Metformin, Insulin basal, Insulin rapid und Kombinationsinsulin) 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 Sitagliptin + Metformin (50mg/850mg und 50mg/1.000mg) wird nach § 130a Abs. 1a SGB V ein Abschlag von 16% vom Herstellerabgabepreis erhoben und ist in Tabelle 3-9 berücksichtigt.

Nach § 130a Abs. 3b SGB V findet auf patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel ein Abschlag von 10% des Hersteller-Abgabepreises (Taxe-HAP) Anwendung. Dieser Abschlag wurde zur Berechnung der Kosten für Metformin und Humaninsulin (basal, rapid und Kombinationsinsulin) in Tabelle 3-9 berücksichtigt. Alle Angaben zu den Kosten der patentfreien Arzneimittel Insulin und Metformin in Tabelle 3-9 erfolgen unter Berücksichtigung des derzeit gültigen Festbetrags für den jeweiligen Wirkstoff und Packungsgröße.

Für die nachfolgende Berechnung der Tages- und Jahrestherapiekosten für die in Modul 3E betrachteten Kombinationstherapien wurde die jeweils kostengünstigste Packung und das jeweils kostengünstigste Dosierungsschema berücksichtigt, das sich aus dem erlaubten Behandlungsmodus in der Fachinformation ergibt (Tabelle 3-6).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der zusätzlichen GKV Leistung	Sitagliptin + Metformin	Metformin	Insulin (basal, rapid, Kombinationsinsulin)
Überwachung Patient	nicht definiert	Die Routine Laboruntersuchungen zur Überwachung des Diabetes mellitus sollten regelmäßig durchgeführt werden	Insulinresistente Patienten mit einem Insulintagesbedarf >100 I.E. sollten unter enge medizinische Überwachung gestellt werden
Kontrolle Blutzucker Harnzucker	nicht definiert	nicht definiert	... 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	... 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	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
Kontrolle Blutbild	nicht definiert	nicht definiert	nicht definiert
Kontrolle Blutfettwerte	nicht definiert	nicht definiert	nicht definiert
Quellen: Fachinformationen zu Janumet [®] , Velmetia [®] (Sitagliptin + Metformin), Metformin (Metformin AbZ), Insulin basal (Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml), Insulin rapid (Insulin B. Braun Rapid 100 I.E./ml), Insulin B. Braun Comb. 30/70 100 I.E./ml; Stand September 2012; nach 4.2; Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, nach 4.4.; besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung. ¹ Einzeldarstellung der berücksichtigten Wirkstoffe.			

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 eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin, Humaninsulin (rapid, basal, Kombinationsinsulin) und Metformin sind verschiedene zusätzliche Leistungen begleitend zur Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus durchzuführen. Während die Fachinformation für die feste Kombinationstherapie lediglich regelmäßige Kontrollen der Nierenfunktion vorsieht, sind für alle Insulinpräparate und Metformin eine Reihe weitere zusätzliche Kontrollen erforderlich. Hierzu gehören für Mono- und Kombinationstherapien die Humaninsulin enthalten, die Notwendigkeit für begleitende Kontrollen des Blutzuckers (Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11). Für Metformin und Humaninsulin ist ebenfalls eine regelmäßige Kontrolle des HbA1c vorgesehen. Die Fachinformation für Insulin betont zudem die Notwendigkeit einer engmaschigen Kontrolle des Patienten in definierten Behandlungssituationen. Für Metformin ist die Notwendigkeit regelmäßiger Kontrollen der Nierenfunktion angezeigt.

Die Fachinformationen zu Sitagliptin + Metformin, Insulin (basal, rapid), Kombinationsinsulin und Metformin 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 wurden entsprechend den aktuellen Empfehlungen der kassenärztlichen Vereinigungen und unter Berücksichtigung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) zum wirtschaftlichen Einsatz von Blutzuckerteststreifen vom 17. März 2011 bei der Berechnung der Therapiekosten 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, 2013).

Die Notwendigkeit einer regelmäßigen HbA1c Kontrolle für eine feste Zweifach-Kombination mit Sitagliptin + Metformin ergibt sich nicht aus der Fachinformation. Jedoch erscheint die Annahme plausibel, dass diese Untersuchung im Rahmen einer kontinuierlichen Überwachung des T2DM grundsätzlich quartalsweise erfolgt, insbesondere wenn eine Kombination mit Humaninsulin erfolgt.

