

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Saxagliptin
(*Onglyza[®] 2,5 mg/5 mg Filmtabletten*)

AstraZeneca GmbH

Modul 3 C

Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung alleine, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	16
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	43
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	59
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	59
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	77
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	82
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	85
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	99
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	99
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	100
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	102
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	103

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	44
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	50
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	67
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	72
Tabelle 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	74
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	75

Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus	37
Tabelle 3-B: Lebenszeitprävalenz (Prozent, 95%-Konfidenzintervall) des bekannten Diabetes nach Altersgruppen und Geschlecht*	41
Tabelle 3-C: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 2011 bis 2020	43
Tabelle 3-D: Prävalenz Typ-2-Diabetes (IMS: 18-74-Jährige; Hoffmann et al.: 18-79-Jährige, Thefeld/Heidemann: Gesamtpopulation).....	45
Tabelle 3-E: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten nach Therapie (Jahr 2014).....	48
Tabelle 3-F: Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse aus klinischen Studien und nach Markteinführung (nach Fachinformation (AstraZeneca, 2015a))	95

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes	21
Abbildung 2: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2012 am DMP Diabetes in einer Region	28
Abbildung 3: Effekte von GLP-1, dessen Abbau durch DPP-4-Inhibitoren gehemmt wird....	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation
AHP	Analytic Hierarchy Process
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AMS	Advanced Medical Services GmbH
AMV	Arzneimittelvereinbarung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse(n)
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BGS	Bundes-Gesundheitssurvey
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
BWS	Best-Worst Scaling
C _{max}	Maximalkonzentration
CYP3A4/5	Cytochrom P450 3A4/5
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CT	Konventionelle Insulintherapie
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DIAB-CORE	Diabetes Collaborative Research of Epidemiologic Studies
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease Management Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End Stage Renal Disease
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GIP	Glucose-dependent insulinotropic peptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
HAPI	Hausärztlich tätige Allgemeinärzte, Praktiker, Internisten
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HR	Hazard Ratio
HzV	Hausarztzentrierte Versorgung
ICT	Intensivierte Insulintherapie
IDF	International Diabetes Federation
IMS	Intercontinental Marketing Services
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU/IE	International Unit, internationale Einheit

k.A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LDL	Low Density Lipoprotein
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
OAD	Orales Antidiabetikum
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
RCT	Randomized controlled trial
RHD	Recommended Human Dose
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk Management Plan
RSA	Risikostrukturausgleich
SAVOR	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patienten with Diabetes Mellitis
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium Glucose Cotransporter 2
SIT	Supplementäre Insulintherapie
SU	Sulfonylharnstoff
TK	Techniker Krankenkasse
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	World Health Organization

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Die Fachinformation von Saxagliptin (AstraZeneca, 2015) legt fest:

„Onglyza® [Saxagliptin] ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

Als Monotherapie

- bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

- Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit

- Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.“

Dieser Dossier-Einreichung liegt ein befristeter Beschluss des G-BA für Saxagliptin vom 01.10.2013 für die Anwendungsgebiete (AWG) Kombinationstherapie mit Metformin, Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen, Kombinationstherapie mit Insulin (+/-Metformin) und Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff zugrunde (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013a). Für das Anwendungsgebiet Saxagliptin-Monotherapie wurde vom G-BA das Nutzenbewertungsverfahren eingestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014a).

Die Thiazolidindion-Kombinationstherapie ist aufgrund fehlender Verordnungsfähigkeit der Thiazolidindione in Deutschland (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2010) nicht für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) relevant. Es ist daher keine Vergleichstherapie und keine Dossievorlage für diese Indikation erforderlich.

Aufgrund der in Deutschland und international angewandten medizinischen Therapiekaskade (siehe Abschnitt 3.2.1) sowie der Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in den Beratungsgesprächen und bisherigen Beschlüssen wird im Dossier zur Nutzenbewertung die Evidenz zu Saxagliptin in folgenden Kodierungen dargestellt:

AWG A Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – ***Kombinationstherapie: Add-on zu Metformin***

AWG B Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint – ***Kombinationstherapie: Add-on zu Sulfonylharnstoff***

AWG C Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – ***Kombinationstherapie: Add-on zu Insulin***

AWG D Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – ***Kombinationstherapie: Add-on zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff***

In Kodierung C (*Kombinationstherapie Insulin+Saxagliptin*) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Saxagliptin:

Humaninsulin+Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin.

Im vorliegenden Dossier werden zur Erhöhung der Transparenz die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie getrennt nach Humaninsulin+Metformin und Humaninsulin allein ausgewiesen.

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).

Für die Indikation der Kombinationstherapie mit Metformin (Add-on zu Metformin) erfolgte am 13.08.2012 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012) ein Beratungsgespräch mit dem G-BA.

Vorgangsnummer: 2012-B-027

Gemäß rechtskräftigem Beschluss des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013b) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in Anwendungsgebiet C für Saxagliptin als Add-on zu Insulin (mit oder ohne Metformin):

Humaninsulin+Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin.

Ein weiteres Beratungsgespräch zu Komboglyze[®], der Fixkombination von Saxagliptin mit Metformin, hat am 20.10.2014 stattgefunden.

Vorgangsnummer: 2014-B-081

Darin hat der G-BA darauf hingewiesen, dass die bereits dem Beschluss vom 02. Mai 2013 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013b) zugrundeliegende zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen ist. In Anwendungsgebiet C ist diese Humaninsulin+Metformin, ggf. Therapie nur mit Humaninsulin (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014b).

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.

Wie oben erwähnt, wird in Modul 3C entsprechend der Vorgabe des G-BA als Vergleichstherapie Humaninsulin+Metformin, bzw. nur Humaninsulin dargestellt. Auf dieser Basis erfolgen auch die Angaben zu den Kosten der Vergleichstherapie. Der Vergleich in der vorliegenden Kodierung (Modul 4C) wird unter anderem auf der Basis der Zulassungsstudien sowie der SAVOR Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin durchgeführt und daraus der Zusatznutzen für Saxagliptin abgeleitet (Begründung siehe Abschnitt 3.1.1).

Zusätzlich gilt es allerdings zu bedenken, dass es in der Zielpopulation von Saxagliptin als Add-on zu Insulin Patienten gibt, bei denen eine Insulindosiseskalation vermieden werden soll und welche Metformin schon bekommen oder Metformin nicht angewendet werden kann. In diesem Fall wäre Insulin + ein anderer Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor eine Therapieoption. Sofern die Beschlüsse zum Zusatznutzen der DPP-4-Inhibitoren durch den G-BA auf Basis einer veränderten Evidenzlage Neubewertet bzw. entfristet worden sind, wird auch eine Kombination von Insulin mit DPP-4-Inhibitoren als zweckmäßige Vergleichstherapie für Saxagliptin in Kombination mit Insulin in Betracht kommen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015).

Ausgehend von den Fachinformationen zu Metformin (Glucophage®) bezieht sich die Einschränkung in der Anwendung von Metformin hauptsächlich auf die am häufigsten bei der Behandlung mit Metformin beobachtete Nebenwirkung, „gastrointestinale Symptome“ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009; Matthaei et al., 2009). Diese treten laut Fachinformation „sehr häufig“ auf (Merck, 2015) und führen in etwa 5% der Fälle zum Absetzen von Metformin (Matthaei et al., 2009). Weitere Kontraindikationen für Metformin bestehen u. a. im Bereich Niereninsuffizienz (Inzucchi et al., 2012). Diese ist insbesondere bei Typ-2-Diabetikern keine Seltenheit. So weisen zwischen 20,05% und 24,06% der Diabetiker zumindest eine mäßige/mittelgradige Niereninsuffizienz von Stadium III oder höher (GFR <60mL/min/1,73 m² Körperoberfläche) auf (Pommer, 2007).

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Grundlage für diesen Abschnitt dienen die Anträge sowie die Protokolle zum Beratungsgespräch mit dem G-BA sowie die Beschlüsse zu Saxagliptin und Metformin+Saxagliptin. Die Aktualität der Empfehlungen wurde anhand einer Freihandsuche zu neueren Beschlüssen des G-BA im Bereich Diabetes mellitus überprüft (<http://www.g-ba.de>; Suche durchgeführt am 12.02.2014).

Die Argumentation zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht zum einen auf den zugelassenen Anwendungsgebieten gemäß Fachinformation zu Metformin, den DPP-4-Inhibitoren sowie den Leitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes. Die Fachinformationen

sind über das PharmNet.Bund-Arzneimittel-Informationssystem öffentlich verfügbar (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html> bzw. unter www.fachinfo.de). Die medizinischen Leitlinien wurden auf der Basis der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Homepage (www.awmf.de) sowie bereits durchgeführter Recherchen des G-BA (<http://www.g-ba.de>) identifiziert. Zum anderen wurde nach Aussagen des G-BA zur Verordnungsfähigkeit der Antidiabetika auf der Homepage des G-BA recherchiert (<http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/>; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/>). Entsprechend wurden die Beschlüsse bzw. die Tragenden Gründe zu den Beschlüssen des G-BA, u. a. zu den Wirkstoffen Saxagliptin/Metformin, Sitagliptin, Dapagliflozin und Lixisenatid der Homepage des G-BA entnommen.

Weitere Literatur stammt aus Stichwortsuchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken sowie den bereits beim pharmazeutischen Unternehmer vorhandenen Literaturbibliotheken.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.2 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [2] AstraZeneca. 2015. Fachinformation Onglyza, Stand 10/2015.
- [3] Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2010. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Bundesanzeiger*, 175, 3855.
- [4] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-027, Saxagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Saxagliptin. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 01.12.2015].
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_Metformin_BAnz.pdf

- [ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf) [Aufgerufen am 19.02.2015].
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung der Nutzenbewertung von Arzneimitteln im Bestandsmarkt. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1976/2014-03-17_35a_EinstellungBestandsmarkt_BAnz.pdf [Aufgerufen am 01.12.2015].
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014b. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-081, Saxagliptin+Metformin.
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch vom 05.01.2015 gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-106, Dapagliflozin-Saxagliptin (fixe Kombination).
- [10] Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al. 2012. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 1364-1379.
- [11] Matthaai, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [12] Merck 2015. Fachinformation Glucophage, Stand 02/2015.
- [13] Pommer, W. 2007. Nephropathie bei Diabetespatienten - Prävalenz in Deutschland. *Der Nephrologe*, 5, 313-318.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition

Diabetes mellitus vom Typ 2 wird als eine chronisch progrediente Stoffwechselerkrankung multipler Ätiologie mit dem Leitbefund Hyperglykämie beschrieben. Neben dem Glukosestoffwechsel ist der Metabolismus von Lipiden und Proteinen betroffen (World Health Organisation (WHO), 1999; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009; Matthaei et al., 2009; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die eine wichtige Rolle spielende Insulinresistenz tritt in vielen Fällen mit einer zentralen Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gemeinsam auf, was als „Metabolisches Syndrom“ bezeichnet wird (Kellerer und Häring, 2011). Durch das Zusammenwirken verschiedener Risikofaktoren besteht beim Diabetes ein besonderes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen ((Kellerer und Häring, 2011)), die sich auf Mortalität, Morbidität und die direkten Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung auswirken.

Verlauf und Folgeschäden

Der Typ-2-Diabetes verläuft anfangs oft asymptomatisch bzw. verursacht nur eine unspezifische Symptomatik wie Müdigkeit, Schwäche, Sehstörungen und Infektionsanfälligkeit. Oft bleibt die Erkrankung über viele Jahre unentdeckt und wird per Zufall diagnostiziert (Icks et al., 2005). Zu diesem Zeitpunkt können sich bereits Folgeschäden an verschiedenen Organsystemen, insbesondere an Gefäßen (Mikro- und Makroangiopathien) und peripheren Nerven, manifestiert haben (Icks et al., 2005; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009; Heidemann et al., 2013).

Zu den bedeutsamen Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus zählen makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfall, Niereninsuffizienz, Retinopathie mit drohender Erblindung sowie diabetischer Fuß mit drohender Amputation (Häussler et al., 2010). Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für diese Erkrankungen ist bei Diabetikern im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ein Mehrfaches erhöht (Matthaei et al., 2009; Häussler et al., 2010; Kellerer und Häring, 2011). Trotz verbesserter Diagnostik und erweiterter Behandlungsoptionen erfahren die betroffenen Patienten eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität, die durch körperliche

Beschwerden, die mit der Therapie verbundene Belastung sowie durch das Bewusstsein des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos und soziale Diskriminierung bedingt sein kann (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009). Die Folgeerkrankungen führen zu einer gegenüber Nicht-Diabetikern deutlichen Verminderung der Lebenserwartung um durchschnittlich 12,8 bzw. 12,2 Lebensjahre für Männer bzw. Frauen (Manuel und Schultz, 2004).

Ökonomische Bedeutung

Die ökonomische Bedeutung des Typ-2-Diabetes mellitus ergibt sich durch die Kosten der Versorgung sowie aus der verminderten oder frühzeitig beendeten Erwerbsfähigkeit. Dabei ist zu beachten, dass die Kosten für die Behandlung der Begleiterkrankungen und Komplikationen mehr als das Dreifache derjenigen Kosten betragen, die durch die Behandlung der Grunderkrankung entstehen (Häussler et al., 2010). Aufgrund der großen Fallzahl und der hohen Gesamtkosten spielen der Diabetes mellitus und dessen Folgeerkrankungen auch im morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich (RSA), und damit auch für die Einnahmeseite der gesetzlichen Krankenkassen, eine große Rolle (Drösler et al., 2011). Auch durch die Therapie verursachte Nebenwirkungen, insbesondere schwere Hypoglykämien, spielen für die Kosten für die GKV eine nicht unbedeutende Rolle (Holstein et al., 2002).

Prävalenz nach Alter und Geschlecht

Zur Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland werden unterschiedliche Angaben gemacht, sie wird je nach Publikation zwischen 5% und 15% angegeben (Thefeld, 1999; Burger und Tiemann, 2005; Ellert et al., 2006; Wittchen et al., 2007; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009; Lange und Ziese, 2011; Hauner, 2012; International Diabetes Federation, 2013). Aktuelle Daten der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des Robert Koch Instituts (RKI) ergaben, dass bei rund 7,2% der Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren jemals ein Diabetes diagnostiziert wurde (Frauen: 7,4%; Männer: 7,0%) (Kurth, 2012; Heidemann et al., 2013). Damit errechnen sich rund 5,8 Millionen (Mio) Patienten in Deutschland. Etwa 80-90% der Erkrankten sind Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (Thefeld, 1999; Icks et al., 2005; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009; Häussler et al., 2010; Hauner, 2012). Typ-2-Diabetes mellitus kommt bei älteren Menschen deutlich häufiger vor als bei jüngeren. Im Alter zwischen 40 und 59 Jahren leiden zwischen 4 und 10% der Männer und Frauen an dieser Erkrankung, bei Menschen im Alter von 60 Jahren und darüber sind es zwischen 18 und 28% (Hauner, 2012). Das Erstmanifestationsalter des Typ-2-Diabetes sinkt infolge des wachsenden Anteils der Bevölkerung mit abdomineller Adipositas in Verbindung mit dem weit verbreiteten Bewegungsmangel zunehmend (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Therapie

Der Erfolg der Behandlung, also die Qualität der Blutglukoseeinstellung, lässt sich anhand des HbA1c-Wertes (Glykiertes Hämoglobin) beurteilen. Der HbA1c-Wert gibt den prozentualen Anteil von glykiertem Hämoglobin (Hb) am Gesamthämoglobin (sog.

„Langzeit-Blutzuckerwert“) an und spiegelt den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten acht bis zwölf Wochen wider (Reinauer und Scherbaum, 2009). Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) für Typ-2-Diabetes „[...] soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA1c-Korridor von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele (siehe Empfehlungen 2-1 und 2-7) angestrebt werden.“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Therapieempfehlungen stellen dabei zunehmend eine patientenorientierte Sicht unter Berücksichtigung von individualisierten Therapiezielen und Strategien in den Mittelpunkt und wenden sich von einer apodiktischen Festlegung von HbA1c-Zielwerten ab. Eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5% sollte nur erfolgen, wenn sie durch eine alleinige Änderung des Lebensstils oder durch solche Medikamente erreichbar ist, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (z. B. schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die Behandlung der Hyperglykämie eines Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beruht zunächst auf einer Ernährungsumstellung, Schulungsprogrammen und erhöhter körperlicher Aktivität. Laut der NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) soll bei Nichterreichen des HbA1c-Zielkorridors von 6,5% bis 7,5% innerhalb von 3-6 Monaten zeitnah eine Pharmakotherapie mit Metformin, soweit verträglich und nicht kontraindiziert, begonnen werden. Metformin wird sowohl aufgrund seiner belegten Wirksamkeit hinsichtlich der Glukosekontrolle (Senkung der Hyperglykämie) als auch der Risikoreduktion für klinisch relevante Endpunkte sowie weiterer günstiger Eigenschaften (Gewichtsneutralität, fehlende Hypoglykämieeigung, Senkung des Low Density Lipoproteins (LDL-Cholesterins) heute als orales Antidiabetikum (OAD) der ersten Wahl angesehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Im weiteren Verlauf der Erkrankung ist jedoch häufig eine Kombinationstherapie angezeigt (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009).

Für Sulfonylharnstoffe wurden die dosisabhängige Reduktion der Blutglukose und des HbA1c-Wertes sowie die Wirksamkeit hinsichtlich der Senkung mikrovaskulärer Diabetes-Komplikationen gezeigt (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014), was auch in der deutschen Versorgungsrealität bestätigt werden konnte (Tschöpe et al., 2011). Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt jedoch in der Regel im Behandlungsverlauf nach (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Des Weiteren werden bei der Anwendung von Sulfonylharnstoffen als häufigste unerwünschte Wirkungen Hypoglykämien und Gewichtszunahme berichtet (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Das im Vergleich zu Placebo bzw. anderen Antidiabetika häufige Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahme unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen bestätigte sich auch in einer aktuellen systematischen Literatursuche (AMS GmbH, 2014).

Mögliche ungünstige Wirkungen der Sulfonylharnstoffe auf die ischämische Präkonditionierung des Herzens durch Bindung an extrapancreatische ATP (Adenosintriphosphat)-regulierte Kaliumkanäle und damit ein erhöhtes Risiko für

kardiovaskuläre Zwischenfälle werden diskutiert (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Dieser Punkt wird auch in einem Konsensus-Statement der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) als möglicher Nachteil der Sulfonylharnstoffe genannt (Inzucchi et al., 2012; American Diabetes Association, 2015). Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen, mit und ohne Metformin, haben einen Anstieg kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität gezeigt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014), was sich auch in einer aktuellen systematischen Literatursuche bestätigte (AMS GmbH, 2014). Sulfonylharnstoffe sind für die Langzeitmonotherapie nur bedingt geeignet und werden nur bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Metformin empfohlen.

Blutzucker-Senkung: Zielkorridor und Normnähe

Die aktuelle NVL zur Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes mellitus gibt einen Zielkorridor an, der „im Regelfall angestrebt werden sollte“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Dieser HbA1c-Zielkorridor zur Prävention von diabetischen Folgekomplikationen liegt zwischen 6,5% und 7,5%. Dabei wird, u. a. basierend auf den Nebenwirkungsprofilen der jeweiligen blutzuckersenkenden Substanzen, für Metformin ein HbA1c-Wert um 7,0%, bei guter Verträglichkeit auch darunter empfohlen. Hingegen wird für Glibenclamid und Insulin eine maximale Senkung auf 7% empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Damit berücksichtigt die aktuelle S3-Leitlinie die Problematik einer an den Normalwerten orientierten Therapiestrategie, wie sie auch vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Basis der aktuellen Studienlage herausgearbeitet wurde (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011b).

Die Leitlinie stellt weiterhin fest, dass die Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen durch eine normnahe Glukosestoffwechseleinstellung gut belegt ist, wohingegen der Effekt auf makrovaskuläre Komplikationen vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage weniger fundiert ist. Besonders wird hervorgehoben, dass die Art und Weise der Therapieintensivierung wie auch das Nebenwirkungsprofil der verwendeten Wirkstoffe eine besondere Rolle spielen. Als relevante Nebenwirkungen werden insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme angeführt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Auf der Basis der bestehenden Evidenz findet sich in der aktuellen S3-Leitlinie der deutschen Adipositas-Gesellschaft die Empfehlung, bei Patienten mit Diabetes mellitus und einem Body-Mass-Index (BMI) ≥ 30 kg/m² bevorzugt andere Substanzklassen als Sulfonylharnstoffe in Kombination mit Metformin einzusetzen (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., 2014).

Therapiealgorithmus

Die aktuelle nationale Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) empfiehlt zunächst eine Basistherapie, u. a. beinhaltend Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität, Raucher-Entwöhnung. Gelingt es durch diese Maßnahmen nach drei bis sechs Monaten nicht, den Blutzucker ausreichend zu kontrollieren (HbA1c $\geq 6,5\%$ und $<7,5\%$, bzw. individuelles HbA1c-Ziel), wird eine Pharmako-

Monotherapie, vorzugsweise mit Metformin, empfohlen. Im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Metformin empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)/Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) eine Monotherapie mit Humaninsulin oder Glibenclamid (Sulfonylharnstoff) als Therapien mit in Endpunktstudien nachgewiesenem Nutzen sowie andere Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Hemmer oder Glukosidasehemmer als Alternativen ohne entsprechend nachgewiesenen Nutzen. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) befürworten für diese Therapiestufe bei Metformin-Unverträglichkeit/-Kontraindikationen DPP-4-Inhibitoren, Insulin, Natrium-Glukose-Cotransporter-2 (SGLT-2)-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe/Glinide, Glukosidasehemmer sowie Pioglitazon.

Falls das individuelle Therapieziel nach den ersten drei bis sechs Monaten einer Pharmakotherapie nicht erreicht wird, sollte laut Leitlinie entweder Insulin oder eine Zweifach-Kombinationstherapie eingesetzt werden. Die DEGAM/AkdÄ gibt auf dieser Stufe keine klare Therapieempfehlung, sondern stellt drei Optionen dar: Metformin plus Insulin, Metformin plus Glibenclamid oder Metformin plus DPP-4-Inhibitor. Die Empfehlung von DDG/DGIM ist eine Zweifachkombination aus zwei der folgenden, alphabetisch gelisteten Wirkstoffe: DPP-4-Inhibitor, Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonist, Glukosidasehemmer, Insulin, SGLT-2-Inhibitor, Sulfonylharnstoff/Glinid sowie Pioglitazon.

Falls dadurch nach weiteren drei bis sechs Monaten der HbA1c-Wert nicht zum individuellen HbA1c-Ziel gesenkt werden kann, wird gemäß DEGAM/AkdÄ eine intensivierete Insulintherapie mit oder ohne Metformin empfohlen, während die DDG/DGIM zusätzlich zu OAD (insbesondere Metformin, eventuell DPP-4-Inhibitor, SGLT-2-Inhibitor) Verzögerungsinsulin oder Verzögerungsinsulin und GLP-1-Rezeptoragonist oder verschiedene Insulinschemata empfiehlt. Abbildung 1 beinhaltet ein Flussdiagramm zu beiden oben beschriebenen Therapiealgorithmen.