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

Für die Berechnung der Kosten für zusätzliche GKV Leistungen wird die Annahme getroffen, dass alle empfohlenen und erforderlichen Zusatzleistungen der Einzelwirkstoffe zur Anwendung kommen. Im Fall, dass für mehrere der Einzelwirkstoffe die gleichen Zusatzleistungen zur Anwendung kommen, wird diese Zusatzleistung bei jeder Untersuchung nur einmalig berücksichtigt.

Die Gesamtheit der zusätzlich erforderlichen GKV Leistungen ist für jede in Modul 3C zu berücksichtigende Zwei-/Dreifach Kombinationstherapien in Tabelle 3-15 dargestellt.

Berücksichtigung von Blutzuckerteststreifen bei der Berechnung von therapiebedingten Zusatzkosten

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in einer Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) vom 17. März 2011 Verordnungseinschränkungen für Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beschlossen, die nicht mit Insulin behandelt werden. Diese Einschränkungen finden in Modul 3C keine Anwendung, da alle hier betrachteten Kombinationstherapien eine Behandlung mit Insulin enthalten.

Für die Bestimmung der Zusatzkosten in Modul 3C ist es jedoch notwendig, eine Abschätzung des Umfangs von Zusatzleistungen in Verbindung mit den einzelnen betrachteten Kombinationstherapien vorzunehmen. Hervorzuheben sind hier besonders der Einsatz von Blut- und Harnzuckerteststreifen und die damit verbundenen Kosten. Analog zu der Vorgehensweise in den Modulen 3A und 3B werden in Modul 3C die aktuellen Empfehlungen der 17 Kassenärztlichen Vereinigungen für eine wirtschaftliche Verordnungsmenge von Blutzuckerteststreifen als Quelle berücksichtigt. 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 feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Insulin oder für die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin (mit oder ohne Metformin) war.

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

KV Bezirk	Empfohlene Verordnungsmenge je Quartal		
	Basal unterstützte orale Therapie (BOT)	Konventionelle Insulintherapie (CT)	Intensivierte Insulintherapie (ICT)
Baden-Württemberg	k.A.	100 – 200	400 - 500
Bayern	200	200 – 250	300 – 450
Berlin	50	150	270 – 540
Brandenburg	0	0 – 100	400
Bremen	k.A.	k.A.	k.A.
Hamburg	k.A.	k.A.	k.A.
Hessen	k.A.	100	500
Mecklenburg-Vorpommern	k.A.	k.A.	k.A.
Niedersachsen	k.A.	k.A.	k.A.
Nordrhein	100 – 200	100 – 200	600
Rheinland-Pfalz	k.A.	150	450
Saarland	100 – 200	100 – 200	600
Sachsen ¹	200	k.A.	400
Sachsen-Anhalt ¹	200	k.A.	400
Schleswig Holstein	100 – 200	200 – 300	360 - 500
Thüringen ¹	200	k.A.	400
Westfalen-Lippe	100 – 200	100 – 200	400

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 Auskunft KV auf Anfrage MSD
k.A. keine Angaben

Unter der Annahme, dass die 13 KVen mit einer quantitativen Empfehlung repräsentativ sind für die Einschätzung aller 17 KVen, ergeben sich die in Tabelle 3-13 dargestellten Durchschnittswerte. Den Empfehlungen folgend wurden die Berechnungen, soweit möglich, getrennt für die basal unterstützte orale Therapie (BOT), eine konventionelle Insulintherapie (CT) und eine intensivierete Insulintherapie (ICT) vorgenommen.

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

	Basal unterstützte orale Therapie (BOT)	Konventionelle Insulintherapie (CT)	Intensivierte Insulintherapie (ICT)
Unterer Durchschnittswert	125 BzTs/Q (500/Jahr)	120 BzTs/Q (480/Jahr)	421 BzTs/Q (1.684/Jahr)
Oberer Durchschnittswert	165 BzTs/Q (660/Jahr)	185 BzTs/Q (740/Jahr)	472 BzTs/Q (1.888/Jahr)
Mittelwert	145 BzTs/Q (580/Jahr)	153 BzTs/Q (612/Jahr)	447 BzTs/Q (1.788/Jahr)
Quellen: MSD, eigene Berechnungen auf Grundlage Tabelle 3-12			
BOT: basal unterstützte orale Therapie, CT: konventionelle Insulintherapie; ICT: intensivierte Insulintherapie; BzTs/Q: Blutzuckerteststreifen je Quartal			