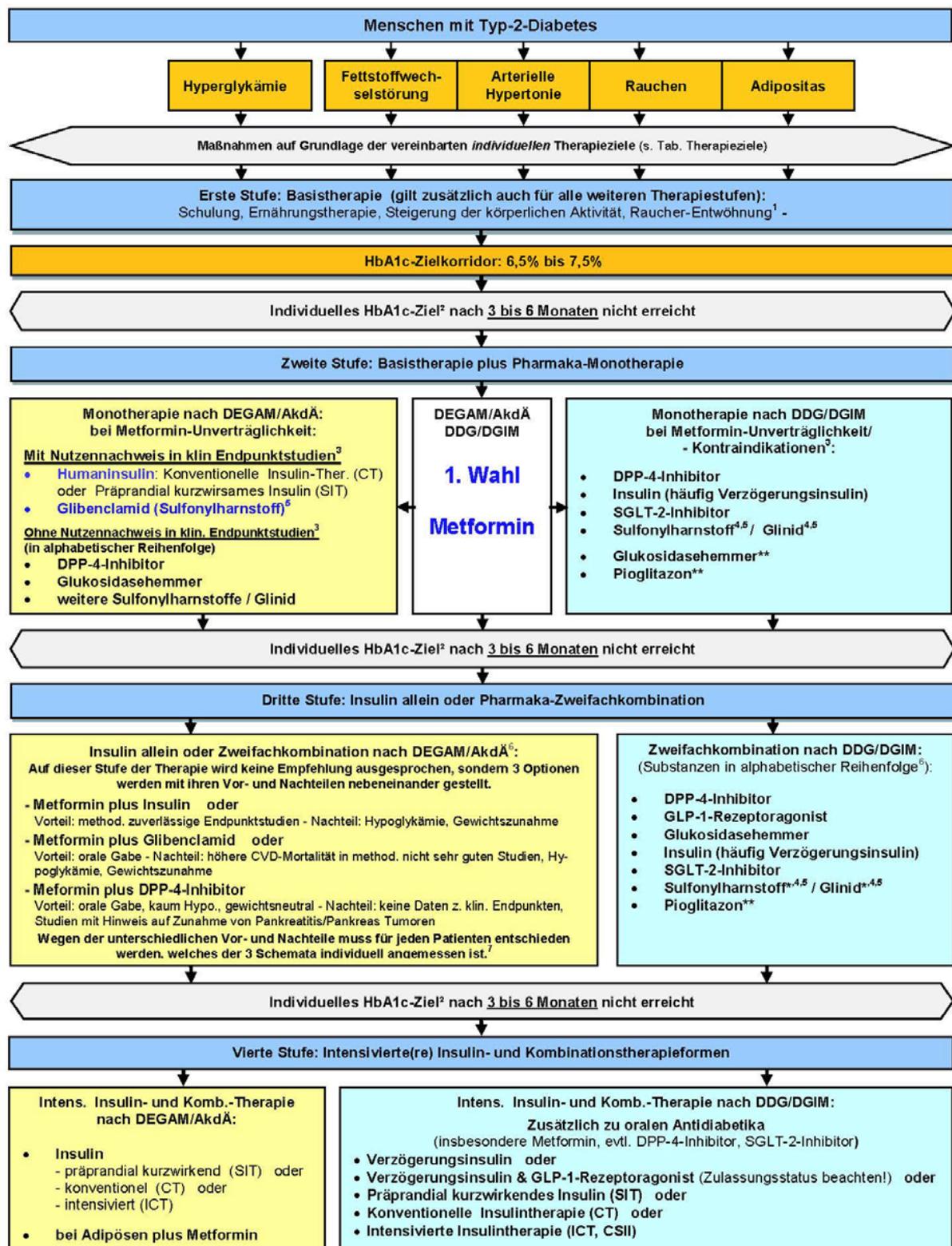


Abbildung 1: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes

Quelle: (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014)

AkdÄ: Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft; CT: Konventionelle Insulintherapie; CVD: Kardiovaskuläre Erkrankung; DDG: Deutsche Diabetes-Gesellschaft; DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; DGIM: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DPP-4: Dipeptidyl-

Peptidase-4; GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin A; ICT: Intensivierte Insulintherapie; SGLT-2: Sodium Glucose Cotransporter 2; SIT: Präprandial kurzwirkendes Insulin

In der NVL besteht Konsens darüber, dass Metformin als Therapeutikum der ersten Wahl zur Erstlinientherapie eingesetzt werden sollte. Eine Therapieinitiierung mit Metformin stellt auch bezogen auf die entstehenden Arzneimittel-Jahrestherapiekosten eine wirtschaftliche Therapieoption der Erstlinientherapie dar. Zudem handelt es sich dabei um eine Pharmakotherapie, für deren Wirkstoff ein Festbetrag gilt (Lauer-Taxe, Stand 07.06.2016). Es gibt jedoch eine Population, für die Metformin nicht geeignet ist, insbesondere aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen. Hier kommt - bei Metformin-Unverträglichkeit - als Therapiealternative ein Sulfonylharnstoff in Betracht, gemäß DDG/DGIM aber auch andere orale Therapiealternativen wie DPP-4-Inhibitoren. Auf die bei Sulfonylharnstoffen in Mono- oder Kombinationstherapie häufiger auftretenden Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen wurde bereits hingewiesen, wobei die NVL diese Punkte ausführlich hervorhebt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Bei der Kombinationstherapie mit oralen Antidiabetika (OAD-Kombinationstherapie) muss die Auswahl der Kombinationspartner an der aktuellen Stoffwechselsituation des jeweiligen Patienten und an den Vor- und Nachteilen sowie Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen der Substanzen individuell orientiert werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Der G-BA empfiehlt (im Therapiehinweis zu den Gliptinen) Metformin und Sulfonylharnstoffe bzw. deren Kombination als zu bevorzugende OAD. Begründet wird die Empfehlung mit einem belegten Langzeitnutzen und günstigen Kosten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010a). Die aktuelle NVL folgt dieser Empfehlung nur eingeschränkt und bewertet das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Kombination insbesondere bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte als unklar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die Bedeutung des Nebenwirkungsprofils für die Wahl des zweiten OAD nach Metformin wird auch im Positionspapier 2012 von ADA und EASD betont (Inzucchi et al., 2012). Dort wird vor allem auf die mögliche Gewichtszunahme und das erhöhte Hypoglykämierisiko hingewiesen. In der NVL wird für den Einsatz von Sulfonylharnstoffen eine strengere Indikationsstellung, insbesondere bei Neueinstellungen und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit, empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Weiterhin wird angemerkt, dass speziell die Kombination aus Metformin und Glibenclamid nur dann verabreicht werden soll, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können und der Patient eingehend über das mögliche kardiovaskuläre Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Kombination aus Metformin mit einem Sulfonylharnstoff stellt, bezogen auf die reinen entstehenden Arzneimittel-Jahrestherapiekosten, die kostengünstigste Therapieoption zur Zweitlinientherapie dar. Es handelt sich dabei um eine Pharmakotherapie, für deren Wirkstoffe ein Festbetrag gilt (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2016). Neben den dargestellten medizinischen Einschränkungen ist hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen, dass für die Kombination Metformin plus DPP-4-Inhibitor (Anwendungsgebiet A) ein

Zusatznutzen als nachgewiesen angesehen wird (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013).

Einheitlich empfiehlt die Leitlinie ab der zweiten bzw. dritten Stufe – neben anderen Optionen – Humaninsulin in Kombination mit Metformin als Therapiealternative zu Metformin plus Sulfonylharnstoff. Entsprechend ist die Insulintherapie als Insulin bzw. Insulin plus Metformin ab der zweiten bzw. dritten Stufe als Option zu berücksichtigen.

Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Saxagliptin (AstraZeneca, 2015), für Kodierung C:

„Onglyza[®] ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

Als Monotherapie

- bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

- Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit

- Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.“

Die Zielpopulation für Saxagliptin entspricht demnach mehreren Untergruppen von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Wie in Abschnitt 3.1.1 dargestellt, werden die unterschiedlichen

Schritte im Therapieschema in den einzelnen Kodierungen A bis D dargestellt. In Kodierung C ist die Zielpopulation:

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Insulin-Monotherapie bzw. einer Kombinationstherapie Insulin+Metformin, zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und deshalb zusätzlich ein weiteres orales Antidiabetikum erhalten.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapieziele

Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, ist Typ-2-Diabetes mellitus eine chronisch progrediente Erkrankung. Vor allem durch mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen sowie Neuropathien kommt es zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei den Betroffenen. Als Therapieziele für den Typ-2-Diabetes mellitus gelten auf der Basis der NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014):

- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität
- Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung
- Verminderung eines Krankheitsstigmas
- Behandlungszufriedenheit
- Förderung der Therapieadhärenz
- Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen
- Vermeidung und Behandlung mikrovaskulärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie)
- Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms

- Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung
- Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten
- Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung)
- Reduktion von Morbidität und Mortalität

Diese Therapieziele stimmen mit anderen Empfehlungen, wie beispielsweise der unter Schirmherrschaft der World Health Organization (WHO) und der internationalen Diabetesvereinigung 1989 verabschiedeten St. Vincent Deklaration, überein (Regionalbüros von WHO und IDF, 1989). Sie gehen in einigen Punkten aber darüber hinaus, da u. a. die Förderung der Therapieadhärenz, eine Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten und Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung) gefordert werden.

Die Ziele, die im Rahmen nationaler Disease Management Programme (DMP) verfolgt werden, umfassen einen Großteil der Ziele der aktuellen evidenzbasierten deutschen Leitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Das IQWiG hat zuletzt im Jahr 2011 eine systematische Leitlinienrecherche publiziert, die hinsichtlich dieses Punktes keinen Änderungsbedarf feststellt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011a). Die Ziele der DMP sind nach Abschnitt 1.3.1 der Anlage 1 der RSA-ÄndV (zitiert aus (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011a), S. 68):

- „1. Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechsellentgleisungen,
2. Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität,
3. Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie),
4. Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.“

Im Folgenden wird kurz auf einige ausgewählte Therapieziele eingegangen und deren therapeutischer Bedarf dargestellt.

Vermeidung von Symptomen der Erkrankung unter Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere Hypoglykämien)

Aufgrund der uneinheitlichen Definition und unterschiedlicher verwendeter Grenzwerte ist die Datenlage hinsichtlich der Häufigkeit von Hypoglykämien unter antihyperglykämischer Behandlung unübersichtlich. Allerdings hat sich gezeigt, dass sowohl ihre Häufigkeit als auch ihre Auswirkungen auf die Gesundheit und Lebensqualität beim Typ-2-Diabetes mellitus bisher unterschätzt wurden (Davis et al., 2005; Lundkvist et al., 2005; Marrett et al., 2009; Barnett et al., 2010). Hinzu kommt, dass eine Hypoglykämie in vielen Fällen nicht wahrgenommen oder die Symptomatik auf andere Ursachen zurückgeführt wird. Häufig wird beispielsweise die kognitive Dysfunktion, welche nicht selten mit einer Unterzuckerung einhergeht, auf das Alter des Patienten statt auf die Behandlung zurückgeführt (Klausmann, 2010). Häufige leichte Hypoglykämien sind ein Risikofaktor für Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen sowie für das Auftreten schwerer Hypoglykämien (Mokan et al., 1994).

Für das Auftreten von Hypoglykämien ist eine Reihe von Risikofaktoren bekannt. In der Literatur werden höheres Lebensalter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Schlaganfall bzw. transiente zerebrale Durchblutungsstörungen), die diabetische autonome Neuropathie, Symptomlosigkeit bzw. eine eingeschränkte Wahrnehmung der Hypoglykämie-Symptomatik bedingt durch Alter, Alkoholkonsum oder Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Betablocker oder zentral wirksame Arzneimittel) sowie unregelmäßige bzw. vergessene Einnahme von Mahlzeiten als Risikofaktoren für das Auftreten einer Hypoglykämie beschrieben (Zammitt und Frier, 2005; Klausmann, 2010; Frier et al., 2011; Tschöpe et al., 2011). Das Risiko von Hypoglykämien hängt besonders auch von der Art der medikamentösen Behandlung ab. Bekanntermaßen ist die Hypoglykämierate bei insulinotropen Substanzen, insbesondere bei den langwirksamen Sulfonylharnstoffen, sowie unter Insulintherapie erhöht (Zammitt und Frier, 2005; Barnett et al., 2010; Tschöpe et al., 2011; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Hier besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf hinsichtlich der Erreichung des definierten Therapieziels ‚Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwerer oder rezidivierender Hypoglykämien)‘ (Inzucchi et al., 2012). Das Anfang 2015 publizierte ADA/EASD-Positionspapier betont „Drug choice is based on patient preferences as well as various patient, disease, and drug characteristics, with the goal of reducing blood glucose levels while minimizing side effects, especially hypoglycemia.“ (American Diabetes Association, 2015). So zeigte sich in der detaillierten Auswertung der DMP-Teilnehmer einer großen regionalen Krankenkasse für das Jahr 2012 eine Hypoglykämierate von rund 4,6% mit einer bzw. 0,8% mit zwei oder mehr notfallmäßigen Behandlungen schwerer Hypoglykämien – wobei die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien insbesondere klar von der Art der antidiabetischen Therapie abhängig war (Hagen et al., 2013).

Neben den beschriebenen klinischen Auswirkungen leiden die Patienten vielfach unter einer Hypoglykämiefurcht mit entsprechender Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens einschließlich ihrer beruflichen Tätigkeit (Davis et al., 2005; Barnett et al., 2010; Ehlers, 2011). Menschen, die unter den Symptomen einer Hypoglykämie leiden, geben an,

mehr durch die Erkrankung beeinträchtigt zu sein, haben einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand und leben in größerer Sorge, eine Hypoglykämie zu erleiden als Patienten, die keine hypoglykämischen Zustände erlitten haben (Lundkvist et al., 2005). Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wurde in mehreren Studien untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass beides, die Häufigkeit des Auftretens sowie der Schweregrad einer Hypoglykämie, die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindert (Davis et al., 2005; Marrett et al., 2009; Barnett et al., 2010). Die von den Patienten berichtete Sorge bzw. Angst vor hypoglykämischen Episoden kann zu reduzierter Therapieadhärenz führen und eine steigende Angst vor diabetischen Folgeerkrankungen nach sich ziehen (Barnett et al., 2010). Hinsichtlich der bestehenden antihyperglykämischen Therapie korreliert ein erhöhtes Hypoglykämierisiko insbesondere mit der Anwendung von Insulin oder Sulfonylharnstoffen (Lundkvist et al., 2005; Tschöpe et al., 2011).

Es ergibt sich ein therapeutischer Bedarf für das Erreichen der individuellen Therapieziele ohne Hypoglykämien. DPP-4-Inhibitoren besitzen aufgrund ihres Wirkmechanismus kein intrinsisches Hypoglykämierisiko (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Adipositas und Kombination von Risikofaktoren bei Diabetes mellitus

Zusätzlich zum Diabetes sind eine Vielzahl von kardiovaskulären Risikofaktoren bekannt. Neben einem höheren Lebensalter, falscher Ernährung, Bewegungsmangel und Rauchen vor allem abdominelle Adipositas, gestörte Glukosetoleranz mit Insulinresistenz und Hyperinsulinämie, Dyslipoproteinämie, Albuminurie und essentielle arterielle Hypertonie (Kellerer und Häring, 2011). Viele dieser Risikofaktoren treten gemeinsam auf und stehen auch in einem kausalen Zusammenhang. Die vorbeugende Behandlung ist somit zur Prävention kardiovaskulärer Spätfolgen des Diabetes mellitus von großer Bedeutung.

Das metabolische Syndrom trägt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wesentlich zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009). Unter diesem Gesichtspunkt sollte eine gewichtsteigernde Behandlung nach Möglichkeit vermieden werden, idealerweise sollte eine Gewichtsabnahme erfolgen. Einige Therapieoptionen sind diesbezüglich günstig, etwa Metformin oder DPP-4-Inhibitoren (Matthaei et al., 2009). Einige andere Klassen sind ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe und Glitazone (Matthaei et al., 2009; AMS GmbH, 2014), weshalb auch in diesem Punkt ein therapeutischer Bedarf besteht - was u. a. auch im Appendix der DDG-Leitlinie als Schlussfolgerung aus den Studien ADVANCE und ACCORD gezogen wird (Matthaei et al., 2009). Analog fasst es die AkdÄ zusammen (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009).

Der sehr große therapeutische Bedarf im Bereich Adipositas bei Diabetes mellitus lässt sich auch daran ablesen, dass das IQWiG im Auftrag des G-BA eine Leitliniensynopse und eine Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten mit dem Ziel eines möglichen DMP-Moduls erstellt hat (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011a). So wird z. B. die Größenordnung von 5-10% Gewichtsreduktion durch eine

Kombination von Maßnahmen bei einem BMI von 25-35 kg/m² empfohlen ((Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2012), S. 37/38). Die NVL empfiehlt als spezifisches Therapieziel bei Übergewicht mit einem BMI von 27 bis 35 kg/m² etwa 5% Gewichtsabnahme und bei BMI >35 kg/m² >10% Gewichtsabnahme (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Zur Erreichung dieser Ziele kann die Kombination Saxagliptin mit Metformin einen wertvollen Beitrag leisten. Der Gewichtsanstieg unter Sulfonylharnstoffen und Insulin ist in der Literatur wohlbekannt und wird in der weit überwiegenden Anzahl von Studien berichtet, wie eine aktuelle systematische Literatursuche ergab (AMS GmbH, 2014). Auf der Basis der bestehenden Evidenz findet sich in der aktuellen S3-Leitlinie der deutschen Adipositas-Gesellschaft die Empfehlung, bei Patienten mit Diabetes mellitus und höherem BMI anstelle von Sulfonylharnstoffen andere Substanzklassen als Kombinationspartner von Metformin einzusetzen (Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., 2014).

Die Auswertung der DMP-Teilnehmer einer bevölkerungsreichen Region Deutschlands für das Jahr 2012 bestätigte die hohe Rate übergewichtiger Patienten: nur ca. 16% hatten einen BMI unter 25 kg/m² (Hagen et al., 2013).

Tabelle 6-7: DMP Diabetes mellitus Typ 2 – auffällige Befunde und Risikofaktoren 2012

	Alter (Jahre)						zusammen		insg.
	≤65		66–75		≥76		w	m	
	w	m	w	m	w	m	w	m	
Sensibilität, Puls, Füße									
Sensibilität auffällig	9,4	12,0	16,2	20,1	23,3	27,0	16,4	18,4	17,4
Pulsstatus auffällig	3,2	4,4	5,9	8,8	10,1	13,3	6,4	8,1	7,2
Fußstatus auffällig	3,0	4,0	4,5	5,9	6,4	7,3	4,6	5,5	5,1
Fußläsion (Wagner/Armstrong)	2,3	3,1	3,4	4,5	4,9	5,6	3,6	4,2	3,9
Body-Mass-Index (kg/m²)									
< 18,5	0,3	0,2	0,4	0,1	0,7	0,3	0,5	0,2	0,3
≥ 18,5–<25	11,1	10,2	15,4	13,7	23,3	21,0	16,7	14,0	15,4
≥ 25–<30	26,0	36,6	34,3	44,2	39,0	48,3	33,1	42,0	37,6
≥ 30–<35	28,8	31,1	29,6	29,4	25,4	23,8	27,8	28,7	28,3
≥ 35–<40	18,3	14,2	13,5	9,3	8,7	5,4	13,4	10,4	11,9
≥ 40	15,4	7,8	6,9	3,1	3,0	1,3	8,4	4,6	6,5
Rauchen (aktuell)	20,1	26,1	8,4	12,0	3,3	6,0	10,6	16,5	13,5

470.889 Patienten mit aktueller Folgedokumentation (Sensibilität: 387.567, Pulsstatus: 399.501, Fußstatus: 404.088, Gewicht: 457.338); alle Angaben in Prozent; außer beim BMI Mehrfachangaben möglich

Abbildung 2: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2012 am DMP Diabetes in einer Region

Quelle: (Hagen et al., 2013), S. 45

Zusammenfassend besteht hinsichtlich der Gewichtsneutralität (oder –abnahme) trotz ausreichender Blutglukosekontrolle deshalb ein wichtiger therapeutischer Bedarf in dieser Patientenpopulation.

Vermeidung kardialer, zerebrovaskulärer und sonstiger makroangiopathischer Morbidität und Mortalität

Wegen der teilweise inkonsistenten Ergebnisse der großen Outcome-Studien sowie angesichts des Verdachts auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen einzelner Wirkstoffe gab die amerikanische Arzneimittelbehörde Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2008 eine neue Richtlinie heraus, nach der für neue Antidiabetika zum Zeitpunkt der Zulassung deren kardiovaskuläre Unbedenklichkeit gezeigt werden muss (FDA, 2008). Dazu sollen die Ergebnisse zulassungsrelevanter klinischer Studien aus Phase II und III gepoolt werden.

Diese Analysen wurden für Saxagliptin durchgeführt. Dabei zeigten die vorliegenden Daten keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Bristol-Myers Squibb, 2009; FDA, 2009).

Eine prospektive Outcome-Studie konnte dieses Bild bestätigen: Es wurde gezeigt, dass die Zugabe des DPP-4-Hemmers Saxagliptin zu einer bestehenden antihyperglykämischen Therapie das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Placebo nicht erhöht (Scirica et al., 2013). In dieser Studie (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus, SAVOR Studie, D1680C00003) wurden 16.492 Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder gegebenen kardiovaskulären Risikofaktoren im Median über 2,1 Jahre beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass für den primären kombinierten kardiovaskulären Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Herzinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall kein erhöhtes Eintrittsrisiko unter einer Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Saxagliptin besteht (Scirica et al., 2013). SAVOR ist die bisher größte kardiovaskuläre Outcome-Studie bei erwachsenen Typ-2-Diabetes mellitus-Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Mit der Beendigung der SAVOR Studie gehört Saxagliptin zu den am umfassendsten und ausführlichsten untersuchten Antidiabetika. Insgesamt zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der kardio- und zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität. Anhand der SAVOR Studie ist somit die Sicherheit von Saxagliptin, insbesondere hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen, bewiesen. Die Details der Studie werden in Modul 4 dargestellt.

Bei den stationären Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz wurde zwischen den beiden Gruppen der Gesamt-Studienpopulation ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Standard of Care+Placebo-Gruppe festgestellt (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 1,27 [1,07;1,51]). Diese höhere Inzidenz stationärer Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz bei einer Behandlung mit Saxagliptin wurde im Phase-II und -III-Entwicklungsprogramm nicht beobachtet und trat unerwartet sowie erstmalig auf (Iqbal et al., 2014). In nachfolgenden Analysen fanden sich keine Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Gabe von Saxagliptin und diesem Studienergebnis (AstraZeneca, 2015). Die Mortalität aufgrund von Herzinsuffizienz war in der Studie nicht erhöht (Iqbal et al., 2014). Darüber hinaus konnten keine klinisch relevanten Faktoren zur Vorhersage eines erhöhten, relativen Risikos identifiziert werden (AstraZeneca, 2015; FDA, 2015). In Ihrer Bewertung der SAVOR Studie sehen sowohl die European

Medicines Agency (EMA) als auch die FDA die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin für die Mehrheit der Patienten uneingeschränkt gewährleistet (AstraZeneca, 2015; FDA, 2015). Patienten mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz oder einer eingeschränkten Nierenfunktion dürfen, so das Ergebnis der Bewertung, weiterhin mit Saxagliptin behandelt werden, lediglich ein Warnhinweis wurde in die Fachinformation aufgenommen. Maßgeblich für diese Einschätzung durch die Zulassungsbehörden war das vergleichbare Risiko dieser beiden Patienten-Populationen mit Saxagliptin und Placebo für den primären kombinierten, die sekundären kombinierten Endpunkte und die Gesamtmortalität (AstraZeneca, 2015).

Für den Endpunkt "stationäre Behandlungen aus anderen Ursachen" ergaben sich in der SAVOR Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die HR [95%-KI] betragen für stationäre Behandlung aufgrund instabiler Angina pectoris 1,19 [0,89;1,61], für stationäre Behandlung aufgrund koronarer Revaskularisation 0,92 [0,80;1,04] und für stationäre Behandlung aufgrund Hypoglykämie 1,22 [0,82;1,83]. Die Gesamtzahl an hospitalisierten Patienten unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant (Odds Ratio (OR) [95%-KI]: 1,01 [0,95;1,09]).

Bei Betrachtung der gesamten Studienpopulation betrug die Dauer aller stationären Aufenthalte pro Patient im Mittel 16,3 Tage in der mit Saxagliptin behandelten Gruppe. In der mit Standard of Care+Placebo behandelten Gruppe lag dieser Wert bei 15,2 Tagen. Ein einzelnes Ereignis eines stationären Aufenthalts dauerte im Mittel 8,5 Tage in der mit Saxagliptin behandelten Gruppe und 7,9 Tage in der Standard of Care+Placebo-Gruppe. Ein Behandlungsunterschied wurde nicht berichtet. Auch für Patienten, welche aufgrund von Herzinsuffizienz stationär behandelt wurden, zeigte sich kein Unterschied in der Dauer des Krankenhausaufenthalts zwischen den Gruppen (FDA, 2015). Ebenso ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für eine Patientengruppe für eine zweite Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz (FDA, 2015).

Das Fehlen von Auffälligkeiten zur Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz in Studien der Phase II und III, korrespondiert mit den Ergebnissen einer großen retrospektiven Studie, die auf einer Datenbank von Abrechnungsdaten aus dem US-amerikanischen Gesundheitssystem basiert (Fu et al., 2015). Die Betrachtung von über 54.000 Diabetespatienten, die zu Beginn des Beobachtungszeitraums eine kardiovaskuläre Erkrankung hatten, zeigte im Verlauf kein erhöhtes Risiko einer Hospitalisierung aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses bei Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor (DPP4i)-behandelten Patienten im Vergleich zu Sulfonylharnstoff-behandelten Patienten. Bei Diabetespatienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung zu Beginn des Beobachtungszeitraums (>164.000) war das Risiko einer Hospitalisierung unter DPP4i sogar signifikant niedriger im Vergleich zu Patienten unter Sulfonylharnstoff (HR: 0,59; [95%-KI]: 0,38-0,89; p=0,013) (Fu et al., 2015).

Für Sulfonylharnstoffe gibt es bis heute eine solche auf kardiovaskuläre Sicherheit ausgelegte Studie nicht. Es konnte bisher nicht belegt werden, dass unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besteht. Vielmehr bestehen Hinweise darauf, dass Sulfonylharnstoffe ein ungünstiges Risikoprofil besitzen. So wird in

der NVL von der DDG und der DGIM explizit auf das ungünstige Sicherheitsprofil der Sulfonylharnstoffe hingewiesen: „Die Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen (Glibenclamid) kann möglicherweise die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen. Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen mit und ohne Metformin zeigen signifikante Steigerungen kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität.“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Positiver Effekt auf die Nierenfunktion

In der Studienpopulation der SAVOR Studie (Scirica et al., 2013) ergab sich zu allen betrachteten Zeitpunkten ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der mittleren Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten zugunsten Standard of Care+Saxagliptin-Gruppe. Gleichzeitig ergab sich für diese Behandlungsgruppe eine signifikant häufigere Verbesserung des Status von Mikro- zu Normoalbuminurie (104 Wochen: OR [95%-KI] 1,36 [1,15, 1,61]) und für signifikant weniger Patienten eine Verschlechterung der Normoalbuminurie zur Mikroalbuminurie (OR [95%-KI] bei 52 Wochen: 0,83 [0,73;0,94], OR [95%-KI] bei Behandlungsende 0,85 [0,75;0,97]). Auch die Veränderung von Mikro- zu Makroalbuminurie war zu allen Zeitpunkten in der Saxagliptin-Gruppe statistisch signifikant seltener (OR [95%-KI] bei 52 Wochen: 0,71 [0,57;0,89], OR [95%-KI] bei 104 Wochen: 0,65 [0,53;0,80], OR [95%-KI] bei Behandlungsende: 0,66 [0,54;0,81]). Es bestehen damit Hinweise darauf, dass eine antidiabetische Behandlung, die Saxagliptin beinhaltet, im Gegensatz zur Vergleichstherapie die Nierenfunktion verbessert und somit zum Erreichen der Therapieziele beiträgt, insbesondere auch im Hinblick auf die Vermeidung von Folgekomplikationen durch eine eingeschränkte Nierenfunktion und der damit einhergehenden Morbidität (Scirica et al., 2013).

Belastung des Patienten und Lebensqualität

Das Nebenwirkungsprofil einer Substanz, insbesondere bei Nebenwirkungen wie den bereits diskutierten Hypoglykämien, ist von direkter Bedeutung für die Lebensqualität, die Behandlungszufriedenheit und die Therapieadhärenz des Patienten. So ist für die Hypoglykämien und ebenso den Gewichtseffekt bekannt, dass beide die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit signifikant verschlechtern (Marrett et al., 2009). Daneben spielen auch weitere Faktoren für die Belastung des Patienten durch eine Therapie eine Rolle. Entsprechend sind einfach zu handhabende Therapieregime – sofern sich Wirksamkeit und Sicherheit unter Studienbedingungen als vergleichbar gezeigt haben – unter Alltagsbedingungen auch zur Verbesserung der Therapieadhärenz wünschenswert (Odegard und Capoccia, 2007). Auch die Dosisfrequenz und die Applikationsform beeinflussen die Adhärenz, wobei möglichst wenige Gaben pro Tag wie auch die orale Einnahme klar präferiert werden (Odegard und Capoccia, 2007; Saini et al., 2009).

Die wichtigsten Präferenzparameter (Kriterien) einer Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus sind nach aktuellsten Einschätzungen (Mühlbacher et al., 2013) (in absteigender Reihenfolge): der HbA1c-Wert, die Verzögerung der Insulintherapie, das Auftreten von Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen und gastrointestinale Probleme. Dieses Ranking ergab sich aus der Präferenzmessung zwischen

OAD-Patienten und Insulinpatienten und war unabhängig von der gewählten Analyseform (Analytic Hierarchy Process (AHP) oder Best-Worst Scaling (BWS)). Vor allem aber war der HbA1c-Wert in allen Gruppen für die Patienten am wichtigsten, unabhängig davon ob er mit AHP oder BWS ermittelt worden war. Patienten, die mit OAD behandelt werden, platzierten Hypoglykämien auf Rang 3, Patienten, die mit Insulin behandelt werden auf Rang 2 (AHP) bzw. Rang 3 (BWS).

Ein weiterer, verwandter Gesichtspunkt soll an dieser Stelle zumindest kurz angeschnitten werden: das Ziel soziale Diskriminierung zu vermeiden, wie es auch in der NVL „Therapie des Typ-2-Diabetes“ beschrieben ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Hierbei erscheinen besonders die vom Patienten zu tragenden Kosten relevant. So ist bekannt, dass mit steigenden Zuzahlungen die Adhärenz sinkt und dieser Aspekt somit eine Barriere bei der Durchführung einer für den Patienten optimalen Therapie darstellt (Odegard und Capoccia, 2007; Chernew et al., 2008). Dies gilt auch für Wegekosten für Arztbesuche oder vom Patienten zu tragende Kosten für Blutzuckermessungen. So sind beispielsweise bei der Dosistitrierung von Insulin Arztbesuche notwendig, und die Selbstkontrolle der Harn- und Blutzuckerwerte durch den Patienten aufgrund der Hypoglykämiegefahr elementar wichtig. In der im Oktober 2011 in Kraft getretenen Änderung der Arzneimittelrichtlinie wird als Ausnahme vom Verordnungsausschluss der Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus eine instabile Stoffwechsellage angegeben (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2011). Laut dem von der Kassenärztlichen Vereinigung dazu veröffentlichten Verordnungshinweis ist eine instabile Stoffwechsellage u. a. bei Einstellungen oder Therapieumstellungen auf OAD mit hohem Hypoglykämierisiko wie Gliniden oder Sulfonylharnstoffen gegeben (Neye, 2011). Entsprechend können hier zusätzliche Kosten für die GKV entstehen. Wird der Patient mit diesen Kosten belastet, so kann das einen negativen Einfluss auf seine Adhärenz haben. Für Onglyza® sind – anders als für einige andere OAD-Klassen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) – keine solchen zusätzlichen Kontrollen notwendig (AstraZeneca, 2015).

DPP-4-Inhibitoren: relevanter Wirkmechanismus

DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) hemmen die enzymatische Degradation der Inkretinhormone GLP-1 sowie Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Insbesondere das Peptidhormon GLP-1 spielt im Rahmen des sog. Inkretineffekts eine wichtige Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel. Es wird nach Glukosestimulation aus den Darmzellen in den Blutkreislauf freigesetzt und bewirkt neben einem Sättigungsgefühl und verzögerter Magenentleerung eine Stimulation der Insulinproduktion in den Beta-Zellen des Pankreas bei gleichzeitiger Hemmung der Glukagonproduktion in den Alpha-Zellen. Die Hemmung des enzymatischen Abbaus erhöht die endogene Konzentration der Inkretinhormone und verstärkt v. a. die Wirkung von GLP-1. Der Blutzuckerspiegel wird durch glukoseabhängige Steigerung der Insulinproduktion bei gleichzeitiger Hemmung der intrahepatischen Glukosebildung gesenkt. Einen Überblick der verschiedenen Facetten des Wirkmechanismus gibt folgende Abbildung 3:

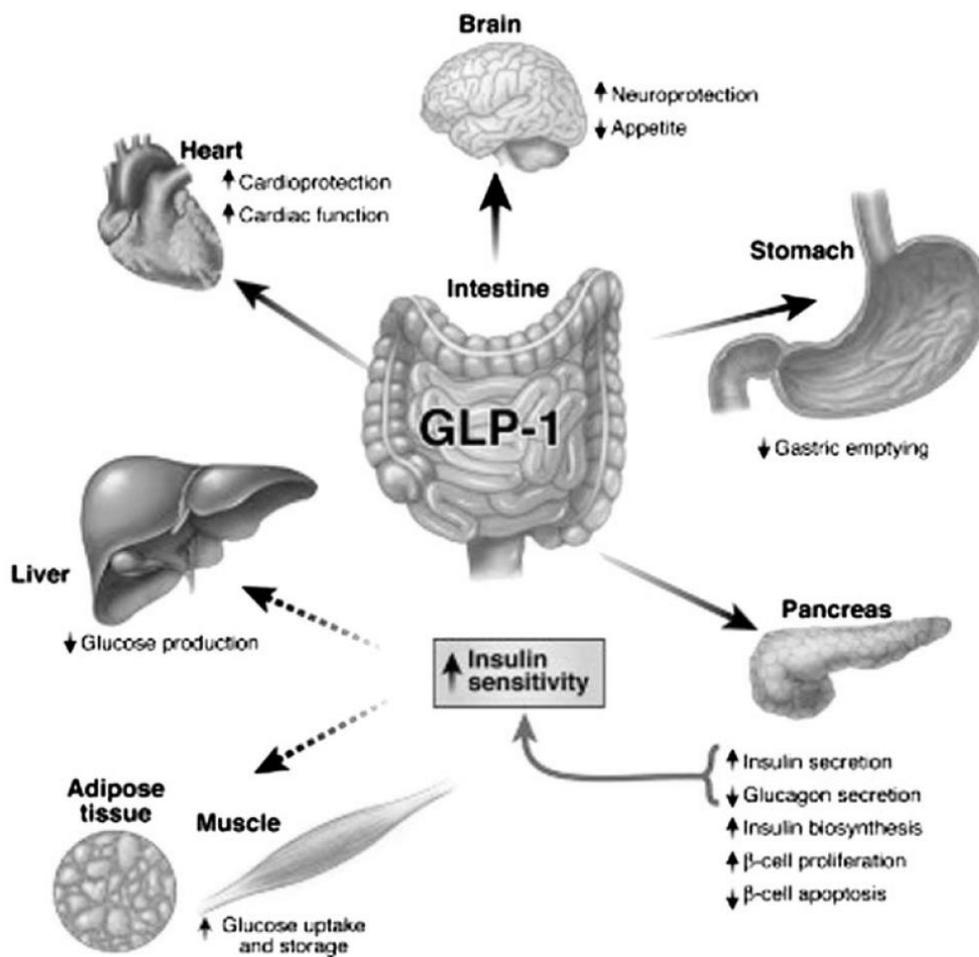


Abbildung 3: Effekte von GLP-1, dessen Abbau durch DPP-4-Inhibitoren gehemmt wird

Aus: (Gallwitz, 2010)

GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1

Der antihyperglykämische Effekt der DPP-4-Inhibitoren wurde in mehreren klinischen Studien im Vergleich zu Placebo gezeigt. Zudem wurden Nichtunterlegenheitsstudien mit aktiven Komparatoren durchgeführt. In allen Studien war die antihyperglykämische Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Metformin mit einem DPP-4-Inhibitor gegenüber der Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff über einen Studienzeitraum von ungefähr zwei Jahren gleichwertig. Die Hypoglykämieraten (leichte und schwere Hypoglykämien) waren unter der Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen jedoch geringer. Gliptine haben sich als gewichtsneutral erwiesen, während es unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen in allen direkten Vergleichsstudien zu einer Gewichtszunahme der Patienten kam (Cox et al., 2010; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010b; Ahren, 2011).

Hinzu kommt, dass DPP-4-Inhibitoren positive Effekte auf die Erhaltung der Beta-Zell- sowie Alpha-Zellfunktion des Pankreas zu haben scheinen. So wurde in klinischen Studien über die Verbesserung der Marker für die Pankreasfunktion (z. B. Homeostasis Model Assessment (HOMA)- β , Insulin/Proinsulin-Verhältnis, postprandiale Glukagonkonzentration) berichtet (Cox et al., 2010). Bei Versuchen mit Nagetieren konnte des Weiteren gezeigt werden, dass Gliptine die Beta-Zellmasse durch Verhinderung der Apoptose und Anhebung der Replikationsrate dieser Zellen erhöhen (Mu et al., 2006), während bei Sulfonylharnstoffen in vitro die Apoptose der Beta-Zellen erhöht war (Del Guerra et al., 2005; Ahren, 2011). Insofern könnten DPP-4-Inhibitoren die Inselzellfunktion der Bauchspeicheldrüse positiv beeinflussen und länger erhalten, ein wichtiger Aspekt bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Campbell, 2009).

Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Saxagliptin setzt in einem Bereich der oralen Diabetes-Therapie an, der durch die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten nicht zufriedenstellend ausgefüllt werden konnte. Diabetes mellitus Typ 2 ist eine Erkrankung mit progredientem Verlauf. Das in den Leitlinien gesetzte Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung unter Vermeidung der Nebenwirkungen Hypoglykämie sowie Gewichtszunahme ist mit den bestehenden Optionen, auch unter Einsatz von Metformin und Insulin, im Behandlungsverlauf nicht immer erreichbar. In Studien wurde gezeigt, dass die gute antihyperglykämische Wirkung von Kombinationstherapien mit Saxagliptin mit keinen Einschränkungen der Sicherheit verbunden ist. Insbesondere kommt es nicht zu einer Zunahme von Hypoglykämien oder des Körpergewichts, was das Gesamtrisikoprofil insbesondere für kardiovaskuläre Komplikationen günstig beeinflussen kann. Gepoolte Analysen der Studien zur kardiovaskulären Sicherheit von Saxagliptin haben keine konsistenten Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ergeben.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Datenlage zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt. Diabetes ist in Deutschland nicht meldepflichtig und es existieren keine bundesweiten vollständigen Register (Häussler et al., 2010). Aktuelle bundesweite Aussagen zur Diabeteshäufigkeit und zu den Neuerkrankungen waren lange Zeit nicht verfügbar (Häussler et al., 2010), was sich erst mit der Veröffentlichung der ersten Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des RKI geändert hat (Kurth, 2012; Heidemann et al., 2013). An dieser Studie haben insgesamt 8152 in Deutschland lebende Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren teilgenommen. Die Auswertungen zum bekannten Diabetes ergaben eine Prävalenz von 7,2%, wobei diese bei Frauen (7,4%) höher lag als bei Männern (7,0%) (Heidemann et al., 2013).

Im letzten vollständig veröffentlichten Bundes-Gesundheitssurvey (BGS) des RKI mit repräsentativen Bevölkerungsstichproben aus dem Jahr 1998 lag die Prävalenz von Diabetes mellitus bei lediglich 4,7% bzw. 5,6% der untersuchten Männer bzw. Frauen (Thefeld, 1999). Des Weiteren zeigten sich in der aktuellen DEGS Studie auch deutliche Unterschiede bei der Prävalenz für Diabetes mellitus zwischen gesetzlich Krankenversicherten (7,5%) und privat Krankenversicherten (3,8%), was letztlich auf Unterschiede im sozialen Status der Versicherten zurückgeführt wird (Heidemann et al., 2013). Eine weitere aktuelle Studie zur Inzidenz und Prävalenz von Typ-2-Diabetes mellitus in Deutschland von Wilke et al. ergab auf Grundlage eines bundesweiten Datensatzes der Techniker Krankenkasse (TK) mit insgesamt 5,43 Mio Versicherten aus dem Jahr 2008 eine Prävalenz von 4,69% bzw. alters- und geschlechtsstandardisiert auf den Bundesdurchschnitt von 5,48% (Wilke et al., 2013). Da es zwischen einzelnen Krankenkassen, insbesondere korreliert mit Unterschieden im sozialen Status der Mitglieder, deutliche Abweichungen bei den Prävalenzen von Diabetes mellitus gibt (Hoffmann und Icks, 2011; Heidemann et al., 2013), kann die Studie mit dem Datensatz der TK allerdings nicht als repräsentativ angesehen werden. In einer Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie der DDG zur Prävalenzeinschätzung im International Diabetes Federation (IDF)-Atlas von 2011 werden die Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) 2009 und 2010 des RKI und der Studien aus dem Diabetes Collaborative Research of Epidemiologic Studies (DIAB-CORE)-Verbund (fünf regionale und eine bundesweite Studie) vorgestellt (Rathmann et al., 2011). Aufgrund der beschriebenen Datenquellen wird schließlich eine Prävalenz von 7-8% des bekannten Diabetes in der erwachsenen deutschen Bevölkerung angenommen.

Für das vorliegende Dossier wurden aktuelle, möglichst repräsentative und qualitativ hochwertige Daten zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland auf Basis der publizierten Literatur herangezogen. Von besonderer Relevanz sind zur Abschätzung der Größe der Patientenpopulationen aufgrund des chronisch-progredienten Verlaufs des Diabetes dabei Angaben zur Prävalenz. Eine Übersicht über die analysierten epidemiologischen Studien (Sortierung nach Publikationsjahr) befindet sich in Tabelle 3-A. Diese Darstellung stützt sich auf eine Publikation des RKI (Heidemann et al., 2013), in der eine Literaturrecherche durchgeführt und eine Übersicht zu Studien in Deutschland mit Angaben zur Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus bei Erwachsenen gegeben wurde. Zusätzlich wurde diese Übersicht durch eine Freihandsuche ergänzt.

Tabelle 3-A: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2
Bundesgesundheitsurvey 1998 RKI ² (Thefeld, 1999)	7124 Teilnehmer, 18-79 Jahre	Repräsentative Stichprobe, Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch Arzt	Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: 5,2% Inzidenz: k. A. ³	nein
Telefonischer Gesundheits-survey 2003 (Burger und Tiemann, 2005)	8318 Teilnehmer, deutsch-sprachige Wohnbevölkerung in Privathaushalten ab 18 Jahren	bundesweit repräsentative Zufallsauswahl nach dem Gabler-Häder-Design (ca. 45.000 zufallsgenerierte Rufnummern) Selbstangaben	u. a. Prävalenz Diabetes mellitus nach Alter, Geschlecht und sozialer Schicht	Prävalenz: 5,8% Inzidenz: k. A.	nur als prozentualer Anteil an der Gesamtprävalenz für Diabetes mellitus
Telefonischer Gesundheits-survey 2004 (Ellert et al., 2006)	7341 Teilnehmer deutsch-sprachige Wohnbevölkerung in Privathaushalten ab 18 Jahren	bundesweit repräsentative Zufallsauswahl nach dem Gabler-Häder-Design (ca. 45.000 zufallsgenerierte Rufnummern) Selbstangaben	u. a. Prävalenz Diabetes mellitus nach Alter, Geschlecht, Region und sozialer Schicht	Prävalenz: 6,7% Inzidenz: k. A.	ja (5,0%)
Versichertenstichprobe AOK ⁴ Hessen/KV ⁵ Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004 (Hauner et al., 2007)	310.000 Versicherte pro Jahr	Zufallsstichprobe mit einem Auswahlsatz von 18,75%. Standardisierung auf die deutsche Wohnbevölkerung	Behandlungsprävalenzen	Prävalenz: 5,9-7,9% (1998-2004) Inzidenz: k. A.	nein

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2
DETECT ⁶ Studie 2003-2007 (Wittchen et al., 2007)	55.518 Patienten (Hauptstudie)	bundesweite Zufallsstichprobe von 3795 Arztpraxen (Allgemeinärzte, praktische Ärzte und Internisten), Vorstudie (Qualifikation der Ärzte) Hauptstudie mit Stichtagserhebung: Selbstauskunft, ärztliche Untersuchung und Befragung, aktuelle Laborwerte Randomisierte Teilstichprobe (n=7519) 12-Monats- und 5-Jahres-Follow-up: klinische und labortechnische Untersuchung	u. a. Stichtagsprävalenzen von Diabetes mellitus Typ 1+2	Prävalenz: 15,3% Inzidenz: k. A.	ja (14,7%), (allerdings Diskrepanz bei den Angaben im Text und in der Abbildung)
KORA ⁷ Kohortenstudie S4/F4 (Rathmann et al., 2009)	1353 Teilnehmer im Alter von 55-74 Jahren	Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes auf der Grundlage eines oralen Glukosetoleranztests Erhebungszeitraum 1999-2001 und Follow-up 2006-2008	Inzidenz des Typ-2-Diabetes mellitus in der älteren Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: k. A. Inzidenz: 15,8 pro 1000 Personenjahre	ja
GEDA ⁸ 2009 (Lange und Ziese, 2011)	21.626 Teilnehmer, 18 Jahre und ältere Wohnbevölkerung Deutschlands	Untersuchungszeitraum Juli 2008 bis Juni 2009, computerunterstützte telefonische Befragung (Selbstauskunft)	12-Monats- und Lebenszeitprävalenz des Diabetes mellitus nach Altersgruppen, Geschlecht, sozialer Schicht unterteilt	Prävalenz: 8,8% Inzidenz: k. A.	nein

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2
Bertelsmann Healthcare Monitor (Hoffmann und Icks, 2011)	~1500 Teilnehmer pro Survey	Untersuchungszeitraum 2004 bis 2008, telefonische Befragung (Selbstauskunft)	Prävalenz, u. a. nach Untersuchungsjahr und Krankenkasse	Prävalenz: 6,9% Inzidenz: k. A.	nicht differenziert zwischen Typ 1 und 2
GEDA ⁸ 2010 (RKI, 2012)	22.050 Teilnehmer, 18 Jahre und ältere Wohnbevölkerung Deutschlands	Untersuchungszeitraum September 2009 bis Juli 2010, computerunterstützte telefonische Befragung (Selbstauskunft)	12-Monats- und Lebenszeitprävalenz des Diabetes mellitus nach Altersgruppen, Geschlecht, sozialer Schicht unterteilt	Prävalenz: 8,6% Inzidenz: k. A.	nein
DEGS1 RKI ⁹ (Kurth, 2012; Heidemann et al., 2013)	7116 Teilnehmer, 18-79 Jahre	Repräsentative Stichprobe, Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch Arzt im Zeitraum 2008 bis 2011	Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: 7,2% Inzidenz: k. A. ³	nein
Datensatz der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2006 bis 2008 (Wilke et al., 2013)	5,43 Mio Versicherte einer überregionalen Krankenkasse	Untersuchungszeitraum 1.1.2006 bis 31.12.2008, Auswertung der Versichertendaten	Prävalenz 2006-2008; Inzidenz für 2008; Alter, Geschlecht und Regionen, Hochrechnung auf Deutschland	k. A.	Prävalenz: 5,48% Inzidenz: 0,407%

¹Gesamtprävalenz für alle Diabetes-Typen und für beide Geschlechter²RKI: Robert Koch Institut³k. A.: keine Angaben⁴AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse⁵KV: Kassenärztliche Vereinigung⁶DETECT: Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment⁷KORA: Cooperative Health Research in the Region of Augsburg⁸GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell⁹DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland

Es wurden nur Primärstudien berücksichtigt und keine Publikationen, die Daten aus verschiedenen Studien angeben und diskutieren. Alle in der Tabelle aufgeführten Studien, mit Ausnahme der KORA (Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg) Studie (Rathmann et al., 2011) sowie der Studie anhand des Datensatzes der TK, können als

repräsentativ für Deutschland angesehen werden. Die beiden genannten Studien liefern aber Angaben zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes und wurden deshalb hier mit aufgeführt. Da die Prävalenzangaben in den Studien sehr differieren, wurde die Prävalenzschätzung in der Stellungnahme der DDG-Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie (Rathmann et al., 2011) als Grundlage zur Einschätzung der Zahlen benutzt. Diesem Prävalenzbereich (7-8%) entsprechen die Angaben aus der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Hessen Versichertenstichprobe für das Jahr 2004 (7,9%) (Hauner et al., 2007) sowie insbesondere aus der aktuellen DEGS1 Studie (7,2%) (Heidemann et al., 2013).