Aus dieser Rechnung ergibt sich eine mittlere empfohlene, "erstattbare" Anzahl an Blutzuckermessstreifen pro Jahr von 580 für die basal unterstützte orale Therapie (BOT), mit einer Spanne von 500 bis 660 Teststreifen für den unteren und oberen Durchschnittswert. Für eine konventionelle Insulintherapie (CT) ergibt sich ein Durchschnittswert pro Jahr von 612 Blutzuckerteststreifen pro Jahr und eine Spanne von 480 bis 740. Für eine intensivierte Insulintherapie (ICT) resultiert ein jährlicher Durchschnittswert von 1.788 und eine Spanne von 1.684 bis 1.888. Bei der Berechnung der Zusatzkosten wurden der untere und obere Durchschnittswert wie in Tabelle 3-14 gezeigt für jede der in Modul 3C betrachteten Therapieoptionen berücksichtigt.

Tabelle 3-14: Anzahl Blutzucker-Messungen pro Jahr

	Basal unterstützte orale Therapien (BOT)		Insulintherapie (CT, ICT)	
	Sitagliptin + Humaninsulin	Metformin + Metformin plus Insulin	Konventionelle Insulintherapie	Intensivierte Insulintherapie
Anzahl Blutzucker-messungen pro Jahr	500 – 660	500 – 660	480-740	1.684 – 1.888

Quellen: MSD, eigene Berechnungen auf Grundlage Tabelle 3-12

BOT: basal unterstützte orale Therapie, CT: konventionelle Insulintherapie; ICT: intensivierte Insulintherapie

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. 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 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (in Verbindung mit den zu berücksichtigenden Wirkstoffkombinationen)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe ¹	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung ²	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Sitagliptin + Metformin plus Humaninsulin (basal)	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Messung des HbA1c	1 pro Quartal	4
		Versandpauschale	1 pro Quartal	4
		Labor Nierenfunktion (Kreatinin)	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
Humaninsulin (basal) plus Metformin	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Messung des HbA1c	1 pro Quartal	4
		Versandpauschale	1 pro Quartal	4
		Labor Nierenfunktion (Kreatinin)	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
Konventionelle Insulintherapie (CT) Kombinationsinsulin (basal/rapid)	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Messung des HbA1c	1 pro Quartal	4
		Versandpauschale	1 pro Quartal	4
		Blutzuckerteststreifen	120 – 185 pro Quartal	480 - 740
		Lanzetten	120 – 185 pro Quartal	480 - 740
		Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung 5 Jahre)	0,2
		Pens	1 (Abschreibung 2 Jahre)	0,5
		Nadeln	182,5 pro Quartal	730
Intensivierte Insulintherapie (ICT) Insulin (basal) Insulin (rapid)	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Messung des HbA1c	1 pro Quartal	4
		Versandpauschale	1 pro Quartal	4
		Blutzuckerteststreifen	421 – 472 pro Quartal	1.684 – 1.888
		Lanzetten	421 – 472 pro Quartal	1.684 – 1.888
		Blutzuckermessgerät	1 (Abschreibung 5 Jahre)	0,2
		Pens	1 (Abschreibung 2 Jahre)	0,5
		Nadeln	365 pro Quartal	1460
Quellen: ¹ Fachinformation Janumet®, Velmetia®, Abschnitt 4.1. Anwendungsgebiete; ² Fachinformationen zu Janumet®, Velmetia®, Humaninsulin, basal (Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml); Humaninsulin rapid (Insulin B. Braun Rapid 100 I.E./ml); Kombinationsinsulin (Insulin B. Braun Comb 30/70 100 I.E./ml), 4.2 Dosierung; Stand November 2012 MSD eigene Berechnungen				

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	EBM-Kodierung	Kosten pro Einheit in Euro
Labor: Kreatinin-Messung (nach Jaffé)	32066	€ 0,25
Labor: Alkalische Phosphatase-Messung	32068	€ 0,25
Labor: GOT-Messung	32069	€ 0,25
Labor: GPT-Messung	32070	€ 0,25
Labor: γ -GT Messung	32071	€ 0,25
Labor: HbA1c-Messung	32094	€ 4,00
Labor: Vollständiger Blutstatus	32122	€ 1,10
Labor: Kostenpauschale für Versand	40100	€ 2,60
Blutzuckerteststreifen	-	€ 0,60
Lanzetten	-	€ 0,15
Nadeln	-	€ 0,28
Pens	-	€ 133,26
Blutzucker-Messgerät	-	€ 46,79
Quellen:		
Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Arzt für Innere Medizin, Q2 2012 (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 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-16 listet die Kosten pro Einheit für jede der berücksichtigten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auf (Tabelle 3-15). 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 3-17 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 3-16 (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 3-17: 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. Patienten-gruppe insgesamt in Tausend Euro
Sitagliptin 100mg + Metformin 2000mg + Humaninsulin (basal); 0,5 I.E./kg KG	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	HbA1c-Messung, Blutzuckermessung, Laboruntersuchung, Blutstatus, Versand, Pens, Nadeln	580,59 € - 700,59 €	379.607,40 € - 458.067,48 €
Basal unterstützte orale Therapie (BOT) Humaninsulin (basal); 0,5 – 1,0 I.E./kg KG + Metformin 1000 – 3000 mg	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	HbA1c-Messung, Blutzuckermessung, Laboruntersuchung, Blutstatus, Versand, Pens, Nadeln	580,59 € - 700,59 €	379.607,40 € - 458.067,48 €
Konventionelle Insulintherapie (CT) Kombinationsinsulin (basal/rapid) 0,5 – 1,0 I.E./kg KG	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	HbA1c-Messung, Blutzuckermessung, Laboruntersuchung, Blutstatus, Versand, Pens, Nadeln	666,79 € - 861,79 €	435.967,89 € - 563.465,52 €
Intensivierte Insulintherapie (ICT) Insulin (basal) Insulin (rapid) jeweils 0,5 – 1,0 I.E./kg KG	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	HbA1c-Messung, Blutzuckermessung, Laboruntersuchung, Blutstatus, Versand, Pens, Nadeln	1.774,19 € - 1.927,19 €	1.160.023,66 € - 1.260.060,26 €
Quellen:				
¹ Fachinformation Janumet [®] , Velmetia [®] , Abschnitt 4.1. Anwendungsgebiete; ² Fachinformationen zu Janumet [®] , Velmetia [®] ; Stand februar 2013; Humaninsulin, basal (Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml); Humaninsulin rapid (Insulin B. Braun Rapid 100 I.E./ml); Kombinationsinsulin (Insulin B. Braun Comb 30/70 100 I.E./ml), 4.2 Dosierung; Stand November 2012				
Zielpopulation: 653.834				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 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 3-18: 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	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro		Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Tausend Euro ^a	
Sitagliptin + Metformin 100 mg/1000mg + Humaninsulin (basal); 0,5 I.E./kg KG	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Sitagliptin +Metformin:	608,95 €	Sitagliptin +Metformin:	398.149,04 €
		Insulin (basal):	344,55 €	Insulin (basal):	225.281,46 €
		Zusatzkosten:	580,59 € - 700,59 €	Zusatzkosten:	379.607,40 € - 458.067,48€
		Summe:	1189,53 € - 1309,53 €	Summe:	777.756,44 € - 856.216,52 €
Dosissteigerung bei bestehender basal unterstützter oraler Therapie (BOT) Humaninsulin (basal) 1,0 I.E./kg + Metformin 1000 – 3000 mg	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Insulin (basal):	689,11 €	Insulin (basal):	225.281,46 €
		Metformin :	32,29 € - 96,86 €	Metformin :	21.111,19 €
		Zusatzkosten:	580,59 € - 700,59 €	Zusatzkosten:	379.607,40 € - 458.067,48 €
		Summe:	1301,98 € - 1486,56 €	Summe:	851.281,52 € - 971.963,98 €
Konventionelle Insulintherapie (CT) Kombinationsinsulin (basal/rapid) 0,5 I.E./kg KG	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Komb.-Insulin:	344,55 €	Komb.-Insulin:	225.281,46 €
		Zusatzkosten:	666,79 € - 861,79 €	Zusatzkosten:	435.967,89 € - 563.465,52 €
		Summe:	1011,34 € - 1206,34 €	Summe:	661.249,35 € - 788.746,98 €
Dosissteigerung bei bereits bestehender CT: Kombinationsinsulin (basal/rapid) 1,0 I.E./kg KG	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Komb.-Insulin:	689,11 €	Komb.-Insulin:	450.562,93 €
		Zusatzkosten:	666,79 € - 861,79 €	Zusatzkosten:	435.967,89 € - 563.465,52 €
		Summe:	1.355,90 € - 1.550,90 €	Summe:	886.530,82 € - 1.014.028,45 €
Intensivierte Insulintherapie Insulin (basal) 0,5 I.E./kg Insulin (rapid) 0,5 I.E./kg	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Insulin (basal):	344,55 €	Insulin (basal):	225.281,46 €
		Insulin (rapid):	344,55 €	Insulin (rapid):	225.281,46 €
		Zusatzkosten:	1.774,19 € - 1.927,19 €	Zusatzkosten:	1.160.023,66 € - 1.260.060,26 €
		Summe:	2.463,30 € - 2.616,30 €	Summe:	1.610.586,59 € - 1.710.623,19 €
Dosissteigerung bei bereits bestehender ICT Insulin (basal) 1,0 I.E./kg Insulin (rapid) 1,0 I.E./kg	Patienten, wenn Diät und Bewegung sowie eine stabile Insulindosis und Metformin den Blutzucker nicht ausreichend senken.	Insulin (basal):	689,11 €	Insulin (basal):	450.562,93 €
		Insulin (rapid):	689,11 €	Insulin (rapid):	450.562,93 €
		Zusatzkosten:	1.774,19 € - 1.927,19 €	Zusatzkosten:	1.160.023,66 € - 1.260.060,26 €
		Summe:	3.152,40 € - 3.305,40 €	Summe:	2.061.149,52 € - 2.161.186,12 €
Quellen:					
¹ Fachinformation Janumet®, Velmetia®, Abschnitt 4.1. Anwendungsgebiete; ² Fachinformationen zu Janumet®, Velmetia®; Humaninsulin, basal (Insulin B. Braun Basal 100 I.E./ml); Humaninsulin rapid (Insulin B. Braun Rapid 100 I.E./ml); Kombinationsinsulin (Insulin B. Braun Comb 30/70 100 I.E./ml), 4.2 Dosierung; Stand November 2012					
MSD eigene Berechnungen Zielpopulation: 653.834					
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-4, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-5 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.					