Bei der AOK Hessen Versichertenstichprobe wurden retrospektiv aus GKV-Daten einer 18,75% Zufallsstichprobe in Hessen alle Versicherten mit Diabetes identifiziert und alle medizinischen Leistungen bei diesen Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von alters- und geschlechtsgleichen Versicherten ohne Diabetes ausgewertet (Fall-Kontroll-Studie) (Hauner et al., 2007). Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund des unterschiedlichen Diabetes-Anteils je nach Versicherung (Hoffmann und Icks, 2011) AOK-Daten vermutlich zu einer Überschätzung der Diabetes-Prävalenz führen. So wiesen in der DEGS1 Studie die AOK-Versicherten unter den gesetzlich Krankenversicherten mit 9,0% die höchste Prävalenz für Diabetes mellitus auf (Heidemann et al., 2013). Deshalb erscheint die Diabetes-Prävalenz der aktuellen DEGS1 Studie für die gesamte deutsche Wohnbevölkerung in Höhe von 7,2% (Frauen 7,4%, Männer 7,0%) (Heidemann et al., 2013) als Schätzer am ehesten geeignet.

In Deutschland leiden 5-10% der Diabetes-Patienten an Typ-1-Diabetes, mit einem Neuerkrankungsgipfel im Alter von 10-15 Jahren (Icks et al., 2005; Hauner, 2012). Der Anteil der Typ-2-Diabetiker wird im Allgemeinen mit 80-90% angegeben (Icks et al., 2005; Häussler et al., 2010; Hauner, 2012). Andere Diabetesformen sind weitaus seltener und zahlenmäßig unbedeutend (Hauner, 2012). Im vorliegenden Dossier wird daher der Anteil der Typ-2-Diabetiker an der Diabetes-Gesamtprävalenz mit 85% angenommen (Mittelwert der Angabe 80-90%). Bei einer angenommenen Gesamtbevölkerung von 80,8 Mio im Jahr 2012 (Statistisches Bundesamt, 2016) entspricht dies einer Zahl von ca. 5,8 Mio Diabetikern (alle Formen; $7,2\% \cdot 80,8 \text{ Mio}$), davon sind ca. 4,9 Mio Patienten dem Typ-2-Diabetes mellitus zuzurechnen ($85\% \cdot 5,8 \text{ Mio}$).

Eine Validierung der Gesamtprävalenz für Deutschland erlaubt der morbiditätsadjustierte RSA. In einem aktuellen Evaluationsbericht finden sich die absoluten GKV-Zahlen für Diabetes mellitus ((Drösler et al., 2011), S. 181). Für Q1/2006 ergeben sich hier 5,5 Mio Diabetiker. Diese Zahl ist prinzipiell in Einklang mit den oben auf der Basis epidemiologischer Studien ermittelten ~4,9 Mio Diabetikern (Gesamtpopulation), könnte aber aufgrund von Kodiereffekten die Prävalenz eher überschätzen. Damit unterstützen die Daten aus dem morbiditätsadjustierten RSA die dargestellten Überlegungen zur Epidemiologie.

Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht und sozialen Status

Die Häufigkeit des Diabetes mellitus nimmt mit dem Lebensalter zu. Anhand der Behandlungsprävalenzen (Hauner et al., 2007) ist erkennbar, dass es nach dem 40. Lebensjahr bei Männern und Frauen zu einem deutlichen Anstieg der Diabetes-Häufigkeit kommt. Diese Beobachtungen decken sich mit den Daten der GEDA Studie 2009 (Lange und Ziese, 2011) und 2010 (RKI, 2012). Hier liegt die Lebenszeitprävalenz (jemals von einer Ärztin bzw. einem Arzt festgestellter Diabetes) bei Männern und Frauen bis zum 45. Lebensjahr unter 5%. In der Altersgruppe der 45- bis 64-Jährigen steigt die Prävalenz auf 7,7% bei den Frauen und auf 9,1% bei den Männern. Ab einem Lebensalter von 65 Jahren steigt die Prävalenz bei Frauen und Männern überproportional mit dem Lebensalter an (Lebenszeitprävalenz/ 12-Monats-Prävalenz: Frauen 20,1%/17,4%, Männer 20,7%/18,7%). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt auch die DEGS1 Studie: Während die Lebenszeitprävalenz in der Altersgruppe von 18 bis 39 Jahren bei 2,3% liegt, steigt diese in der Altersgruppe 60 bis 69 Jahre bzw. 70 bis 79 Jahre auf 13,8% bzw. 21,9% an (Heidemann et al., 2013). In der folgenden Tabelle 3-B wird die Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes mellitus differenziert nach Altersgruppen und Geschlecht dargestellt.

Tabelle 3-B: Lebenszeitprävalenz (Prozent, 95%-Konfidenzintervall) des bekannten Diabetes nach Altersgruppen und Geschlecht*

Altersgruppe	18 bis 39 Jahre	40 bis 49 Jahre	50 bis 59 Jahre	60 bis 69 Jahre	70 bis 79 Jahre	Gesamt
Geschlecht						
Frauen	3,7 (2,5-5,5)	4,5 (3,0-6,8)	4,0 (2,6-6,0)	10,7 (8,2-13,8)	21,8 (17,6-26,7)	7,4 (6,5-8,5)
Männer	0,9 (0,3-2,3)	2,0 (1,1-3,7)	7,3 (5,3-10,1)	17,0 (13,1-21,7)	22,0 (17,6-27,2)	7,0 (6,0-8,1)
Gesamt	2,3 (1,5-3,4)	3,2 (2,3-4,6)	5,7 (4,4-7,2)	13,8 (11,4-16,6)	21,9 (18,7-25,5)	7,2 (6,5-8,0)

*N_{ungewichtet}=7080

Quelle: (Heidemann et al., 2013)

Auch in der Auswertung des Datensatzes der TK liegt die Prävalenz für Typ-2-Diabetes mellitus in der Altersgruppen unter 55 Jahren stets unter 5% und steigt bis ins hohe Alter überproportional und kontinuierlich an (Wilke et al., 2013). Der Anstieg der Prävalenz für Diabetes mellitus ist damit auf den Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes zurückzuführen, der sich in der Regel ab dem 40. Lebensjahr manifestiert. Der Typ-1-Diabetes tritt vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen oder jungen Erwachsenen auf (Icks et al., 2005).

Die Diabetes-Prävalenz ist auch abhängig von der sozialen Schicht. Befragungen zur schulischen und beruflichen Ausbildung der GEDA Studie zeigten eine zunehmende Diabetes-Prävalenz mit abnehmendem Bildungsstatus. Dies bestätigen auch die aktuelle DEGS1 Studie sowie die Auswertung des Datensatzes des TK (Heidemann et al., 2013; Wilke

et al., 2013). Zudem sind regionale Unterschiede erkennbar. In den neuen Bundesländern sind mehr Personen an Diabetes mellitus erkrankt als in den alten Bundesländern (10,5% versus 8,3%) (Icks et al., 2005; Lange und Ziese, 2011) bzw. (8,1% versus 7,0%) (Heidemann et al., 2013). Wilke et al. zeigen des Weiteren, dass die alters- und geschlechtsstandardisierte Lebenszeitprävalenz für Typ-2-Diabetes mellitus in Hamburg mit 4,23% am niedrigsten und in Sachsen mit 8,20% am höchsten ist (Wilke et al., 2013). Es bestehen auch einzelne Anhaltspunkte in der Literatur, dass regionale und sozioökonomische Faktoren auch auf die erhaltene Therapie in Deutschland einen Einfluss haben (Tamayo et al., 2014).

Inzidenz

Zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes mellitus in der erwachsenen Gesamtbevölkerung liegen aktuelle Daten vor. Bei Männern in der Altersgruppe von 55-74 Jahren lag die Inzidenzrate bei 20,2 pro 1000 Personenjahre, bei den gleichaltrigen Frauen bei 11,3 pro 1000 Personenjahre. Dies entspricht einer Zahl von 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der älteren deutschen Bevölkerung (Rathmann et al., 2009). In der Auswertung des Datensatzes der TK sind ebenfalls Inzidenzraten für Typ-2-Diabetes mellitus nach Altersgruppen angegeben. Für alle Männer lagen diese bei 2,841 Fällen pro 1000 Personenjahre und für alle Frauen bei 1,690 Fällen pro 1000 Personenjahre. Die Inzidenzraten steigen mit dem Lebensalter deutlich auf bis zu 15,036 Fälle pro 1000 Personenjahre bei Männern bzw. 18,751 Fälle pro 1000 Personenjahre bei Frauen für die Altersgruppe ab 90 Jahren an (Wilke et al., 2013).

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.

Zur Veränderung der Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland im zeitlichen Verlauf werden die Daten des Gesundheitsmonitorings des RKI herangezogen. Hierzu gehören der Bundes-Gesundheitssurvey 1998 (BGS98) (Thefeld, 1999) sowie die aktuelle Studie DEGS1 (Heidemann et al., 2013). Die DEGS1 Studie weist ein Mischdesign auf, welches Quer- und Längsschnitt-Analysen ermöglicht, da auch Teilnehmer der BGS98 Studie erneut befragt wurden (Heidemann et al., 2013), sodass eine Veränderung der Prävalenz aus diesen Daten gut ableitbar ist. Die Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes mellitus ist von 5,2%, wie in der BGS98 Studie beobachtet (Thefeld, 1999), auf 7,2% gemäß DEGS1-Daten gestiegen (Heidemann et al., 2013). Demnach nahm die Prävalenz innerhalb der zwölf Jahre zwischen den Endpunkten der beiden Befragungs- und Untersuchungssurveys um absolut zwei Prozentpunkte bzw. relativ um 38% zu (Heidemann et al., 2013). Unterstellt man in diesem Zeitraum einen linearen Anstieg der Prävalenz von Diabetes mellitus, so erhöhte sich diese pro Jahr um durchschnittlich 0,17 Prozentpunkte.

Schreibt man diese lineare Steigerung bis zum Jahr 2020 fort, ergibt sich eine Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Höhe von 8,7%, wobei Demografieeffekte bereits berücksichtigt sind. Eine Übersicht zur prognostizierten Prävalenzentwicklung seit 2011 und

eine Berechnung des relativen Anteils für Typ-2-Diabetes (85% der jeweiligen Gesamtprävalenz) auf Basis der Publikationen des RKI (Thefeld, 1999; Heidemann et al., 2013) ist in Tabelle 3-C dargestellt.

Tabelle 3-C: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 2011 bis 2020

Jahr	Standardisierte Diabetes-Gesamtprävalenz (%) – Behandlungsprävalenz standardisiert auf Wohnbevölkerung (Thefeld, 1999; Heidemann et al., 2013)	Prävalenz des Typ-2-Diabetes (%) (errechnet aus 85% der Behandlungsprävalenz)
2011	7,2	6,1
2012	7,4	6,3
2013	7,5	6,4
2014	7,7	6,5
2015	7,9	6,7
2016	8,0	6,8
2017	8,2	7,0
2018	8,4	7,1
2019	8,5	7,3
2020	8,7	7,4

Als Ursachen für einen solchen Anstieg werden neben demografischen Veränderungen auch eine bessere Identifikation von Diabetikern durch Ärzte, eine höhere Sensibilität für chronische Erkrankungen bei Ärzten und in der Bevölkerung sowie eine bessere Diagnosestellung durch DMP diskutiert (Häussler et al., 2010). Der Zuwachs wird zudem v. a. auf eine Zunahme des Typ-2-Diabetes mellitus zurückgeführt (Hauner, 2012).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich

dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Kodierung C: Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Kombinationstherapie Insulin +Saxagliptin (mit oder ohne Metformin)	Kodierung C: 795.666 (792.249-799.114) (Maximale Population C)	Kodierung C: 690.638 (687.673-693.631) (Maximale Population C)
Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Kombinationstherapie Insulin +Metformin+Saxagliptin	255.192 (252.806-257.610) (Teilpopulation C1)	221.507 (219.435-223.606) (Teilpopulation C1)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Erläuterung der Zahlen siehe unten, reale Versorgungsanteile siehe Abschnitt 3.3.6.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Berechnungen in Tabelle 3-1 beruhen auf folgenden Grundlagen:

Validierung der IMS-Daten

Um die Anzahl der Patienten abschätzen zu können, für die eine Behandlung mit Saxagliptin in dem zutreffenden Indikationsgebiet infrage kommt, wurden Daten aus dem IMS[®] Disease Analyzer (01/2014 bis 12/2014) ausgewertet. Der IMS[®] Disease Analyzer greift auf komplette Patientenakten von Patienten innerhalb einer Praxis zurück. Das Instrument beinhaltet mehr als 2500 Praxen und über 3100 Ärzte (Allgemeinärzte und viele Facharztgruppen) mit insgesamt mehr als 20 Mio aEMR (anonymized Electronic Medical Records), die teilweise bis 1992 zurückverfolgt werden können. Für die Generierung der Daten wurden 920 Praxen hausärztlich tätiger Allgemeinärzte, Praktiker, Internisten (HAPI)

sowie von Diabetologen eingeschlossen. Alle Prävalenzdaten wurden aus dem Jahr 2014 für die Zielpopulation herangezogen (Meng und von Vultée, 2016).

Zunächst wurde die Repräsentativität des Datensatzes überprüft. Hierzu wurde für die Jahre 2001 bis 2011 jeweils die Diabetes-Prävalenz berechnet und auf Deutschland hochgerechnet. Diese Daten wurden dann beispielhaft mit publizierten Daten zur Diabetes-Prävalenz in Deutschland verglichen (Thefeld, 1999; Hoffmann und Icks, 2011; Heidemann et al., 2013). Diese Publikationen boten die beste Vergleichbarkeit, da sie zum einen Angaben zu verschiedenen Jahren machen (Hoffmann und Icks, 2011) bzw. sich aus den Daten des Gesundheitsmonitorings des RKI (Thefeld, 1999; Heidemann et al., 2013) zwischen 1999 und 2011 die Prävalenzen berechnen lassen. Da in den Publikationen von Hoffmann et al., Thefeld sowie Heidemann et al. nur Angaben zur Diabetes-Prävalenz insgesamt gemacht wurden (Typ-1 und Typ-2 kombiniert), wurde die Prävalenz für Typ-2-Diabetes mellitus auf einen Anteil von 85% an der Gesamtdiabetikerzahl geschätzt. Mit diesen Annahmen ergeben sich im Vergleich:

Tabelle 3-D: Prävalenz Typ-2-Diabetes (IMS: 18-74-Jährige; Hoffmann et al.: 18-79-Jährige, Thefeld/Heidemann: Gesamtpopulation)

Jahr	IMS[®] Disease Analyzer	Hoffmann et al. 2011*	Thefeld 1999 sowie Heidemann et al. 2013
2001	4,2%	-	4,7%**
2002	4,3%	-	4,8%**
2003	4,5%	-	5,0%**
2004	5,1%	5,3%	5,1%**
2005	5,7%	5,4%	5,3%**
2006	5,7%	5,5%	5,4%**
2007	6,6%	6,1%	5,6%**
2008	6,9%	6,8%	5,7%**
2009	7,2%	-	5,8%**
2010	7,3%	-	6,0%**
2011	7,8%	-	6,1%**

*Werte berechnet durch Multiplikation der publizierten Diabetes-Gesamtprävalenz (Hoffmann und Icks, 2011) mit Faktor 0,85 (Anteil Typ-2-Diabetes)

**Werte berechnet basierend auf der vom RKI publizierten Diabetes-Gesamtprävalenz 1999 und 2011 (Thefeld, 1999; Heidemann et al., 2013) durch lineare Interpolation zwischen 1999 (5,2% in BGS98) und 2011 (7,2% in DEGS1). Annahme: 85% Anteil Typ-2-Diabetes.

BGS: Bundes-Gesundheitssurvey; DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland; IMS: Intercontinental Marketing Services; RKI: Robert Koch Institut

Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen, die auf eine gute Repräsentativität des IMS[®] Disease Analyzers hinweist. Die Daten des IMS[®] Disease Analyzers können daher zur Abschätzung der Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Saxagliptin in den jeweiligen Indikationsgebieten infrage kommen, genutzt werden. Die Patientenzahlen des IMS[®] Disease Analyzers liegen dabei ab dem Jahr 2005 höher als die der anderen verglichenen Quellen, sodass die daraus abgeleiteten Patientenzahlen eher eine leichte Überschätzung darstellen.

Validierung im Vergleich zum Arzneiverordnungsreport

Der Arzneiverordnungsreport weist für das Jahr 2014 für Metformin insgesamt 598 Mio DDD (Defined Daily Dose), für Sulfonylharnstoffe insgesamt 296 Mio DDD und für die DPP-4-Inhibitoren ebenfalls 296 Mio DDD aus. Das entspräche bei vereinfachter Zuordnung (365 DDD pro Jahr $\hat{=}$ 1 Patient) insgesamt 1,63 Mio Patienten, die insgesamt (Mono- oder Kombinationstherapien) mit Metformin behandelt werden, und jeweils 811.000 Patienten mit Sulfonylharnstoffen bzw. mit DPP-4-Inhibitoren (Freichel und Mengel, 2015). Demgegenüber weisen die IMS-Zahlen (Meng und von Vultée, 2016) rund 2,0 Mio Patienten mit Metformin-Monotherapie aus, für Sulfonylharnstoffe in Mono- und Kombinationstherapie rund 838.000 Patienten und für die DPP-4-Inhibitoren rund 1,4 Mio Patienten in Mono- und Kombinationstherapie. Die deutliche Abweichung der errechneten Patientenzahlen mit Metformin zwischen den beiden Quellen lässt sich aus den häufig von der DDD abweichenden, unterschiedlichen verwendeten Metformindosen erklären. Die Patientenzahlen für Sulfonylharnstoffe und DPP-4-Inhibitoren stimmen in ihrer Größenordnung zwischen beiden Quellen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ermittlungsansätze gut überein. Damit ergibt sich aus dem Arzneiverordnungsreport (Freichel und Mengel, 2015) ein weiterer Anhaltspunkt für die Validität der IMS-Zahlen (Meng und von Vultée, 2016). Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ermittlungsansätze stellen die dargelegten Patientenzahlen im Wesentlichen erwartbare und plausible Ergebnisse dar.

Patientenzahl der Zielpopulation

Als Bevölkerung in Deutschland werden 80,5 Mio Personen angenommen (Statistisches Bundesamt, 2016).

Es besteht eine Prävalenz des Diabetes mellitus von insgesamt 5,8 Mio Patienten in Deutschland (Herleitung siehe oben, kurz: Diabetes-Gesamtprävalenz der Gesamtbevölkerung von 7,2% (Heidemann et al., 2013)), davon sind 85% Typ-2-Diabetiker (Icks et al., 2005; Häussler et al., 2010; Hauner, 2012). Für Deutschland ergibt sich somit eine Patientenpopulation mit Diabetes Typ 2 in Höhe von rund 4,9 Mio Patienten.

Die Behandlungszahlen der Typ-2-Diabetiker nach Therapiestufe werden unten weiter differenziert (Meng und von Vultée, 2016). Einschränkend muss gemäß Zulassung zunächst

das Alter berücksichtigt werden, da eine Einschränkung der Zielpopulation auf ein Lebensalter von ≥ 18 Jahren besteht (AstraZeneca, 2015).

Am Ende der Berechnung wurde die Zielpopulation für die in der GKV versicherten Patienten angepasst. Der Anteil der in der GKV versicherten Patienten beträgt 86,8% (69,861 Mio GKV-Versicherte/80,5 Mio Einwohner = 86,8%) entsprechend der bevorzugt zu verwendenden Quelle der Dossiervorlage (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2015; Statistisches Bundesamt, 2016). Die Einzelschritte der Ermittlung der Patientenzahl sind im Detail den folgenden Tabellen zu entnehmen. Die Zahlen zur Detailverteilung der Antidiabetika beruhen auf Daten und Berechnungen aus dem Disease Analyzer der Firma IMS[®]. Für die Prävalenzdaten wurde das Jahr 2014 herangezogen. Unter den Patienten, die in diesem Zeitraum die Praxen besucht haben, waren auf Deutschland hochgerechnet 6.782.915 Typ-2-Diabetiker (verifiziert anhand gesicherter Diagnose Typ-2-Diabetes mellitus bzw. Verordnung aus dem OAD-Markt).

Ausgehend von dieser Patientenzahl wurden die medikamentösen Behandlungen weiter differenziert und daraus die oben angegebenen Zahlen berechnet (Details zur Methodik und Berechnung, siehe Referenzen (Meng und von Vultée, 2016)). Basierend auf den IMS-Zahlen wurde lediglich noch die beschriebene Anpassung für Nicht-GKV-Versicherte (13,2%, siehe oben) vorgenommen. In den IMS-Daten ist die Anpassung an die Zielpopulation von Saxagliptin bereits über das Alter bei den Patientencharakteristika berücksichtigt worden.

Um die Unsicherheit bei der Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu quantifizieren, wurde jeweils ein 95%-Konfidenzintervall berechnet. Ausgehend von einer angenommenen Multinomialverteilung der vorliegenden Patientenzahlen, wurden die Konfidenzintervalle für jede Behandlungsmodalität unter Verwendung der Wilson-Formel ermittelt (Meng und von Vultée, 2016). Auf diese Weise konnte bei den einzelnen Populationen jeweils eine Spanne mit einer unteren und einer oberen Grenze angegeben werden. Die Wilson-Formel ist als Methode der Quantifizierung der Unsicherheit breit akzeptiert und liefert eine angemessene Abschätzung der Unsicherheit (Brown et al., 2001).

Tabelle 3-E: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten nach Therapie (Jahr 2014)

Therapieregime[#]	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland*	Hochgerechnete Population für Deutschland: Angabe der Unsicherheit [95%-KI]*
behandelte Typ-2-Diabetiker	5.727.047	5.725.195-5.728.896
- davon Patienten, welche Insulin in Kombination mit einem oder zwei OAD erhalten (bei zwei OAD, eines Metformin ¹ , Population C)	795.666	792.249-799.114
- davon Patienten, welche Insulin in Kombination mit einem OAD erhalten ¹	540.474	539.444-541.504
- davon Patienten, die Insulin, Metformin sowie ein weiteres OAD erhalten (Population C1)	255.192	252.806-257.610

Daten für 2014 aus (Meng und von Vultée, 2016)

1: ohne Insulin+Sulfonylharnstoffe

* Prävalenz mit Alter ≥ 18 Jahre. Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil sowie für nicht in der Zulassung des Arzneimittels abgedeckte Patienten korrigiert.

ohne GLP-1-Agonisten

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1; KI: Konfidenzintervall; OAD: Orales Antidiabetikum

Maximale Zielpopulation der Kombinationstherapie mit einem Sulfonylharnstoff sind in Kodierung C nach den Empfehlungen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA (Klipper, 2012):

- Patienten, welche Saxagliptin als Add-on zu Insulin mit oder ohne Metformin erhalten können. Dies entspricht im größtmöglichen Umfang allen Patienten, die Insulin in Kombination mit einem oder zwei OAD erhalten, wobei ein OAD Metformin ist. Dabei ist die Population der Patienten, die Insulin+Sulfonylharnstoffe erhalten abzuziehen, da diese schon in der Berechnung der Populationen im Anwendungsgebiet B berücksichtigt wurden.
- als Teilpopulation davon Patienten, die Saxagliptin zusammen mit Metformin und Insulin erhalten. Dies entspricht im größtmöglichen Umfang allen Patienten, die Insulin in Kombination mit Metformin und einem weiteren OAD erhalten.