Tabelle 3-19: Gegenüberstellung der Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie - gewichtet nach Populationanteilen

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro;	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Tausend Euro ^a
Sitagliptin + Humaninsulin + Metformin	653.834	1.301,98 € - 1.486,56 €	851.281,52 € - 971.963,98 €
zVT Gesamt gewichtet	653.834	1.933,89 € - 2.605,64 €	1.264.441,78 € - 1.703.657,61 €
Dosissteigerung bei bestehender basal unterstützter oraler Therapie (BOT) mit einem OAD (ohne Metformin und ohne SU) und BOT mit zwei OAD	94.467	1.301,98 € - 1.486,56 €	122.994,54 € - 140.430,94 €
Konventionelle Insulintherapie (CT) Kombinationsinsulin (basal/rapid) 0,5 -1,0 I.E./kg KG (ohne Patienten mit einer GFR < 30 ml/min)	162.842	1.011,34 € - 1.550,90 €	164.688,85 € - 252.550,98 €
Intervisierte Insulintherapie (ICT) Insulin (basal) Insulin (rapid) 0,5 -1,0 I.E./kg KG	396.525	1.011,34 € - 1.550,90 €	976.758,39 € - 1.310.675,68 €

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 3C gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin +/- Metformin diskutierte feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Humaninsulin ergibt sich für den Zeitraum von 2014 bis 2016 ein erwarteter Anstieg des Janumet[®] Versorgungsanteils von ca. 44 Tsd. auf ca. 58 Tsd. Patienten (Tabelle 3-20). Für Velmetia[®] ergibt sich für den betrachteten Zeitraum ein erwarteter Anstieg des Versorgungsanteils von 47 Tsd. auf 56 Tsd (Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Erwartete Entwicklung des Versorgungsanteils für eine feste Kombinationstherapie mit Sitagliptin + Metformin plus Humaninsulin für den Zeitraum 2014 bis 2016 (Angaben in Tausend. Patienten)