Für diese beiden Teilpopulationen C1 und C müssen insbesondere die in Tabelle 3-E dargestellten Therapien, insbesondere die Gruppe Insulin+Metformin, korrekt berücksichtigt werden. Die Kombination Insulin+Metformin entspricht der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie in beiden Teilpopulationen (Klipper, 2012). Laut Disease Analyzer wurden 2014 in Deutschland 795.666 (792.249-799.114) Patienten mit einer Kombination aus Insulin und einem oder zwei OAD behandelt, wobei ein OAD Metformin war (C) (Meng und von Vultée, 2016). Die Teilpopulation, welche mit Insulin sowie einem OAD behandelt wurde, betrug 2014 540.474 Patienten (539.444-541.504 Patienten). Die Teilpopulation, welche mit Insulin, Metformin sowie einem weiteren OAD behandelt wurde betrug 2014 255.192 (252.806-257.610) (Teilpopulation C1) (Meng und von Vultée, 2016).

Anmerkung:

Die im Disease Analyzer angegebene Population der Insulin-Monotherapie kommt für die Ermittlung der Ziel- und Vergleichspopulation nicht in Betracht, da die Patienten mit Insulin-Monotherapie eine eigene Patientenpopulation darstellen und hier nicht von einer zusätzlichen OAD-Gabe auszugehen ist. Die Patienten, die zu einer Insulin-Monotherapie Metformin erhalten und stattdessen Saxagliptin erhalten könnten, sind über die hier beobachteten Kombinationsgruppen Insulin+Metformin beschrieben.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Kombinationstherapie Insulin+Saxagliptin (mit oder ohne Metformin)	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter Insulin mit oder ohne Metformin , zusammen mit Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen. Population C	nicht belegt	690.638 (687.673-693.631)
Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Kombinationstherapie Insulin+Metformin+Saxagliptin	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Kombinationstherapie mit Insulin+Metformin zusammen mit Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen. Teilpopulation C1	gering	221.507 (219.435-223.606)

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

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

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation. Die Definitionen der beiden Populationen mit Insulintherapie entsprechen denen, die vom G-BA empfohlen wurden (Klipper, 2012) und wie sie aus der Zulassung für Saxagliptin abgeleitet werden können. Aufgrund der in 3.2.5 dargestellten Situation sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4C (4.4.2 und 4.4.3), wurde der Zusatznutzen von Saxagliptin für die in Tabelle 3-2 genannten Patientengruppen bestimmt.

Für die Population der Patienten, die mit einer Kombinationstherapie Insulin+Saxagliptin (mit oder ohne Metformin) behandelt werden konnte mangels geeigneter Studien kein Zusatznutzen belegt werden. In der Population mit Kombinationstherapie Insulin+Metformin+ Saxagliptin wurde ein geringer Zusatznutzen nachgewiesen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Als Grundlage zur Erstellung dieses Kapitels wurden die aktuellen für Deutschland gültigen, evidenzbasierten Therapieleitlinien für Typ-2-Diabetes mellitus verwendet. Dies ist vorrangig die NVL für Typ-2-Diabetes mellitus, die in einer aktuellen Form vorliegt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Zudem wurde in Freihandsuche auch nach internationalen und anerkannten Leitlinien recherchiert und auf die Berichte und Bewertungen des IQWiG zurückgegriffen. Spezifische Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wurden aus den jeweiligen aktuellen Fachinformationen (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) bzw. www.fachinfo.de) und aus in den medizinischen Datenbanken verfügbaren Reviews und Übersichtsarbeiten entnommen.

Zu speziellen Fragestellungen wie Langzeiteffekte der Blutzuckerkontrolle auf diabetesbedingte Endpunkte oder Hypoglykämien wurde in Freihandsuche nach verfügbaren Fachpublikationen in medizinischen bibliografischen Datenbanken gesucht. Für die Studien

zu kardiovaskulären Ereignissen wird auch auf die Literaturrecherche in Modul 4A verwiesen.

Die zitierten Beschlüsse, Stellungnahmen und Richtlinien des G-BA wurden von der Homepage des G-BA entnommen.

Weitere Informationen zu Saxagliptin können auf der Homepage der EMA aus dem EPAR entnommen werden. Die zitierten Publikationen zu den durchgeführten Zulassungsstudien wurden zudem auch durch die Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel in Modul 4A identifiziert.

Zur Epidemiologie wurde nach für Deutschland gültigen und aktuellen Publikationen gesucht. Dazu wurden die Internetseiten des RKI zur Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie (http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/gesundheitsmonitoring_node.html), der DDG sowie der Deutschen Diabetes-Hilfe diabetesDE (<http://profi.diabetesde.org/gesundheitsbericht/2012/>) aufgesucht. Bei dieser Suche wurden auf den Internetseiten sowie in den gefundenen Publikationen weitere Referenzen mit relevanten Veröffentlichungen, wie beispielsweise das Weißbuch Diabetes in Deutschland (Häussler et al., 2010) identifiziert. In der Rangfolge wurde analog zur Evidenzhierarchie der evidenzbasierten Medizin von nationalen, offiziellen Quellen, wie dem Statistischen Bundesamt, zu stärker regionalen bzw. lokalen Daten, wie Daten von einzelnen Krankenkassen, vorgegangen. Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe – falls notwendig – ersetzt. Eine Plausibilitätsüberprüfung der zitierten Quellen auf der Basis der anderen zugänglichen Datenquellen erfolgte jeweils.

Die orientierenden Literaturrecherchen bzw. Freihandsuchen für Referenzen im Abschnitt 3.2 wurden im Zeitraum von September 2015 bis April 2016 durchgeführt. Dokumente, die regelmäßig aktualisiert werden (Leitlinien, Fachinformationen) wurden regelmäßig auf ihre Gültigkeit überprüft.

Für die Berechnung der Größe der Zielpopulation von Saxagliptin wurde durch die Firma IMS Health eine Sonderstudie zur Behandlungssituation von Typ-2-Diabetikern basierend auf den Daten des IMS[®] Disease Analyzers durchgeführt. Die entsprechende Quelle findet sich in Modul 5 (Meng und von Vultée, 2016).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- [1] Ahren, B. 2011. Are sulfonylureas less desirable than DPP-4 inhibitors as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes? *Curr Diab Rep*, 11, 83-90.
- [2] American Diabetes Association 2015. 7. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*, 38, S41-S48.
- [3] AMS GmbH. 2014. Literatur-Recherche zur Untersuchung des Sicherheitsprofils (Hypoglykämien, Gewicht, kardiovaskuläre Erkrankungen, Malignitäten) von Sulfonylharnstoffen.
- [4] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [5] AstraZeneca. 2015. Fachinformation Onglyza, Stand 10/2015.
- [6] Barnett, A. H., Craddock, S., Fisher, M., et al. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *International journal of clinical practice*, 64, 1121-9.
- [7] Bristol-Myers Squibb. 2009. Saxagliptin (BMS-477118) - FDA's Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Briefing Document for April 2009 Meeting Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees%20committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm148109.pdf> [Aufgerufen am 30.05.2016].
- [8] Brown, L. D., Cai, T. T. & DasGupta, A. 2001. Interval Estimation for a Binominal Proportion. *Statistical Science*, 162, 101-133.
- [9] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4 (November 2014). Verfügbar: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf> [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [10] Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2015. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Verfügbar: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Januar_2015.pdf [Aufgerufen am 28.01.2016].
- [11] Burger, M. & Tiemann, F. 2005. Diabetes mellitus in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 1242-49.
- [12] Campbell, R. K. 2009. Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies. *J Am Pharm Assoc (2003)*, 49 Suppl 1, S3-9.
- [13] Chernew, M. E., Shah, M. R., Wegh, A., et al. 2008. Impact of decreasing copayments on medication adherence within a disease management environment. *Health Aff (Millwood)*, 27, 103-12.
- [14] Cox, M. E., Rowell, J., Corsino, L., et al. 2010. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: safety, tolerability, and efficacy. *Drug Healthc Patient Saf*, 2, 7-19.
- [15] Davis, R. E., Morrissey, M., Peters, J. R., et al. 2005. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 21, 1477-83.

- [16] Del Guerra, S., Marselli, L., Lupi, R., et al. 2005. Effects of prolonged in vitro exposure to sulphonylureas on the function and survival of human islets. *J Diabetes Complications*, 19, 60-4.
- [17] Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V. 2014. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“* [Online]. Adresse: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/050-001.html> [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [18] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 2016. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand: 01.02.2016. Verfügbar: <https://www.dimdi.de/static/de/amg/festbetrage-zuzahlung/festbetrage/index.htm> [Aufgerufen am 01.02.2016].
- [19] Drösler, S., Hasford, J., Kurth, B.-M., et al. 2011. Evaluationsbericht zum Jahresausgleich 2009 im Risikostrukturausgleich. Verfügbar: <http://www.mm.wiwi.uni-due.de/aktuelles/einzelansicht/gutachten-zum-morbi-rsa7875/> [Aufgerufen am 02.06.2016].
- [20] Ehlers, A. P. F. 2011. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. *Kliniker*, 40, 296-299.
- [21] Ellert, U., Wirz, J. & Ziese, T. 2006. Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle) Deskriptiver Ergebnisbericht. Verfügbar: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=12453&p_sprache=d [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [22] FDA. 2008. Guidance for Industry - Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention - DRAFT GUIDANCE. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory%20Information/Guidances/ucm071624.pdf> [Aufgerufen am 15.03.2016].
- [23] FDA. 2009. FDA BRIEFING MATERIALS – SAXAGLIPTIN Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeeting%20Materials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM148101.pdf> [Aufgerufen am 30.05.2016].
- [24] FDA. 2015. Briefing Material - NDA 22350: Saxagliptin (Onglyza) NDA 200678: Saxagliptin/Metformin (Kombiglyze XR), Applicant AstraZeneca -Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM442060.pdf> [Aufgerufen am 14.3.2015].
- [25] Freichel, M. & Mengel, K. 2015. Antidiabetika. In: SCHWABE U. & PFAFFRATH D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2015*. Springer.
- [26] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*, 34 Suppl 2, S132-7.
- [27] Fu, A., Johnston, s., Sheehan, J., et al. 2015. Risk of hospitalization for Heart failure with DPP-4 Inhibitors vs. Sulfonylureas and with Saxagliptin vs. Sitagliptin in a U.S. Claims Database. *American Diabetes Association*, 164-LB.
- [28] Gallwitz, B. 2010. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Pediatr Nephrol*, 25, 1207-17.
- [29] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2010a. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des

- Diabetes mellitus Typ 2. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf [Aufgerufen am 25.02.2015].
- [30] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2010b. Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zu Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. Verfügbar: <https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf> [Aufgerufen am 11.03.2015].
- [31] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011. Bekanntmachung 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. *Bundesanzeiger*, 90, S. 2144.
- [32] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 19.02.2015].
- [33] Hagen, B., Altenhofen, L., Groos, S., et al. 2013. *Qualitätssicherungsbericht 2012 Disease-Management-Programme in Nordrhein* [Online]. Adresse: http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp12.pdf [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [34] Hauner, H., Köster, I. & Schubert, I. 2007. Trends in der Prävalenz und ambulanten Versorgung von Menschen mit Diabetes mellitus. *Deutsches Ärzteblatt*, 104:A, 2799-2805.
- [35] Hauner, H. 2012. *Diabetesepidemie und Dunkelziffer* [Online]. Adresse: <http://profi.diabetesde.org/gesundheitsbericht/2012/> [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [36] Häussler, B., Klein, S. & Hagenmeyer, E.-G. 2010. Epidemiologie des Diabetes und seine Folgeerkrankungen. In: DE, D. (Hrsg.) *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- [37] Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., et al. 2013. [Prevalence and temporal trend of known diabetes mellitus: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 56, 668-77.
- [38] Hoffmann, F. & Icks, A. 2011. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 28, 919-23.
- [39] Holstein, A., Plaschke, A. & Egberts, E. H. 2002. Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care*, 25, 2109-10.
- [40] Icks, A., Rathmann, W., Rosenbauer, J., et al. 2005. Diabetes mellitus. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 24*.
- [41] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011a. *Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht V09-04 vom 07.11.2011* [Online]. Adresse: https://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf [Aufgerufen am 10.02.2015].

- [42] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011b. *Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Rapid Report A05-07 vom 06.06.2011* [Online]. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf/download/1 [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [43] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2012. *Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Leitliniensynopse und ergänzende Recherche und Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten* [Online]. Adresse: https://www.iqwig.de/download/V09-02-AB-Behandlung_der_Adipositas_bei_Patienten_mit_Diabetes_mellitus_Typ2.pdf [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [44] International Diabetes Federation. 2013. IDF Diabetes Atlas, Sixth Edition. Verfügbar: http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [45] Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al. 2012. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 1364-1379.
- [46] Iqbal, N., Parker, A., Frederich, R., et al. 2014. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials. *Cardiovascular diabetology*, 13, 33.
- [47] Kellerer, M. & Häring, H. U. 2011. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: HÄRING HU, G. B., MÜLLER-WIELAND D, USADEL KH, MEHNERT H (Hrsg.) *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- [48] Klausmann, G. 2010. Hypoglykämien bei Diabetikern Erkennen, vorbeugen, behandeln. *Ars Medici*, 24, 996-998.
- [49] Klipper, W. 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-027. *Gemeinsamer Bundesausschuss*.
- [50] Kurth, B. M. 2012. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*.
- [51] Lange, C. & Ziese, T. 2011. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes* [Online]. Verfügbar: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA09.pdf?blob=publicationFile> [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [52] Lundkvist, J., Berne, C., Bolinder, B., et al. 2005. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ*, 6, 197-202.
- [53] Manuel, D. G. & Schultz, S. E. 2004. Health-related quality of life and health-adjusted life expectancy of people with diabetes in Ontario, Canada, 1996-1997. *Diabetes Care*, 27, 407-14.
- [54] Marrett, E., Stargardt, T., Mavros, P., et al. 2009. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes, obesity & metabolism*, 11, 1138-44.
- [55] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.

- [56] Meng, A. & von Vultée, C. 2016. IMS Disease Analyzer - Diabetes - Analysen im Rahmen des Value Dossiers Onglyza Therapieschemata und Patientencharakteristika Datenjahr 2014.
- [57] Mokan, M., Mitrakou, A., Veneman, T., et al. 1994. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care*, 17, 1397-403.
- [58] Mu, J., Woods, J., Zhou, Y. P., et al. 2006. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes*, 55, 1695-704.
- [59] Mühlbacher, A. C., Bethge, S., Kaczynski, A., et al. 2013. Patients Preferences Regarding the Treatment of Type II Diabetes Mellitus: Comparison of Best-Worst Scaling and Analytic Hierarchy Process.
- [60] Neye, H. 2011. Verordnungshinweis: Teststreifen für Diabetiker – häufig gestellte Fragen. *VIN VerordnungsInfo Nordrhein* [Online], Oktober. Verfügbar: http://www.kvno.de/downloads/newsletter/vin/VIN_02_2011.pdf [Aufgerufen am 25.05.12].
- [61] Odegard, P. S. & Capoccia, K. 2007. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ*, 33, 1014-29; discussion 1030-1.
- [62] Rathmann, W., Strassburger, K., Heier, M., et al. 2009. Incidence of Type 2 diabetes in the elderly German population and the effect of clinical and lifestyle risk factors: KORA S4/F4 cohort study. *Diabetic Medicine*, 26, 1212–19.
- [63] Rathmann, W., Tamayo, T., Schulze, M., et al. 2011. Stellungnahme der AG Epidemiologie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft zum IDF Diabetes Atlas: Wie häufig ist Typ 2-Diabetes in Deutschland? Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_AG_EPI_31051_1.pdf [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [64] Regionalbüros von WHO und IDF. 1989. Diabetes Mellitus in Europa: Ein Problem in jedem Lebensalter und in allen Ländern. Ein Modell zur Prävention und Selbstbetreuung. Die St. Vincent Deklaration. Verfügbar: http://www.oedg.org/pdf/StVincent_Declaration_dt.pdf [Aufgerufen am 09.05.2012].
- [65] Reinauer, H. & Scherbaum, W. 2009. Diabetes mellitus Neuer Referenzstandard für HbA1c. *Deutsches Ärzteblatt*, 106;17, 805-806.
- [66] RKI. 2012. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes* [Online]. Verfügbar: <http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA2010.pdf?blob=publicationFile> [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [67] Saini, S. D., Schoenfeld, P., Kaulback, K., et al. 2009. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*, 15, e22-33.
- [68] Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., et al. 2013. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 369, 1317-26.
- [69] Statistisches Bundesamt. 2016. Bevölkerungsstand im Jahr 2013 nach dem Zensus 2011. Verfügbar: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html [Aufgerufen am 28.01.2016].

- [70] Tamayo, T., Claessen, H., Ruckert, I. M., et al. 2014. Treatment pattern of type 2 diabetes differs in two German regions and with patients' socioeconomic position. *PLoS One*, 9, e99773.
- [71] Thefeld, W. 1999. [Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population]. *Gesundheitswesen*, 61 Spec No, S85-9.
- [72] Tschöpe, D., Bramlage, P., Binz, C., et al. 2011. Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients--an analysis of the DiaRegis registry. *Cardiovascular diabetology*, 10, 66.
- [73] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352, 837-53.
- [74] Wilke, T., Ahrendt, P., Schwartz, D., et al. 2013. [Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Germany: an analysis based on 5.43 million patients]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 138, 69-75.
- [75] Wittchen, H. U., Pieper, L., Eichler, T., et al. 2007. *Prävalenz und Versorgung von Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen: DETECT - eine bundesweite Versorgungsstudie an über 55.000 Hausarztpatienten* [Online]. Heidelberg: Springer Medizin Verlag. Adresse: <http://www.detect-studie.de> [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [76] World Health Organisation (WHO). 1999. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications* [Online]. Geneva. Adresse: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [77] Zammitt, N. N. & Frier, B. M. 2005. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care*, 28, 2948-61.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Saxagliptin als Add-on zu Insulin (mit oder ohne Metformin)	gesamte Zielpopulation C	kontinuierlich Saxagliptin: einmal täglich eine Tablette à 5 mg Insulin: langwirksam, mind. einmal täglich ggf: Metformin: oral zwei- bis dreimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 500 oder 850 mg	365 Tabletten 365 Behandlungen täglich 40 IE 730 bis 1095 Tabletten	365
Saxagliptin als Add-on zu Insulin und Metformin	Teilpopulation C1	kontinuierlich Saxagliptin: einmal täglich eine Tablette à 5 mg Insulin: langwirksam, mind. einmal täglich Metformin: oral zwei- bis dreimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 500 oder 850 mg	365 Tabletten täglich 40 IE 730 bis 1095 Tabletten	365
Vergleichstherapie: Insulin (mit oder ohne Metformin)	gesamte Zielpopulation C	kontinuierlich Insulin: langwirksam, mind. einmal täglich ggf: Metformin: oral zwei- bis dreimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 500 oder 850 mg	täglich 40 IE 730 bis 1095 Tabletten	365
Vergleichstherapie: Insulin und Metformin	Teilpopulation C1	kontinuierlich Insulin: langwirksam, mind. einmal täglich Metformin: oral zwei- bis dreimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 500 oder 850 mg	täglich 40 IE 730 bis 1095 Tabletten	365

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit,

durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

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

Saxagliptin wird einmal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 5 mg Saxagliptin (AstraZeneca, 2015). Als Vergleichstherapie sind Insulin in Kombination mit oder ohne Metformin oder Insulin mit Metformin aufgeführt. Die Tagesdosis für Metformin orientiert sich an der amtlichen Fassung der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC) mit Tagesdosen für 2015 (WIdO, 2016) und den Angaben in der Fachinformation (Merck, 2015).

Es besteht prinzipiell eine Vielzahl an möglichen Insulintherapieschemata, was eine Vergleichbarkeit erschwert. Laut Fachinformationen wird die Dosierung vom behandelnden Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten festgesetzt.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Saxagliptin als Add-on zu Insulin (mit oder ohne Metformin)	gesamte Zielpopulation C	kontinuierlich Saxagliptin: einmal täglich eine Tablette à 5 mg Insulin: langwirksam, mind. einmal täglich ggf: Metformin: oral zwei- bis dreimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 500 oder 850 mg	365
Saxagliptin als Add-on zu Insulin und Metformin	Teilpopulation C1	kontinuierlich Saxagliptin: einmal täglich eine Tablette à 5 mg Insulin: langwirksam, mind. einmal täglich Metformin: oral zwei- bis dreimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 500 oder 850 mg	365
Vergleichstherapie: Insulin (mit oder ohne Metformin)	gesamte Zielpopulation C	kontinuierlich Insulin: langwirksam, mind. einmal täglich ggf: Metformin: oral zwei- bis dreimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 500 oder 850 mg	365
Vergleichstherapie: Insulin und Metformin	Teilpopulation C1	kontinuierlich Insulin: langwirksam, mind. einmal täglich Metformin: oral zwei- bis dreimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 500 oder 850 mg	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Saxagliptin als Add-on zu Insulin (mit oder ohne Metformin)	gesamte Zielpopulation C	Saxagliptin als Add-on zu Insulin (mit oder ohne Metformin)	kontinuierlich Saxagliptin: einmal täglich eine Tablette à 5 mg Insulin: langwirksam, mind. einmal täglich ggf: Metformin: oral zwei- bis dreimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 500 oder 850 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: Saxagliptin: 365 Tabletten (DDD=5 mg; FI: 5 mg/Tag) Insulin: 365 Tage à 37,8 IE-75,6 IE =13.797 IE bis 27.594 IE minus Differenz Insulindosis (762,5 IE) ggf: Metformin: 730–1095 Tabletten à 500 oder 850 mg=365 bis 930,75 g/Jahr
Saxagliptin als Add-on zu Insulin und Metformin	Teilpopulation C1	Saxagliptin als Add-on zu Insulin und Metformin	kontinuierlich Saxagliptin: einmal täglich eine Tablette à 5 mg Insulin: langwirksam, mind. einmal täglich Metformin: oral zwei- bis dreimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 500 oder 850 mg	Jahresdurchschnittsverbrauch: Saxagliptin: 365 Tabletten (DDD=5 mg; FI:5 mg/Tag) Insulin: 365 Tage à 37,8 IE-75,6 IE =13.797 IE bis 27.594 IE minus Differenz Insulindosis (894,25 IE) Metformin: 730–1095 Tabletten à 500 oder 850 mg=365 bis 930,75 g/Jahr
Vergleichstherapie: Insulin (mit oder ohne Metformin)	gesamte Zielpopulation C	Vergleichstherapie: Insulin (mit oder ohne Metformin)	kontinuierlich Insulin: langwirksam, mind. einmal täglich ggf: Metformin: oral zwei- bis dreimal	Insulin: 365 Tage à 37,8 IE-75,6 IE =13.797 IE bis 27.594 IE minus Differenz Insulindosis (762,5 IE) ggf: Metformin:

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			täglich je eine Tablette mit Metformin à 500 oder 850 mg	730–1095 Tabletten à 500 oder 850 mg=365 bis 930,75 g/Jahr
Vergleichstherapie: Insulin und Metformin	Teilpopulation C1	Vergleichstherapie: Insulin und Metformin	kontinuierlich Insulin: langwirksam, mind. einmal täglich Metformin: oral zwei- bis dreimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 500 oder 850 mg	Insulin: 365 Tage à 37,8 IE-75,6 IE =13.797 IE bis 27.594 IE+ Differenz Insulindosis (894,25 IE) Metformin: 730–1095 Tabletten à 500 oder 850 mg=365 bis 930,75 g/Jahr

DDD: Defined Daily Dose; FI: Fachinformation, IE: Internationale Einheit

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

Saxagliptin und Metformin

Die Daten beruhen auf Angaben zu den Tagesdosen (DDD) der jeweiligen Wirkstoffe wie im ATC-Index für 2015 angeführt sowie auf den Fachinformationen für Saxagliptin und Metformin (WIdO, 2016).

Da bei Metformin die Spanne der möglichen Dosierungen in den Fachinformationen (1000 bis 2550 mg/Tag in Kombination mit Insulin) die ATC-Tagesdosis (DDD=2000 mg) einschließt, wird im Weiteren eine Spanne aus der niedrigsten und höchsten therapeutischen Dosis nach der Fachinformation zur Berechnung der Behandlungskosten herangezogen.

Insulin

Für den durchschnittlichen Insulinbedarf wird dem rechtskräftigen Beschluss des G-BA zu Saxagliptin folgend (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013a) basierend auf der

Fachinformation zu Insulin 0,5 IE bis 1 IE je Kilogramm Körpergewicht pro Tag angesetzt. Anhand des durchschnittlichen Körpergewichts in Höhe von 75,6 kg (Statistisches Bundesamt, 2016) lässt sich der Insulinbedarf für die zu behandelnden Patienten berechnen. Dementsprechend liegt der Insulinbedarf gemäß Fachinformation und Gewicht in konservativer Schätzung bei 37,8 IE bis 75,6 IE pro Tag. Diese Spanne schließt die DDD von 40 IE ein. Diese Angaben entsprechen denen, die dem derzeit gültigen Beschluss des G-BA zu Saxagliptin zugrunde liegen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013a).

Wie in Modul 4 auf der Basis von RCT (Randomized controlled trial)-Daten gezeigt wird, besteht ein Unterschied in der Insulindosis zwischen der mit Saxagliptin und der mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie therapierten Gruppe. Dieser Punkt muss bei den Behandlungskosten angemessen berücksichtigt werden. Als Schätzer für die bei den Kosten, betrachteten 1-Jahres-Zeiträume eignen sich die 52-Wochen-Daten aus der Studie CV181057. Eine Insulindosistitrierung muss bei der Betrachtung der Insulindosis in die Analyse mit eingeschlossen werden. Aus Modul 4C, Tabelle 4-42 und ergibt sich nach 52 Wochen ein Unterschied von -2,09 IE in der Population C und -2,45 IE in der Population C1. Dieser Unterschied war zwar nach 52 Wochen nicht statistisch signifikant. Nach 24 Wochen war der Unterschied hingegen schon statistisch signifikant. Deshalb ist eine Angabe bei den erwarteten Kosten gerechtfertigt. Um die Unterschiede transparent darzustellen, werden deshalb die Kostenunterschiede aus der im Therapieregime mit Saxagliptin eingesparten Insulindosis als Extrazeile in den folgenden Tabellen eingefügt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Saxagliptin (als Add-on zu Insulin mit oder ohne Metformin)	Saxagliptin 5 mg Packung mit 98 Tabletten: 145,28 €	136,08 €
Insulin (in Kombination mit Saxagliptin mit oder ohne Metformin, in Kombination mit Metformin (Vergleichstherapie) oder ggf. allein (Vergleichstherapie))	Insulintherapie: 89,64 € (FB) (INSUMAN Basal, Durchstechflasche, 100 IE/mL; 3000 IE pro Packung, N2)	87,87 €
Metformin (in Kombination mit Insulin und Saxagliptin oder nur mit Insulin (Vergleichstherapie))	Metformin: Packung mit 180 Tabletten (N3) 500 mg: 16,18 € (FB) Packung mit 180 Tabletten (N3) 850 mg: 18,05 € (FB)	14,41 € 16,28 €

FB: Festbetrag (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2016); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IE: Internationale Einheit

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

In Tabelle 3-6 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils in der größten bzw. preisgünstigsten verfügbaren Packungsgröße dargestellt. Da es sich bei Typ-2-Diabetes mellitus um eine chronische Erkrankung mit notwendiger kontinuierlicher Medikamenteneinnahme handelt, wird davon ausgegangen, dass in der Regel auch Großpackungen vom Arzt verschrieben werden. Alle Berechnungen für Saxagliptin Filmtabletten sind auf Basis der 2016 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ab 2012 gültigen Großhandelszuschläge durchgeführt worden.

Gemäß § 130 Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € kalkuliert. Der Herstellerrabatt beträgt 7% des Herstellerabgabepreises bei patentgeschützten Originalpräparaten. Bei generischen Substanzen beläuft sich dieser Rabatt auf 10%.

Saxagliptin

Die Kosten für Saxagliptin betragen als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 98 Tabletten (N3) 145,28 € gemäß Lauer-Taxe. Dies berücksichtigt den derzeit gemäß § 130b SGB V vereinbarten Herstellerabgabepreis von 106,21 €. Der gemäß § 130a Abs. 1 SGB V gesetzlich festgelegte Herstellerrabatt beträgt seit dem 01.04.2014

7% des Herstellerabgabepreises, sodass dieser Abschlag entsprechend für die Berechnung herangezogen wurde. Die Höhe des Apothekenabschlags (Apothekenrabatt) beträgt seit dem 01.01.2015 1,77 € (§ 130 SGB V) und wurde in dieser Höhe für die Berechnungen in diesem Dossier berücksichtigt. Somit ergeben sich derzeit Kosten für die GKV in Höhe von $145,28 \text{ €} - 7,43 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 136,08 \text{ €}$.

Insulin und Metformin

Festbeträge wurden - wo verfügbar - entsprechend ihrer hervorgehobenen Bedeutung im AMNOG-Verfahren bevorzugt zur Errechnung der entstehenden Kosten für die GKV verwendet (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2016). Die ab 2014 verbindlichen, neuen Modulvorgaben des G-BA für Modul 3 beinhalten eine entsprechende Verpflichtung: „Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden.“ (siehe erläuternder Text zu Abschnitt 3.3.3). Bei festbetragsgeregelten Substanzen wurden deshalb ausschließlich die Festbeträge und nicht ein eventuell günstigeres Einzelpräparat angegeben.

Die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden anhand der für 2016 gültigen Festbeträge auf Basis der veröffentlichten Daten des GKV-Spitzenverbandes berechnet (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2016). Für Arzneimittel mit Festbetrag nach § 35 oder § 35a SGB V gilt auf der Basis von § 130a Abs. 3 SGB V kein Abschlag nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V. Zwar kann für festbetragsgeregelte Substanzen dennoch nach § 130a Abs. 3b SGB V ein 10%-iger Abschlag anfallen, jedoch fällt dieser in der Regel durch die Inanspruchnahme ablösender Regelungen seitens der Hersteller nicht mehr an. So sind gemäß Lauer-Taxe (Feld „Pflichtrabatt des Unternehmers“) 35 von 36 Präparaten mit dem Wirkstoff Metformin nicht rabattpflichtig (Quelle: Lauer-Taxe 05.06.2016, Basis jeweils größte Packungsgröße für 500 mg und 850 mg Tabletten). Insbesondere sind die von uns zur Kostenberechnung herangezogenen Metformin- und Insulinpräparate laut Lauer-Taxe-Eintrag rabattfrei. Da entsprechend der Dossievorlage die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten angegeben werden sollen, wurde vom Apothekenverkaufspreis (AVP) festbetragsgeregelter Arzneimittel jeweils nur der Apothekenabschlag abgezogen.

Patientenzuzahlungen wurden durchgängig nicht berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Saxagliptin (als Add-on zu Insulin mit oder ohne Metformin)	gesamte Zielpopulation C	Nadeln/Zubehör zur Applikation des Insulins	täglich 1-2x; bei Basalinsulin+ OAD mind. 1x täglich	365-730
		Blutzuckermessung: Teststreifen	täglich ca. 1-3x	365-1095
		Blutzuckermessung: Lanzetten	täglich ca. 1-3x	365-1095
		Patientenschulungen	jährlich 0-5x	0-5
Saxagliptin (als Add-on zu Insulin und Metformin)	Teilpopulation C1	Nadeln/Zubehör zur Applikation des Insulins	täglich 1-2x; bei Basalinsulin+ OAD mind. 1x täglich	365-730
		Blutzuckermessung: Teststreifen	täglich ca. 1-3x	365-1095
		Blutzuckermessung: Lanzetten	täglich ca. 1-3x	365-1095
		Patientenschulungen	jährlich 0-5x	0-5

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Vergleichstherapie: Insulin (mit oder ohne Metformin)	gesamte Zielpopulation C	Nadeln/Zubehör zur Applikation des Insulins	täglich 1-2x; bei Basalinsulin+ OAD mind. 1x täglich	365-730
		Blutzuckermessung: Teststreifen	täglich ca. 1-3x	365-1095
		Blutzuckermessung: Lanzetten	täglich ca. 1-3x	365-1095
		Patientenschulungen	jährlich 0-5x	0-5
Vergleichstherapie: Insulin mit Metformin)	Teilpopulation C1	Nadeln/Zubehör zur Applikation des Insulins	täglich 1-2x; bei Basalinsulin+ OAD mind. 1x täglich	365-730
		Blutzuckermessung: Teststreifen	täglich ca. 1-3x	365-1095
		Blutzuckermessung: Lanzetten	täglich ca. 1-3x	365-1095
		Patientenschulungen	jährlich 0-5x	0-5

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; OAD: Orales Antidiabetikum

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Gebrauchsinformationen der einzelnen OAD ergeben wie z. B. die Überwachung der Nierenfunktion und die regelmäßige Kontrolle von Leberfunktion und Blutbild werden nicht berücksichtigt. Diese Untersuchungen können bei Patienten mit Diabetes mellitus auch regelmäßig aufgrund der Erkrankung erforderlich sein. Da diese Kosten in den bisherigen Beschlüssen des G-BA nicht berücksichtigt wurden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013b), werden diese hier auch nicht gesondert als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aufgeführt.

Insulintherapie

Mehrere unterschiedliche Therapieformen sind möglich und werden eingesetzt. Zum ersten, die sogenannte basal unterstützte orale Therapie, die aus der einmaligen Gabe eines langwirksamen Basalinsulins und eines OAD besteht. Weiterhin eine konventionelle Insulintherapie, bei der zwei Injektionen aus Mischinsulin erfolgen. Schließlich eine supplementäre Insulintherapie, bei der eine (dreimal tägliche) Gabe eines kurzwirksamen

Insulins zu den Mahlzeiten erfolgt. Bei allen Behandlungsregimen ist eine Kombination mit einem OAD zumindest theoretisch denkbar. Im Sinne einer konservativen Annahme und der häufigen medizinischen Praxis folgend, wird von einer einmal bis zweimal täglichen Gabe eines langwirksamen Basalinsulins zusätzlich zum OAD (Metformin) ausgegangen.

Die Applikation des Insulins erfolgt per Fertigspritze oder Insulin-Pen. Bereits 2009 wurde hierzu von der DDG festgestellt (Matthaei et al., 2009): „In der Regel erfolgt die Insulinapplikation heute mit Insulin-Pens.“ Für diese Anwendung sind Nadeln notwendig, die pro Injektion, d. h. ein- bis zweimal am Tag anfallen. Diese Anzahl der benötigten Einmalnadeln zur Applikation von Insulin entspricht dem Wert, den auch der G-BA in aktuellen Beschlüssen verwendet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015).

Blutzuckermessungen erfolgen bei der Insulintherapie in der Regel durch den Patienten selbst. Für die Kombination OAD+Insulin gilt (Matthaei et al., 2009): „Bei Patienten mit konventioneller Insulintherapie sind ein bis zwei Messungen pro Tag meist ausreichend – bei stabiler Stoffwechseleinstellung und konstanter Ernährung können auch deutlich weniger Messungen durchgeführt werden. Bei Kombinationstherapie mit einem Bedtime-Insulin und oralen Antidiabetika reicht meist eine Nüchternblutzuckerbestimmung zur weiteren Insulindosistrierung aus.“ In den Beschlüssen des G-BA werden in der Regel ein bis drei Blutzuckerteststreifen pro Tag angesetzt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015). Deshalb wurde in der Tabelle 3-7 diese Spanne verwendet.

Bei jeder Blutzuckermessung sind in der Regel auch sterile Einmallaanzetten notwendig. Benötigt wird pro Messung eine Lanzette. Daraus ergibt sich ein Bedarf von bis zu drei Lanzetten pro Tag.

Zusätzlich sind Kosten für Schulungen bei einer Therapie mit Insulin zu berücksichtigen. Dieses betragen mit gewissen regionalen Schwankungen um 25 € je Patient und Unterrichtseinheit, wobei von 4-5 Schulungseinheiten auszugehen ist (KV Nordrhein - nordrheinische Krankenkassen/-verbände, 2013). Hinzu kommen Sachkosten in der Größenordnung von 8-9 €. Damit ergeben sich rund 108 € bis 134 € pro Patient für die Schulungen zur Insulintherapie.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nadeln zur Applikation von Insulin	0,228 €
Blutzuckermessung: Teststreifen	0,24 €
Blutzuckermessung: Lanzetten	0,019 €
Patientenschulungen	ca. 25 € je Schulungstermin

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Gebrauchsinformationen der einzelnen OAD ergeben, aber bei Diabetes mellitus auch ohnehin erfolgen können, wie z. B. die Überwachung der Nierenfunktion und die regelmäßige Kontrolle von Leberfunktion und Blutbild, wurden in den bisherigen Beschlüssen des G-BA nicht berücksichtigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013b). Deshalb werden diese hier nicht aufgeführt.

Insulinbezogene Kosten

In Tabelle 3-8 sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und die damit verbundenen Kosten aufgeführt, die sich aus einer Insulintherapie ergeben. Auf der Basis der publizierten Literatur finden sich für Deutschland nur wenige, in peer-Review Journalen veröffentlichte Daten zu den Kosten der Insulinapplikation und den Kosten der notwendigen Kontrollen. In einer Publikation aus 2009 finden sich mit Kostenbasis 2008 (Bretzel et al., 2009):

- Einmalnadeln zur Insulinapplikation: 0,269 €/Nadel
- Blutzuckerteststreifen: 0,658 €/Teststreifen
- Lanzetten: 0,113 €/Lanzette

Da in einem Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Saxagliptin (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014) Kosten für die aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen explizit genannt werden, wurden in der Tabelle 3-8 die entsprechenden Werte herangezogen. Diese Kosten wurden in selber Höhe in einem Beschluss des G-BA vom Februar 2015 verwendet, wobei hier eine Nachrecherche in der Lauer-Taxe zum Stand 01.01.2015 erfolgte (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015). Gemäß den genannten Beschlüssen des G-BA belaufen sich die Kosten wie folgt:

- Einmalnadeln zur Insulinapplikation: 22,80 €/100 Nadeln, d. h. 0,228 €/Nadel
- Blutzuckerteststreifen: 12,00 €/50 Teststreifen, d. h. 0,24 €/Teststreifen

- Lanzetten: 3,80 €/200 Lanzetten, d. h. 0,019 €/Lanzette

Damit sind insbesondere bei den Lanzetten und den Blutzuckerteststreifen die vom G-BA in seinen Beschlüssen verwendeten Kosten deutlich niedriger als in der oben genannten Publikation (Bretzel et al., 2009).

Die zusätzlichen Kosten von 108 € bis 134 € pro Patient für Schulungen wurden weiter oben auf der Basis der bestehenden Verträge nach § 137f SGB V hergeleitet. Da die Schulungen sich nicht direkt aus der Fachinformation ableiten lassen und insbesondere die Anzahl schwer quantifizierbar ist, werden sie bei der Kalkulation der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Im Rahmen der Versorgung von Patienten mit Diabestes mellitus sind Schulungskosten für eine Insulintherapie jedoch ein wichtiger Gesichtspunkt.

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: 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	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Saxagliptin (als Add-on zu Insulin mit oder ohne Metformin)	gesamte Zielpopulation C	Nadeln/Zubehör zur Applikation des Insulins	83,22-166,44	
		Blutzuckermessung: Teststreifen	87,60-262,80	
		Blutzuckermessung: Lanzetten	6,94-20,80	
		gesamt (min.-max.):	177,76-450,04	122.240.752-312.161.695
Saxagliptin (als Add-on zu Insulin und Metformin)	Teilpopulation C1	Nadeln/Zubehör zur Applikation des Insulins	83,22-166,44	
		Blutzuckermessung: Teststreifen	87,60-262,80	
		Blutzuckermessung: Lanzetten	6,94-20,80	
		gesamt (min.-max.):	177,76-450,04	39.006.766-100.631.644
Vergleichstherapie: Insulin (mit oder ohne Metformin)	gesamte Zielpopulation C	Nadeln/Zubehör zur Applikation des Insulins	83,22-166,44	
		Blutzuckermessung: Teststreifen	87,60-262,80	
		Blutzuckermessung: Lanzetten	6,94-20,80	
		gesamt (min.-max.):	177,76-450,04	122.240.752-312.161.695
Vergleichstherapie: Insulin (mit Metformin)	Teilpopulation C1	Nadeln/Zubehör zur Applikation des Insulins	83,22-166,44	
		Blutzuckermessung: Teststreifen	87,60-262,80	
		Blutzuckermessung: Lanzetten	6,94-20,80	
		gesamt (min.-max.):	177,76-450,04	39.006.766-100.631.644

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3.2.4, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Saxagliptin (als Add-on zu Insulin mit oder ohne Metformin)	gesamte Zielpopulation C	1088,70-1864,14 unter Berücksichtigung des geringeren Insulinverbrauchs: 1066,36-1841,79	748.669.595-1.293.025.292 733.306.980-1.277.522.639
Saxagliptin (als Add-on zu Insulin und Metformin)	Teilpopulation C1	1147,14-1864,14 unter Berücksichtigung des geringeren Insulinverbrauchs: 1120,95-1837,95	251.722.666-416.832.889 245.975.663-410.976.648
Vergleichstherapie: Insulin (mit oder ohne Metformin)	gesamte Zielpopulation C	581,87-1357,31	400.136.289-941.472.293
Vergleichstherapie: Insulin (mit Metformin)	Teilpopulation C1	640,31-1357,31	140.506.425-303.502.660
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurden die in Tabelle 3-6 angegebenen Packungspreise verwendet und aus dem in Tabelle 3-5 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die jährlich benötigte Tablettenzahl entnommen. Daraus wurde berechnet, wie viele Packungen pro Patient und Jahr vom jeweiligen Arzneimittel benötigt werden. Diese Anzahl wurde wiederum mit dem Preis für eine Packung multipliziert. Exemplarisch für Saxagliptin:

Packungsgröße: 98 Tabletten

Kosten pro Packung (98 Tabletten): 136,08 €

Benötigte Tablettenzahl pro Patient und Jahr: 365 Tabletten

Benötigte Packungen (à 98 Tabletten) pro Jahr und Patient: 3,72

→ Medikamentenkosten für Saxagliptin betragen demnach 506,83 € pro Patient und Jahr

Die Jahrestherapiekosten der Therapie von **Saxagliptin in Kombination mit Insulin mit oder ohne Metformin** (gesamte Zielpopulation C) setzen sich zusammen aus Arzneimittelkosten für Saxagliptin (506,83 €), Metformin (0 bis 99,04 €) sowie Insulin (404,11 bis 808,23 €) und belaufen sich auf 910,94 bis 1.414,10 € pro Patient und Jahr. Dazu kommen Kosten für zusätzliche Leistungen von 177,76 bis 450,04 €. Bezogen auf eine Zielpopulation C von 687.673 bis 693.631 Patienten ergeben sich Jahrestherapiekosten zwischen 748.669.595 und 1.293.025.292 €.

Unter Berücksichtigung eines verminderten Insulinverbrauchs (siehe Abschnitt 3.3.2) ergeben sich aus den Arzneimittelkosten für Saxagliptin (506,83 €), Metformin (0 bis 99,04 €) sowie Insulin (381,77 bis 785,88 €) Jahrestherapiekosten in Höhe von 888,60 bis 1.391,75 € pro Patient und Jahr. Dazu kommen Kosten für zusätzliche Leistungen von 177,76 bis 450,04 €. Bezogen auf eine Zielpopulation C von 687.673 bis 693.631 Patienten ergeben sich Jahrestherapiekosten zwischen 733.306.980 und 1.277.522.639 €.

Die Jahrestherapiekosten der Therapie von **Saxagliptin in Kombination mit Insulin und Metformin** (Teilpopulation C1) setzen sich zusammen aus Arzneimittelkosten für Saxagliptin (506,83 €), sowie Metformin (58,44 bis 99,04 €) und Insulin (404,11 bis 808,23 €), und belaufen sich auf 969,38 bis 1414,10 € pro Patient und Jahr. Dazu kommen Kosten für zusätzliche Leistungen von 177,76 bis 450,04 €. Bezogen auf eine Teilpopulation C1 von 219.435 bis 223.606 Patienten ergeben sich Jahrestherapiekosten zwischen 251.722.666 und 416.832.889 €.

Unter Berücksichtigung eines verminderten Insulinverbrauchs (siehe Abschnitt 3.3.2) ergeben sich aus den Arzneimittelkosten für Saxagliptin (506,83 €), Metformin (58,44 bis 99,04 €) und Insulin (377,92 bis 782,04 €), Jahrestherapiekosten in Höhe von 943,19 bis 1.387,91 € pro Patient und Jahr. Dazu kommen Kosten für zusätzliche Leistungen von 177,76 bis 450,04 €. Bezogen auf eine Teilpopulation C1 von 219.435 bis 223.606 Patienten ergeben sich Jahrestherapiekosten zwischen 245.975.663 und 410.976.648 €.

Vergleichstherapien

Die Jahrestherapiekosten der Therapie von **Insulin mit oder ohne Metformin** (gesamte Zielpopulation C) setzen sich zusammen aus Arzneimittelkosten für Metformin (0 bis

99,04 €) sowie Insulin (404,11 bis 808,23 €) und belaufen sich auf 404,11 bis 907,27 € pro Patient und Jahr. Dazu kommen Kosten für zusätzliche Leistungen von 177,76 bis 450,04 €. Bezogen auf eine Zielpopulation C von 687.673 bis 693.631 Patienten ergeben sich Jahrestherapiekosten zwischen 400.136.289 und 941.472.293 €.

Die Jahrestherapiekosten der Therapie von **Insulin mit Metformin** (Teilpopulation C1) setzen sich zusammen aus Arzneimittelkosten für Metformin (58,44 bis 99,04 €) sowie Insulin (404,11 bis 808,23 €) und belaufen sich auf 462,55 bis 907,27 € pro Patient und Jahr. Dazu kommen Kosten für zusätzliche Leistungen von 177,76 bis 450,04 €. Bezogen auf eine Teilpopulation C1 von 219.435 bis 223.606 Patienten ergeben sich Jahrestherapiekosten zwischen 140.506.425 und 303.502.660 €.

Letztlich wird darauf hingewiesen, dass sowohl aus medizinisch-ethischer als auch aus Kostensicht dem „Gesamt-Management“ des Patienten und seiner individuellen Risikokonstellation eine große Bedeutung zukommt. Eine ausreichende Anzahl an therapeutischen Optionen, gerade auch mit verschiedenen Wirkmechanismen und Vorzügen, erscheint bedeutsam, um letztlich für den individuellen Patienten die richtige Therapie auswählen zu können. Die Wirkstoffklasse der DPP-4-Inhibitoren und spezifisch Saxagliptin kann einen wichtigen Beitrag hierzu liefern, zumal – wie weiter oben im Abschnitt 3.2.2 bereits erwähnt – neben dem blutzuckersenkenden Effekt eben auch Gewichtsneutralität besteht. Eine gute metabolische Gesamteinstellung kann für den Patienten belastende und für das Gesundheitssystem teure Begleit- und Folgeerkrankungen vermeiden.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Gemäß Fachinformation (AstraZeneca, 2015) ist für Saxagliptin zunächst das Alter (≥ 18 Jahre) zu berücksichtigen. Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, wurde diese Einschränkung bei der Darstellung der Zielpopulation anhand der Auswertung des Disease Analyzers (Meng und von Vultée, 2016) berücksichtigt, sodass in diesem Abschnitt auf die Versorgungsanteile fokussiert werden kann.

Einfluss von Steuerungsinstrumenten

Mögliche Steuerungswirkungen durch Therapiehinweise, Leitlinien etc. können die Versorgungsanteile deutlich beeinflussen, sind aber schwer in nachvollziehbarer Weise zu quantifizieren (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011). Die Summe dieser Effekte ist in den beobachteten Anteilen des Marktes implizit berücksichtigt. Allerdings stellen alle bisherigen Darstellungen zur Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation – insbesondere in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 – die Maximalanzahl dar, d. h. wenn der Versorgungsanteil bei 100% läge.