Behandlungsmodus	2014	2015	2016
Janumet [®] + Humaninsulin ¹	44	51	58
Velmetia [®] + Humaninsulin ¹	47	52	56

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

Grundlage des in Tabelle 3-20 gezeigten Anstiegs des Versorgungsanteils ist die grundsätzliche Annahme, dass in Zukunft Patienten vermehrt mit einer Kombinationstherapie behandelt werden. Als Ursache hierfür gilt der demographische Wandel der Bevölkerung, zunehmendes Alter der Patienten und damit einhergehend eine wachsende Anzahl Patienten mit Begleiterkrankungen wie z.B. eine Störung der Nierenfunktion. MSD und Berlin Chemie erwarten daher, dass Patienten vermehrt auf Insulin umgestellt werden und Sitagliptin vermehrt als sicheres orales Antidiabetikum zusätzlich gegeben wird. Da Sitagliptin noch relativ neu ist, wird ergänzend erwartet, dass die zunehmende Erfahrung der Ärzte mit dem Präparat und das gute Sicherheitsprofil des Präparats den Anstieg des Versorgungsanteils zusätzlich unterstützt. Eine mögliche vermehrte Gabe von Sitagliptin in Verbindung mit Insulin um die Tagesdosis von Insulin gering zu halten, kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden.

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 3-21) 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 Humaninsulin.

Tabelle 3-21: Erwartete Entwicklung der Jahrestherapiekosten für Sitagliptin + Metformin (Janumet[®], Velmetia[®]) als Bestandteil einer Kombinationstherapie mit Humaninsulin für den Zeitraum 2014 bis 2016 (in Tausend Euro)

Behandlungsmodus	2014	2015	2016
Janumet [®] + Humaninsulin ¹	26.794	31.057	35.319
Velmetia [®] + Humaninsulin ¹	28.621	31.665	34.101
Grundlage: erwartete Entwicklung der Versorgungsanteile wie in Tabelle 3-20 gezeigt und konstanten jährlichen Kosten für Sitagliptin Monotherapie von € 608,95 (Tabelle 3-18). Keine Berücksichtigung der Kosten für erforderliche Zusatzleistungen und den Kosten für die Behandlung mit Sulfonylharnstoff ¹ Definiert als alle Patienten die eine Behandlung mit Janumet [®] bzw. 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 berücksichtigenden Medikamente Metformin, Janumet[®], Velmetia[®], 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 (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 MSD eigenen Einschätzungen der Marktentwicklung in Deutschland im allgemeinen und der Entwicklung der Versorgungsanteile für Janumet[®] und Velmetia[®] im speziellen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. *Decision Resources. Metabolic Disorder Study: Typ 2 Diabetes. 2012 06.12.2012].*
2. *AbZ-Pharma, Fachinformation Metformin AbZ. 2010: www.fachinfo.de.*
3. *B. Braun, Fachinformation Insulin B. Braun Comb 30/70 100 I.E./ml. 2007: www.fachinfo.de.*
4. *B. Braun, Fachinformation Insulin B. Braun Rapid 100 I.E./ml. 2007: 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 3-22 beschrieben

Tabelle 3-22: 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 Knochenerkrankungen: 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 Pharmakovigilanz-Aktivitäten	
Arzneimittelwechselwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	
Pankreatitis	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Überwachung von Pankreatitis-Fällen in Studie P082 (laufend)	Abschnitt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Nierenfunktionsstörung einschl. akutes Nierenversagen (gelegentlich mit Dialyse)	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen
Fehlende Informationen		
Patienten < 18 Jahre	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und klinische Studien mit Kindern und Jugendlichen geplant –P170, P289	Abschnitt 4.2 Dosierung
Exposition während Schwangerschaft und Stillzeit	Gesteigerte Pharmakovigilanz Schwangerschaftsregister	Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Nebenwirkungen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten	
Kardiovaskuläre Nebenwirkungen bei Patienten unter Sitagliptin/Metformin FDC oder unter einer Kombination von Sitagliptin/Metformin FDC mit einem PPAR γ Agonisten	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Überwachung von kardiovaskulären Ereignissen in P082 (laufend)	
Theoretisch kanzerogenes Potenzial	Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten und Überwachung von malignen Erkrankungen in P082 (laufend)	
Quelle: Sitagliptin/Metformin FDC Phosphate Tablet Risk Management Plan Version Number 4.1		

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

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

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieveruchs, 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.