Spezifisch für die Diabetestherapie ist bedeutsam, dass hier einige sehr wohldefinierte, die Versorgungsanteile regulierende Instrumente wirken. Dies sind insbesondere die DMP und die Leitsubstanzquoten. So regeln die DMP, welche Medikamentenklassen vorrangig eingesetzt werden sollen, nämlich in der Monotherapie Glibenclamid (bei nicht übergewichtigen Patientinnen oder Patienten), Metformin (bei übergewichtigen Patientinnen oder Patienten) und Humaninsulin (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2009). Während dies nicht normativ die Medikamentenwahl beeinflusst, so beinhalten doch die Verträge zwischen Krankenkassen und Kassenärztlichen Vereinigungen in der Regel ein oder mehrere Arzneimittelklassen (z. B. Metformin-Anteil) als Qualitätsziel. Aufgrund der damit gekoppelten Vergütung besteht ein Anreiz für den behandelnden Arzt, diese Ziele auch umzusetzen (beispielhaft Vertrag in Nordrhein (KV Nordrhein - nordrheinische Krankenkassen/-verbände, 2013)). In der Wirkung bedeutet dies, dass der Versorgungsanteil der nicht im DMP enthaltenen Medikamente reduziert wird. Aufgrund der Komplexität und Vielzahl von Einflussfaktoren ist eine Quantifizierung für Saxagliptin in seiner Anwendung jedoch nicht verlässlich möglich.

Einfluss nationaler und regionaler Steuerungsinstrumente

Die in der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzte Medikation ist vielfältigen Regulierungsmechanismen unterworfen, welche sowohl auf nationaler wie auch regionaler Ebene im deutschen Gesundheitssystem implementiert sind. Die Effekte dieser Steuerungsinstrumente, wie z. B. DMP oder Arzneimittelvereinbarungen, beeinflussen die Versorgungsanteile der DPP-4-Inhibitoren. Die tatsächlichen Auswirkungen in der Behandlungsrealität sind aber nur schwer in nachvollziehbarer Weise zu quantifizieren (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011). Alle bisherigen Darstellungen zur Anzahl von GKV-Patienten in der Zielpopulation – insbesondere in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 – zeigen die potenzielle Maximalgröße der Patientenpopulation auf, d. h. wenn der Versorgungsanteil des zu bewertenden Arzneimittels bei 100% läge. Die Auswirkungen nationaler und regionaler Steuerungsinstrumente schlagen sich in den beobachteten Marktanteilen der DPP-4-Inhibitoren nieder.

Bundesweit regeln die DMP, welche Medikamentenklassen vorrangig eingesetzt werden sollen. Dies sind in der Monotherapie: Glibenclamid (bei nicht übergewichtigen Patientinnen oder Patienten), Metformin (bei übergewichtigen Patientinnen oder Patienten) und Humaninsulin. Bei der Verordnung anderer OAD, wie z. B. der Gliptine, ist der behandelnde

Arzt aufgefordert, seine Patienten explizit über die langfristige Sicherheit dieser Wirkstoffe aufzuklären. Dabei wird in der aktuellen Fassung der DMP-Richtlinien immer noch auf eine unzureichende Datenlage verwiesen, obwohl dies de facto nicht mehr den Tatsachen entspricht. Dennoch wirkt dieser Hinweis als potenzielle Hürde in der Verordnungspraxis (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2009), wenngleich sie die Medikamentenwahl nicht zwangsläufig beeinflusst. Zudem beinhalten die regionalen DMP-Versorgungsverträge zwischen Krankenkassen und Kassenärztlichen Vereinigungen Vorgaben für Verordnungsanteile von Medikamenten, die in der Regel den Verordnungsanteil einer oder mehrerer Arzneimittelklassen (z. B. Metformin-Anteil) als Qualitätsziel vorgeben. An dieses Qualitätsziel ist die Vergütung der Ärzte gekoppelt. Für den einzelnen Arzt besteht folglich ein systemseitig implementierter Anreiz, die festgelegten Vertragsziele zu erreichen (beispielhaft Vertrag in Nordrhein (KV Nordrhein - nordrheinische Krankenkassen/-verbände, 2013)). Aufgrund dieser Steuerungsinstrumente ist der Versorgungsanteil von Gliptinen begrenzt. Im Jahr 2014 waren fast 4 Millionen Patienten in DMP eingeschrieben, dies entspricht rund 70% der Gesamtpatientenpopulation mit Diabetes mellitus Typ 2 (KBV, 2014). Anhand des großen Anteils der eingeschriebenen Patienten ist folglich von einer versorgungsrelevanten Steuerungswirkung dieser Programme in nicht unerheblichem Ausmaß auszugehen.

Bis März 2016 bestanden Therapiehinweise des G-BA zu DPP-4-Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin), welche analog auf Saxagliptin Anwendung fanden. Die Aufhebung der Therapiehinweise spricht dafür, dass deren Vorgaben in der Verordnungspraxis bereits durch andere Steuerungsinstrumente effektiv erreicht werden und den Versorgungsanteil der DPP-4-Inhibitoren wirkungsvoll beschränken. Die Vorgaben betreffen zum einen den Aspekt, dass DPP-4-Präparate nur in denjenigen Fällen in der Therapie einzusetzen sind, in denen die verfügbaren kostengünstigeren Alternativen aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit nicht eingesetzt werden können oder keine adäquate Kontrolle des Blutzuckers erreicht werden kann. Zum anderen wurden Metformin und Sulfonylharnstoffe als Medikation der ersten Wahl zur Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 festgelegt.

Auf regionaler Ebene sind als zentrales Steuerungsinstrument die Verträge zwischen den regionalen Vertragspartnern in einem Gebiet der kassenärztlichen Vereinigungen (KV) im Rahmen der Arzneimittelvereinbarungen (AMV) zu nennen. Diese beinhalten Quoten und Leitsubstanzen zur Verordnung von Antidiabetika. Aufgrund der Vorgaben des GKV-Versorgungsstärkungsgesetzes ist die bundesweite Neugestaltung der Prüfvereinbarungen in allen KV-Gebieten zum 01.01.2017 angezeigt. Aus diesem Grund werden in einigen KV-Gebieten bereits neue regionale Steuerungsinstrumente entwickelt. Beispielsweise gilt in Bayern eine Wirkstoffvereinbarung, welche eine Generikaquote für OAD und weitere Verschreibungslimitationen für Originalpräparate beinhaltet. Laut dieser Vereinbarung sind Arzneimittel, die im Rahmen der frühen Nutzenbewertung evaluiert wurden, ausschließlich in denjenigen Indikationen einzusetzen, welchen vom G-BA ein Zusatznutzen attestiert wurde (§ 3 Abs. 2 AMV). Auch die bisher noch fakultative „Arzneimittelinitiative Sachsen-Thüringen“ (ARMIN) umfasst einen Medikationskatalog mit Einschränkungen der

Verordnung von DPP-4-Inhibitoren. In fast allen anderen Bundesländern sind vergleichbare regionale Steuerungsinstrumente implementiert.

Zum anderen sind außerhalb der Regelversorgung durch gesetzgeberisch initiierte Programme wie der Hausarztzentrierten Versorgung (HzV) regulierende Strukturen vorhanden. Die Ausgestaltung der HzV-Vertragsmodelle obliegt dabei maßgeblich den Krankenkassen. Die Verträge beinhalten Steuerungselemente bezüglich der Medikation. So sind z. B. im HzV-Modell der AOK Baden-Württemberg, welches mit einem Ampelsystem operiert, DPP-4-Inhibitoren mit „rot“ gekennzeichnet. Auch die Ausgestaltung des Vertragsmodells der AOK Bremen/Bremerhaven limitiert anhand eines Arzneimittelregisters den Anteil der DPP-4-Inhibitoren. Die Patientenpopulation, welche im Rahmen einer HzV tatsächlich mit DPP-4-Inhibitoren behandelt wird, ist deshalb deutlich kleiner als die potenziell behandelbare Population.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass sowohl auf nationaler wie auch auf regionaler Ebene zahlreiche Steuerungsinstrumente im deutschen Gesundheitswesen zum Einsatz kommen, welche auf die Limitation der Versorgungsanteile von DPP-4-Inhibitoren abzielen. Die Auswirkungen der diversen Regulierungsinstrumente auf die Versorgungsanteile von DPP-4-Inhibitoren sind kaum belastbar zu quantifizieren. Dennoch kann die Aussage getroffen werden, dass die vielfältigen Steuerungsinstrumente die maximale Patientenpopulation für Saxagliptin deutlich verkleinern.

Bisher beobachtete Entwicklung

Hinzu kommt, dass realistischerweise eher eine allmähliche anstatt einer sprunghaften Versorgungsdurchdringung durch eine Behandlung mit Saxagliptin zu erwarten ist. Da auch für diejenigen Patienten, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht geeignet ist, alternative orale Therapieoptionen existieren (z. B. andere Vertreter der DPP-4-Inhibitoren). Im Übrigen sind auch die Versorgungsanteile dieser alternativen Therapieoptionen nur allmählich über die Jahre angewachsen.

Im Jahr 2014 lag der Anteil der DPP-4-Inhibitoren insgesamt bei rund 296 Mio DDD (Freichel und Mengel, 2015). Davon entfielen rund 26,2 Mio DDD (8,9%) auf Saxagliptin (Monopräparat und Fixdosiskombination Saxagliptin+Metformin) (Freichel und Mengel, 2015). Somit ergibt sich derzeit für Saxagliptin ein deutlich geringerer Versorgungsanteil als die in Abschnitt 3.2.3 dargestellte, maximal denkbare Patientenpopulation.

Patientenzahl im Anwendungsgebiet

Die Zahlen des IMS[®] Disease Analyzer zeigen, dass die Kombinationstherapie von Saxagliptin mit Insulin (mit oder ohne Metformin) bei rund 691.000 Patienten eingesetzt werden (Meng und von Vultée, 2016). Bei rund 222.000 ist dabei Metformin teil des Therapieregimes (siehe Abschnitt 3.2.4).

Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen

In den durchgeführten klinischen randomisierten Studien (siehe Modul 4) sind für Saxagliptin keine von Placebo deutlich unterschiedlichen Abbruchquoten wegen unerwünschter

Ereignisse beobachtet worden. Aufgrund dieser Daten lässt sich in der statistischen Betrachtung keine wesentliche Verminderung der Versorgungsanteile wegen Therapieabbruchs erwarten.

Hinsichtlich der Patientenpräferenzen liegen Ergebnisse aus einer Präferenzstudie von Mühlbacher et al. vor (Mühlbacher et al., 2013). Die wichtigsten Präferenzparameter (Kriterien) einer Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus sind demnach (in absteigender Reihenfolge): der HbA1c-Wert, die Verzögerung der Insulintherapie, das Auftreten von Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen und gastrointestinale Probleme. Dieses Ranking ergab sich für die Präferenzmessung zwischen OAD-Patienten und Insulinpatienten und war unabhängig von der gewählten Analyseform (AHP oder BWS). Vor allem aber war der HbA1c-Wert in allen Gruppen für die Patienten am wichtigsten, egal ob er mit AHP oder BWS ermittelt worden war. Patienten, die mit OAD behandelt werden, platzierten Hypoglykämien auf Rang 3, Patienten, die mit Insulin behandelt werden, auf Rang 2 (AHP) bzw. Rang 3 (BWS).

Es ist hinlänglich bekannt, dass für die Lebensqualität des Patienten insbesondere die Hypoglykämien und der Gewichtseffekt eine wichtige Rolle spielen, wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt (Marrett et al., 2009). Aufgrund des therapeutischen Profils von Saxagliptin erscheint deshalb eine gewisse Patientenpräferenz innerhalb der OAD zugunsten von Präparaten mit geringem Hypoglykämierisiko und ohne Risiko der Gewichtszunahme wahrscheinlich. Eine verlässliche Quantifizierung dieser Effekte und damit eine Berechnung der Auswirkungen auf die Behandlungskosten ist jedoch nicht möglich.

Kontraindikationen

Die Fachinformation von Saxagliptin (AstraZeneca, 2015) beinhaltet insbesondere die Einschränkung auf erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre). Dies wurde bei der Ermittlung der Zielpopulation berücksichtigt. Darüber hinaus bestehen weitere Gegenanzeigen zur Gabe von Saxagliptin, siehe auch Abschnitt 3.4.1. Allerdings erscheint aufgrund dieser Kontraindikationen die Zielpopulation nicht nennenswert eingeschränkt. Zudem ist eine Quantifizierung kaum zuverlässig für Deutschland möglich.

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.

Gegenüber der maximalen Zielpopulation und den dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 werden deutlich geringere Gesamtkosten erwartet. Begründet ist dies durch den geringeren Versorgungsanteil von Saxagliptin, der derzeit nur einen Bruchteil der DPP-4-Inhibitoren beträgt.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Alle Angaben zum Behandlungsmodus für die einzelnen Arzneimittel und die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Einnahme dieser Medikamente wurden den jeweiligen gültigen Fachinformationen entnommen. Da es sich bei Typ-2-Diabetes mellitus um eine chronische Erkrankung handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe-Einträge (Stand Februar 2016), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der ab 2015 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformationen zu Saxagliptin sowie einer Recherche zu Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (<http://www.g-ba.de>), des Spitzenverbandes Bund (<http://www.gkv-spitzenverband.de>) und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (<http://www.kbv.de>). Eine Literatursuche (Handsuche) erfolgte zusätzlich in den entsprechenden Datenbanken (Medline, Embase).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

- [1] AstraZeneca. 2015. Fachinformation Onglyza, Stand 10/2015.
- [2] Bretzel, R. G., Dippel, F. W., Linn, T., et al. 2009. Comparison of treatment costs in inadequately controlled type 2 diabetes in Germany based on the APOLLO trial with insulin glargine. *J Med Econ*, 12, 87-97.
- [3] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 2016. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname. Stand: 01.02.2016. Verfügbar: <https://www.dimdi.de/static/de/amg/festbetrage-zuzahlung/festbetrage/index.htm> [Aufgerufen am 01.02.2016].
- [4] Freichel, M. & Mengel, K. 2015. Antidiabetika. In: SCHWABE U. & PFAFFRATH D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2015*. Springer.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2009. *Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV) - Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2* [Online]. Adresse: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/dmp/51/> [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [6] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V - Saxagliptin. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1825/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 01.12.2015].
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2013b. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 19.02.2015].
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin. 23. Januar 2014.* [Online]. Adresse: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1904/2014-01-23_AM-RL-XII_Saxagliptin_2013-04-01-D-050_TK_BAnz.pdf [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [9] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Canagliflozin/Metformin. 05.Februar.2015* [Online]. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2168/2015-02-05_AM-RL-XII_CanagliflozinMetformin_2014-08-15-D-124_BAnz.pdf [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [10] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011. *Linagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG Bericht A11-19 vom 28.12.2011* [Online]. Adresse: https://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [11] KV Nordrhein - nordrheinische Krankenkassen/-verbände. 2013. Vertrag über ein strukturiertes Behandlungsprogramm (DMP) nach § 137 f SGB V zur Verbesserung der Qualität der ambulanten Versorgung von Typ 2-Diabetikern. Verfügbar: https://www.kvno.de/downloads/vertraege/dmp_diab2_vertrag.pdf [Aufgerufen am 10.02.2015].

- [12] Marrett, E., Stargardt, T., Mavros, P., et al. 2009. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes, obesity & metabolism*, 11, 1138-44.
- [13] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie 2009*, 4, 32-64.
- [14] Meng, A. & von Vultée, C. 2016. IMS Disease Analyzer - Diabetes - Analysen im Rahmen des Value Dossiers Onglyza Therapieschemata und Patientencharakteristika Datenjahr 2014.
- [15] Merck 2015. Fachinformation Glucophage, Stand 02/2015.
- [16] Mühlbacher, A. C., Bethge, S., Kaczynski, A., et al. 2013. Patients Preferences Regarding the Treatment of Type II Diabetes Mellitus: Comparison of Best-Worst Scaling and Analytic Hierarchy Process.
- [17] Statistisches Bundesamt. 2016. *Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg) - Mikrozensus 2009* [Online]. [Aufgerufen am 02.06.2016].
- [18] WIdO. 2016. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. Verfügbar: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/> [Aufgerufen am 28.01.2016].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die Fachinformation von Saxagliptin (AstraZeneca, 2015a) legt fest:

„Onglyza[®] ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

Als Monotherapie

- bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

Als orale Zweifachtherapie in Kombination mit

- Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Sulfonylharnstoff bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine Sulfonylharnstoff-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als orale Dreifachtherapie in Kombination mit

- Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Als Kombinationstherapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.“

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Saxagliptin ist 5 mg einmal täglich. Wenn Saxagliptin in Kombination mit Insulin oder einem Sulfonylharnstoff angewendet wird, kann eine niedrigere Dosis des Insulins oder des Sulfonylharnstoffs erforderlich sein, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Saxagliptin in einer oralen Tripletherapie mit Metformin und einem Thiazolidindion ist nicht belegt.

Besondere Patientengruppen: Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) Eine Dosisanpassung, die sich allein auf das Alter bezieht, wird nicht empfohlen (siehe auch Abschnitte 5.1 und 5.2).

Niereninsuffizienz

Für Patienten mit leichter Niereninsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz sollte die Dosis auf 2,5 mg einmal täglich reduziert werden. Saxagliptin wird für hämodialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (end stage renal disease, ESRD) nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Da die Dosis, basierend auf der Nierenfunktion, auf 2,5 mg begrenzt werden sollte, wird eine Kontrolle der Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung empfohlen, und danach sollten im Rahmen von Routineuntersuchungen weitere Kontrollen der Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen stattfinden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberinsuffizienz

Für Patienten mit leichter oder mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Saxagliptin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz angewendet werden und wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Saxagliptin bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Tabletten können unabhängig von einer Mahlzeit zu jeder Tageszeit eingenommen werden. Die Tabletten dürfen nicht geteilt oder durchgeschnitten werden. Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Die Einnahme der doppelten Dosis an einem Tag sollte vermieden werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen irgendeinen DPP-4-Inhibitor, einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, eines anaphylaktischen Schocks und Angioödems (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Allgemein

Saxagliptin sollte nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Saxagliptin ist kein Ersatz für Insulin bei insulinpflichtigen Patienten.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren wurde mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden: persistierende, starke Abdominalschmerzen. Besteht Verdacht auf eine Pankreatitis, muss Saxagliptin abgesetzt werden. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit Saxagliptin nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten. Im Rahmen der Erfahrungen nach Markteinführung von Saxagliptin sind Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden.

Niereninsuffizienz

Eine Anpassung der Einzeldosis wird bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Saxagliptin wird für die Anwendung bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD nicht empfohlen. Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird vor Beginn der Behandlung mit Saxagliptin empfohlen, und danach sollten im Rahmen von Routineuntersuchungen weitere Kontrollen in regelmäßigen Abständen stattfinden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Leberinsuffizienz

Saxagliptin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz angewendet werden und wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hypoglykämien verursachen

Sulfonylharnstoffe und Insulin sind bekannt dafür, Hypoglykämien auszulösen. Um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, kann es erforderlich sein, die Sulfonylharnstoff- oder Insulindosis bei Kombination mit Saxagliptin zu reduzieren.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Saxagliptin darf nicht bei Patienten angewendet werden, die schon einmal eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen DPP-4-Inhibitor hatten (siehe Abschnitt 4.3). Im Rahmen der Erfahrungen seit Markteinführung, einschließlich Spontanberichten und klinischen Studien, wurden folgende Nebenwirkungen während der Anwendung von Saxagliptin gemeldet: schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödems. Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion gegen Saxagliptin vermutet wird, muss Saxagliptin abgesetzt werden. Andere potenzielle Ursachen für das Ereignis sind zu bewerten und eine alternative Diabetes-Behandlung ist einzuleiten (siehe Abschnitt 4.8).

Hauterkrankungen

In nicht-klinischen toxikologischen Studien wurden ulzerative und nekrotisierende Hautläsionen an Extremitäten von Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Studien wurde keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet. Nach Markteinführung wurde Hautausschlag in der DPP-4-Inhibitor-Klasse beschrieben. Hautausschlag ist zudem als Nebenwirkung von Saxagliptin bekannt (siehe Abschnitt 4.8). Daher wird eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung, Ulzera und Hautausschlag, wie es bei der Betreuung diabetischer Patienten Routine ist, empfohlen.

Herzinsuffizienz

Erfahrungen bei Patienten der NYHA-Klassen III–IV sind noch immer limitiert. In der SAVOR Studie wurde ein geringer Anstieg der Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz bei den mit Saxagliptin behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo beobachtet, obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht festgestellt werden konnte (siehe Abschnitt 5.1). Eine Zusatzanalyse wies nicht auf einen unterschiedlichen Effekt bezüglich der NYHA-Klassen hin. Vorsicht ist geboten, wenn Saxagliptin bei Patienten angewendet wird, die bekannte Risikofaktoren für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz haben, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz oder mäßige bis schwere Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer Herzinsuffizienz informiert und angehalten werden, derartige Symptome umgehend zu berichten.

Arthralgie

In Bezug auf DPP-4-Inhibitoren wurde nach Markteinführung über Gelenkschmerzen berichtet, die auch stark sein können (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten verspürten eine Linderung der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels und bei einigen Patienten traten die Symptome bei erneuter Einnahme desselben oder eines anderen DPP-4-Inhibitors wieder auf. Nach Beginn der Behandlung können die Symptome rasch oder erst nach einer längeren

Behandlungsdauer einsetzen. Sollte sich ein Patient mit starken Gelenkschmerzen vorstellen, sollte die Weiterführung der Behandlung individuell beurteilt werden.

Immunsupprimierte Patienten

Immunsupprimierte Patienten, z. B. Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, oder Patienten, bei denen das humane Immunschwächesyndrom diagnostiziert wurde, wurden im klinischen Programm von Saxagliptin nicht untersucht. Daher ist das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Saxagliptin bei diesen Patienten nicht bekannt.

Anwendung mit starken CYP3A4-Induktoren

Die Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Saxagliptin reduzieren (siehe Abschnitt 4.5).

Lactose

Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln gering ist.

Saxagliptin wird hauptsächlich über Cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) verstoffwechselt. Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und CYP3A4/5-Induktoren mit Ausnahme von Rifampicin (wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital und Phenytoin) wurde nicht untersucht und kann zu erniedrigten Plasmakonzentrationen von Saxagliptin und einer erhöhten Konzentration seines Hauptmetaboliten führen. Die Blutzuckerkontrolle sollte sorgfältig bewertet werden, wenn Saxagliptin gleichzeitig mit starken CYP3A4/5-Induktoren angewendet wird.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin mit dem mäßigen CYP3A4/5-Inhibitor Diltiazem erhöhte die C_{\max} (Maximalkonzentration) von Saxagliptin um 63% bzw. die AUC (Area under the curve) um das 2,1-Fache. Die entsprechenden Werte für den aktiven Metaboliten wurden dabei um 44% bzw. 34% gesenkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und dem starken CYP3A4/5-Inhibitor Ketoconazol erhöhte die C_{\max} von Saxagliptin um 62% bzw. die AUC um das 2,5-Fache. Die entsprechenden Werte für den aktiven Metaboliten wurden dabei um 95% bzw. 88% gesenkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin mit dem starken CYP3A4/5-Induktor Rifampicin reduzierte die C_{\max} von Saxagliptin um 53% und die AUC um 76%. Der Anteil des aktiven Metaboliten und die Hemmung der Plasma-DPP-4-Aktivität wurden innerhalb des Dosierungsintervalls durch Rifampicin nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

In In-vitro-Studien wirkten Saxagliptin und sein Hauptmetabolit weder als Inhibitor von CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 bzw. 3A4 noch als Induktor von CYP1A2, 2B6, 2C9 bzw. 3A4. In Studien mit gesunden Probanden wurde weder die Pharmakokinetik von Saxagliptin noch die seines Hauptmetaboliten durch Metformin, Glibenclamid, Pioglitazon, Digoxin, Simvastatin, Omeprazol, Antazida oder Famotidin signifikant verändert. Weiterhin wurde die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Pioglitazon, Digoxin, Simvastatin, den wirksamen Bestandteilen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (Ethinylestradiol und Norgestimat), Diltiazem bzw. Ketoconazol durch Saxagliptin nicht signifikant verändert.

Die Auswirkungen von Rauchen, Diäten, pflanzlichen Mitteln und Alkoholgenuss auf die Pharmakokinetik von Saxagliptin wurden nicht explizit untersucht.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Saxagliptin wurde bei Schwangeren nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Saxagliptin sollte während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Ob Saxagliptin beim Menschen in die Muttermilch übertritt, ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Saxagliptin und/oder Metabolit in die Milch gezeigt. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob mit dem Stillen aufgehört oder die Behandlung abgesetzt wird. Bei der Entscheidung müssen der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Die Wirkung von Saxagliptin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Wirkungen auf die Fertilität wurden bei hohen Dosen, die zu offensichtlichen Anzeichen von Toxizität führten (siehe Abschnitt 5.3), an männlichen und weiblichen Ratten beobachtet.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Saxagliptin hat möglicherweise einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen sollte beachtet werden, dass in Zusammenhang mit Saxagliptin in Studien über Schwindel berichtet wurde. Des Weiteren sollten Patienten auf das Risiko einer Hypoglykämie aufmerksam gemacht werden, wenn Saxagliptin in Kombination mit anderen Antidiabetika angewendet wird, die bekanntermaßen eine Hypoglykämie verursachen können (z. B. Insulin, Sulfonylharnstoffe).

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In placebokontrollierten Studien sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die bei $\geq 5\%$ der mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten und häufiger als bei mit Placebo behandelten Patienten berichtet wurden, Infektionen der oberen Atemwege (7,7%), Harnwegsinfektionen (6,8%) und Kopfschmerzen (6,5%).

4148 Patienten mit Typ-2-Diabetes, darunter 3021 mit Saxagliptin behandelte Patienten, wurden zur Untersuchung der Wirkungen von Saxagliptin auf die Blutzuckerkontrolle in sechs doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit randomisiert. In randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien (einschließlich Erfahrungen im Rahmen der Entwicklung und nach Markteinführung) wurden über 17.000 Typ-2-Diabetes-Patienten mit Saxagliptin behandelt.

In einer gepoolten Analyse von 1681 Patienten mit Typ-2-Diabetes, darunter 882 mit Saxagliptin 5 mg behandelte Patienten, die in fünf doppelblinde, placebokontrollierte klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien zur Untersuchung der Wirkungen von Saxagliptin auf die Blutzuckerkontrolle randomisiert wurden, wurde eine vergleichbare Gesamthäufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten, die mit Saxagliptin 5 mg behandelt wurden, und bei Patienten, die Placebo erhielten, festgestellt. Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen war bei Patienten, die mit Saxagliptin 5 mg behandelt wurden, höher als bei jenen, die Placebo erhielten (3,3% im Vergleich zu 1,8%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei $\geq 5\%$ der mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten und häufiger als bei mit Placebo behandelten Patienten berichtet wurden, oder die, die bei $\geq 2\%$ der mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten und die $\geq 1\%$ häufiger als bei mit Placebo behandelten Patienten im Rahmen einer gepoolten Analyse von fünf Studien zur Blutzuckerkontrolle plus einer weiteren aktivkontrollierten Studie zur initialen Kombination mit Metformin berichtet wurden, sind in Tabelle 1 auf Seite 4 der Fachinformation aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Bei der Bewertung wurden folgende Häufigkeitsklassen zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), sehr

selten (<1/10.000) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Ergebnisse der SAVOR Studie

Die SAVOR Studie schloss 8240 Patienten ein, die mit Saxagliptin 5 mg oder 2,5 mg einmal täglich behandelt wurden, sowie 8173 Patienten, die Placebo erhielten. In dieser Studie war die Gesamthäufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten, die mit Saxagliptin behandelt wurden, ähnlich der von Placebo (72,5% bzw. 72,2%).

Die Häufigkeit von gesicherten Pankreatitis-Ereignissen betrug in der Intent-to-Treat-Population sowohl bei den Patienten, die mit Saxagliptin behandelt wurden, als auch bei den mit Placebo behandelten Patienten 0,3%.

Die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen betrug sowohl bei den mit Saxagliptin als auch bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,1%.

Die Gesamthäufigkeit der berichteten Hypoglykämiefälle (aufgezeichnet in Patiententagebüchern) betrug 17,1% bei den mit Saxagliptin behandelten Patienten und 14,8% bei den mit Placebo behandelten Patienten. Während der Behandlung war der Prozentsatz an Patienten mit berichteten schweren Hypoglykämie-Ereignissen (definiert als Ereignis, bei dem Hilfe von einer anderen Person erforderlich war) in der Saxagliptin-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe (2,1% bzw. 1,6%). Das erhöhte Risiko der gesamten Hypoglykämiefälle sowie der schweren Hypoglykämiefälle, das in der mit Saxagliptin behandelten Gruppe beobachtet wurde, trat hauptsächlich bei Personen auf, die zu Studienbeginn mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden. Es trat nicht bei Personen auf, die zu Studienbeginn mit einer Insulin- oder Metformin- Monotherapie behandelt wurden. Das erhöhte Risiko der gesamten und der schweren Hypoglykämiefälle wurde hauptsächlich bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert <7% beobachtet.

Über eine erniedrigte Lymphozytenanzahl wurde bei 0,5% der mit Saxagliptin behandelten Patienten und bei 0,4% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Eine Komponente des sekundären kombinierten Endpunkts, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, trat häufiger in der Saxagliptin-Gruppe (3,5 %) als in der Placebo-Gruppe (2,8 %) auf, mit einer nominal statistischen Signifikanz zugunsten von Placebo [HR=1,27; (95 % CI 1,07; 1,51); p = 0,007]. Klinisch relevante Faktoren zur Vorhersage eines erhöhten, relativen Risikos bei einer Saxagliptin-Behandlung konnten nicht endgültig identifiziert werden. Personen mit einem höheren Risiko für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz konnten, ungeachtet der 16 zugeordneten Behandlung, durch bekannte Risikofaktoren für Herzinsuffizienz, wie z. B. Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte zu Studienbeginn oder eingeschränkte Nierenfunktion, identifiziert werden. Allerdings war das Risiko hinsichtlich der primären oder sekundären, kombinierten Endpunkte oder der Gesamtmortalität bei Saxagliptin-Patienten, die zu Studienbeginn eine Herzinsuffizienz oder

eine eingeschränkte Nierenfunktion in der Vorgeschichte hatten, im Vergleich zu Placebo nicht erhöht.

Ein weiterer sekundärer Endpunkt, Gesamtmortalität, trat mit einer Häufigkeit von 5,1 % in der Saxagliptin-Gruppe und mit 4,6 % in der Placebo-Gruppe auf (siehe Tabelle 3). Kardiovaskuläre Todesfälle waren über die Behandlungsgruppen hinweg ausgewogen. In Bezug auf nicht-kardiovaskuläre Todesfälle gab es ein numerisches Ungleichgewicht mit mehr Ereignissen unter Saxagliptin (1,8 %) als unter Placebo (1,4 %) [HR = 1,27; (95 % CI 1,00; 1,62; P = 0,051)].

In einer explorativen Analyse war der HbA1C-Wert bei Saxagliptin niedriger im Vergleich zu Placebo.“

„Der primäre Sicherheitsendpunkt (Nichtunterlegenheit) und Wirksamkeitsendpunkt (Überlegenheit) war ein kombinierter Endpunkt aus der Zeit bis zum ersten Auftreten eines der folgenden schweren, unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse (MACE): kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von bis zu 2 Jahren erreichte die Studie ihren primären Sicherheitsendpunkt und zeigte, dass Saxagliptin das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu Placebo nicht erhöht, wenn es zu einer etablierten Basistherapie ergänzt wird.

In Bezug auf MACE oder Gesamtmortalität wurde kein Vorteil beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

Als Hypoglykämie-Ereignisse wurden alle Berichte über eine Hypoglykämie gewertet; eine gleichzeitige Glukosemessung war nicht erforderlich.

Im Rahmen der Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff betrug die Gesamthäufigkeit berichteter Hypoglykämien 10,1% für Saxagliptin 5 mg und 6,3% für Placebo.

Im Rahmen der Add-on-Therapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin) betrug die Gesamthäufigkeit berichteter Hypoglykämien 18,4% für Saxagliptin 5 mg und 19,9% für Placebo.

Untersuchungen

In allen klinischen Studien war die Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen in Bezug auf Laborparameter bei Patienten, die Saxagliptin 5 mg bzw. Placebo erhielten, ähnlich. Es wurde eine leichte Abnahme der absoluten Anzahl an Lymphozyten beobachtet. In der placebokontrollierten gepoolten Analyse wurde, ausgehend von einer mittleren absoluten Lymphozytenzahl von etwa 2200 Zellen/ μ L, eine mittlere Abnahme von etwa

100 Zellen/ μ L in Relation zu Placebo beobachtet. Die mittlere absolute Anzahl an Lymphozyten blieb stabil bei einer täglichen Anwendung über eine Behandlungsdauer bis zu 102 Wochen. Die Abnahme der Lymphozytenzahl war nicht mit klinisch relevanten Nebenwirkungen verbunden. Die klinische Signifikanz dieser Abnahme der Lymphozytenzahl im Verhältnis zu Placebo ist nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn Website: <http://www.bfarm.de>

Überdosierung

Bei einer täglichen oralen Dosis bis zu 400 mg über zwei Wochen (entspricht dem 80-Fachen der empfohlenen Dosis) wurde für Saxagliptin kein klinisch bedeutsamer Effekt auf das QTc-Intervall oder auf die Herzfrequenz festgestellt. Falls eine Überdosierung erfolgt, sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlungsmaßnahme erfolgen. Saxagliptin und sein Hauptmetabolit können mittels Hämodialyse eliminiert werden (23% der Dosis über vier Stunden).

Tabelle 3-F: Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklasse aus klinischen Studien und nach Markteinführung (nach Fachinformation (AstraZeneca, 2015a))

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Behandlungsregime				
	Saxagliptin Monotherapie	Saxagliptin mit Metformin ¹	Saxagliptin mit einem Sulfonyl- harnstoff (Glibenclamid)	Saxagliptin mit einem Thiazolidindion	Saxagliptin als Add- on mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Infektion der oberen Atemwege	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Harnwegsinfektion	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Gastroenteritis	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Sinusitis	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Nasopharyngitis		Häufig ²			
Erkrankungen des Immunsystems					
Überempfindlichkeits- reaktionen ^{†‡}	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock ^{†‡}	Selten	Selten	Selten	Selten	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Hypoglykämie			Sehr häufig ³		
Dyslipidämie			Gelegentlich		
Hypertriglyceridämie			Gelegentlich		
Erkrankungen des Nervensystems					
Schwindel	Häufig				Häufig
Kopfschmerz	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Bauchschmerzen [†]	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Durchfall ⁴	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Dyspepsie		Häufig			
Flatulenz					Häufig
Gastritis		Häufig			
Übelkeit [†]	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Erbrechen	Häufig	Häufig	Häufig	Häufig	
Pankreatitis [†]	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Obstipation [†]	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
Hautausschlag [†]	Häufig	Häufig	Häufig		
Dermatitis [†]	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Pruritus [†]	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Behandlungsregime				
	Saxagliptin Monotherapie	Saxagliptin mit Metformin ¹	Saxagliptin mit einem Sulfonyl- harnstoff (Glibenclamid)	Saxagliptin mit einem Thiazolidindion	Saxagliptin als Add- on mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff
Urtikaria [†]	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich	
Angioödem ^{†‡}	Selten	Selten	Selten	Selten	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Arthralgie*		Gelegentlich			
Myalgie ⁵		Häufig			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					
Erektile Dysfunktion		Gelegentlich			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Erschöpfung	Häufig		Gelegentlich		Häufig
Periphere Ödeme				Häufig	
<p>1 Schließt Saxagliptin sowohl in der Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin als auch in der initialen Kombination mit Metformin ein</p> <p>2 Nur in der initialen Kombinationstherapie</p> <p>3 Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo. Die Häufigkeit nachgewiesener Hypoglykämien mit Saxagliptin 5 mg (0,8%) und Placebo (0,7%) wurde als „gelegentlich“ angegeben</p> <p>4 Die Häufigkeit von Durchfällen betrug 4,1% (36/882) in der Saxagliptin-5-mg-Gruppe und 6,1% (49/799) in der Placebo-Gruppe</p> <p>5 In der initialen Kombination mit Metformin wurde Myalgie gelegentlich berichtet</p> <p>† Nebenwirkungen wurden durch Überwachung nach Markteinführung identifiziert</p> <p>‡ Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4</p> <p>* Auch im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4)</p>					

Pharmakokinetische Eigenschaften

Wechselwirkung mit Nahrung

Bei gesunden Probanden hatte eine Nahrungsaufnahme nur einen relativ geringen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Saxagliptin. Die Einnahme zusammen mit Nahrung (einer sehr fettreichen Mahlzeit) führte zu keiner Veränderung der C_{max} und zu einer Erhöhung der AUC von Saxagliptin um 27% im Vergleich zu einer Einnahme im nüchternen Zustand. Die Zeit, die Saxagliptin benötigt, um C_{max} zu erreichen (t_{max}), war mit Nahrungsaufnahme um ungefähr 0,5 Stunden im Vergleich zu einer Einnahme im nüchternen Zustand verlängert. Diese Veränderungen wurden als nicht klinisch relevant erachtet.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

In einer offenen Studie wurde die Pharmakokinetik einer oralen 10 mg-Saxagliptin-Einzeldosis von Probanden, die an chronischer Niereninsuffizienz in verschiedenen Stadien leiden, mit Probanden mit normaler Nierenfunktion verglichen. In die Studie waren Patienten mit Niereninsuffizienz, die auf Basis der Kreatinin-Clearance (gemäß der Cockcroft-Gault-Formel) als leicht (>50 bis ≤ 80 mL/min), mäßig (≥ 30 bis ≤ 50 mL/min) oder schwer (<30 mL/min) eingestuft wurde, sowie Hämodialysepatienten mit ESRD eingeschlossen.

Der Grad der Niereninsuffizienz beeinflusste den C_{\max} -Wert von Saxagliptin oder seines Hauptmetaboliten nicht. Bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz waren die mittleren AUC-Werte von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten 1,2- bzw. 1,7-fach höher als die mittleren AUC-Werte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Da Erhöhungen dieser Größenordnung klinisch nicht relevant sind, wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Niereninsuffizienz nicht empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz oder bei Hämodialysepatienten mit ESRD waren die AUC-Werte von Saxagliptin und seines Hauptmetaboliten bis zu 2,1-fach bzw. 4,5-fach höher als die AUC-Werte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz sollte die Saxagliptin-Dosis auf 2,5 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Leberinsuffizienz

Bei Probanden mit leichter (Child-Pugh Klasse A), mäßiger (Child-Pugh Klasse B) oder schwerer (Child-Pugh Klasse C) Leberinsuffizienz war die Saxagliptin-Exposition um das 1,1-, 1,4- bzw. 1,8-Fache erhöht, und die BMS-510849-Exposition war um 22%, 7% bzw. 33% niedriger als die entsprechenden Expositionen bei gesunden Probanden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Ältere Patienten (65–80 Jahre) hatten um etwa 60% höhere Saxagliptin-AUC-Werte als junge Patienten (18–40 Jahre). Dies wird als klinisch nicht bedeutsam erachtet, deshalb wird keine nur auf dem Alter basierende Dosisanpassung von Saxagliptin empfohlen.

Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Cynomolgus-Affen verursachte Saxagliptin reversible Hautläsionen (Schorf, Geschwürbildung sowie Nekrosen) an den Extremitäten (Schwanz, Fingern, Skrotum und/oder Nase) bei Dosen ≥ 3 mg/kg/Tag. Der *no effect level* (NOEL) für Läsionen beträgt das 1-fache der empfohlenen Dosis von 5 mg/Tag (recommended human dose, RHD) für Saxagliptin bzw. das 2-Fache der RHD von 5 mg/Tag für den Hauptmetaboliten.

Die klinische Bedeutung der Hautveränderungen ist nicht bekannt, jedoch wurden keine klinisch vergleichbaren Hautläsionen in klinischen Studien mit Saxagliptin am Menschen beobachtet.

Von auf das Immunsystem bezogenen Befunden von minimalen, nicht-progressiven lymphoiden Hyperplasien in Milz, Lymphknoten und Knochenmark, ohne

Spätkomplikationen, wurde bei allen Species berichtet, die, beginnend mit dem 7-Fachen der RHD, getestet wurden.

Saxagliptin führte zu gastrointestinaler Toxizität bei Hunden, einschließlich blutiger/schleimiger Fäzes und Enteropathie bei höheren Dosen mit einem NOEL, der für Saxagliptin und seinen Hauptmetaboliten dem 4- bzw. 2-Fachen der menschlichen Exposition bei RHD entsprach.

In vivo und in vitro zeigte Saxagliptin in einer konventionellen Reihe von genotoxischen Studien keine genotoxischen Effekte. In einer Karzinogenitätsuntersuchung über zwei Jahre wurde bei Mäusen und Ratten kein kanzerogenes Potenzial festgestellt.

Auswirkungen auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten wurden bei hohen Dosen, die offenkundige Anzeichen von Toxizität hervorriefen, beobachtet. Saxagliptin zeigte bei Untersuchungen an Ratten und Kaninchen bei keiner Dosierung teratogene Effekte. Hohe Saxagliptin-Dosen führten bei Ratten zu einer Reduktion der Ossifikation (Entwicklungsverzögerung) des fetalen Beckens und einer Abnahme des fetalen Körpergewichts (bei maternaler Toxizität) bei einem NOEL, der für Saxagliptin dem 303-Fachen bzw. für den Hauptmetaboliten dem 30-Fachen der menschlichen Exposition bei RHD entsprach. Bei Kaninchen beschränkten sich die Wirkungen von Saxagliptin auf geringfügige Veränderungen des Skelettes, die nur bei maternal toxischen Dosen beobachtet wurden (NOEL: 158-fach bzw. 224-fach erhöht gegenüber der menschlichen Exposition von Saxagliptin bzw. seines Hauptmetaboliten bei RHD). In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten führte Saxagliptin bei Rattenwelpen zu einer Gewichtsabnahme bei maternal toxischen Dosen, mit einem NOEL, der für Saxagliptin 488-fach bzw. für den Hauptmetaboliten 45-fach gegenüber der menschlichen Exposition bei RHD lag. Die Auswirkungen auf das Körpergewicht wurden bei weiblichen Nachkommen bis zum 92. Tag nach der Geburt und bei männlichen Nachkommen bis zum 120. Tag nach der Geburt beobachtet

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel- oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

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 einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Im European Public Assessment Report für Saxagliptin ist kein Anhang I Ib (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) enthalten. Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wird auf den folgenden Abschnitt 3.4.3 verwiesen.

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 einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

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

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

Im European Public Assessment Report für Saxagliptin ist kein Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) enthalten. Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wird auf den folgenden Abschnitt 3.4.4 verwiesen.

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 einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der Risk-Management-Plan (RMP), der Bestandteil der Zulassung ist, beschreibt die Aktivitäten des pharmazeutischen Unternehmers, um die Risiken bei der Anwendung von Saxagliptin zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern. Bei seiner Bewertung kam der Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zu dem Schluss, dass keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Produktinformation hinausgehen. Zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) sind in der Zusammenfassung des EU-RMP folgende Risiken beschrieben und im EPAR aufgelistet (European Medicines Agency (EMA), 2009); siehe auch Modul 5. Als Risiken werden aufgeführt: Laktatazidose, Hypersensitivitätsreaktionen, Pankreatitis, Hepatitis, Infektionen, Gastrointestinale Nebenwirkungen, Vitamin B12-Mangel, Hautläsionen (Geschwür, Erosio, Nekrose), Lymphopenie, Thrombozytopenie, Hypoglykämie, Knochenfrakturen, Schwere Haut-Reaktionen sowie Opportunistische Infektionen. Bei allen aufgeführten Risiken wird primär auf die Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten verwiesen (European Medicines Agency (EMA), 2009). Um den Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall) zu untersuchen, wurden entsprechende Outcomes-Studien umgesetzt (insbesondere NCT01107886 bzw. D1680C00003 (SAVOR), siehe Modul 4). Die Inzidenzen von Pankreatitiden, Malignomen, Überempfindlichkeitsreaktionen und anderen wichtigen potenziellen unerwünschten Ereignissen werden auch in den kardiovaskulären Outcome-Studien als Sicherheitsparameter erfasst.

Die Einschätzung der Risiken durch die EMA hat sich im Rahmen der zwischenzeitlich über längere Zeiträume verfügbaren Studiendaten und der neuen Studiendaten nicht geändert. Die Routine-Pharmakovigilanz-Überwachung wird auch weiterhin als ausreichend eingeschätzt. In der Zusammenfassung der EMA zu Änderungen nach Zulassung (European Medicines Agency (EMA), 2015) wurden 2014 die Ergebnisse der SAVOR und GENERATION Studie mit älteren Patienten berücksichtigt. Die Dosisbeschränkungen nach Alter und bei milder Einschränkung der Nierenfunktion wurden aufgehoben. Weiterhin wurde die Fachinformation hinsichtlich GLP-1 und pankreatische Sicherheit aktualisiert (European Medicines Agency (EMA), 2015):

Im März 2012 war ein Rote-Hand-Brief zu Saxagliptin erfolgt, um zum Risiko schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen und akuter Pankreatitis zu informieren (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012). Die Ergebnisse der SAVOR Studie

hinsichtlich dieser Fragestellung zeigten für gesicherte Pankreatitis-Ereignisse in der Intent-to-Treat-Population sowohl bei den Patienten, die mit Saxagliptin behandelt wurden, als auch bei den mit Placebo behandelten Patienten 0,3% (AstraZeneca, 2015b). Die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen betrug sowohl bei den mit Saxagliptin als auch bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,1% (AstraZeneca, 2015b).

Der RMP zu Onglyza (AstraZeneca, 2015c) fasst die Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch wie folgt zusammen:

Tabelle 3-G Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung RMP Tabelle V-17 (AstraZeneca, 2015c)

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
wichtige bekannte Risiken		
Überempfindlichkeitsreaktionen	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
Pakreatitis	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
Infektionen	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
Gastrointestinale Nebenwirkungen	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
wichtige potentielle Risiken		
Lymphopenie	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
Hypoglykämie	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
Schwere Hautreaktionen	keine Maßnahmen	nicht zutreffend
Hautläsionen (Ulcer, Erosionen, Nekrosen)	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
Opportunistische Infektionen	keine Maßnahmen	nicht zutreffend
Bauchspeicheldrüsenkarzinom	keine Maßnahmen	nicht zutreffend
Herzversagen	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
Risiken mit begrenzter oder fehlender Information		
Kinder und Jugendliche	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen

Anwendung während der Schwangerschaft/Stillzeit	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
Patienten mit schwerer Störung der Leberfunktion	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
Immunsupprimierte Patienten	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
maligne Erkrankungen/Neoplasmen	keine Maßnahmen	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 einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem RMP abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

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 einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA auf den Informationen aus der Saxagliptin

Fachinformation, dem EPAR sowie den darin enthaltenen Informationen zum RMP, der für die Überwachung der Behandlung mit Saxagliptin implementiert ist.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

- [1] AstraZeneca. 2015a. Fachinformation Onglyza, Stand 10/2015.
- [2] AstraZeneca. 2015b. Fachinformation Komboglyze, Stand 10/2015.
- [3] AstraZeneca 2015c. European Union Risk Management Plan (EU RMP) for Saxagliptin (Onglyza) Version 10.
- [4] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2012. *Wichtige Informationen über das Auftreten schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen und akuter Pankreatitis in Zusammenhang mit der Anwendung von Saxagliptin (Onglyza®)* [Online]. <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2012/info-onglyza.html>. [Aufgerufen am 05.03.2015].
- [5] European Medicines Agency (EMA). 2009. *European Public Assessment Report (EPAR) for Onglyza* [Online]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001039/WC500044319.pdf. [Aufgerufen am 02.06.2016].
- [6] European Medicines Agency (EMA). 2015. *Onglyza Procedural steps taken and scientific information after the authorisation* [Online]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/001039/WC500096019.pdf. [Aufgerufen am 02.06.2016].