

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Metforminhydrochlorid+Saxagliptin
(Komboglyze[®] 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)
(Komboglyze[®] 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

AstraZeneca GmbH

Modul 3 B

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei
erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als
Ergänzung zu Diät und Bewegung in Kombination mit
Insulin, wenn Insulin und Metformin allein den
Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren*

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.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	14
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	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	36
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	44
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	56
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	56
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	58
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	65
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	65
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	68
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	79
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	82
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	86
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	87
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	90
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	90
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	107
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	107
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	108
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	110
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	111
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	111

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	45
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	56
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	67
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
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).....	78
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	80

Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus	38
Tabelle 3-B: Lebenszeitprävalenz (Prozent, 95%-Konfidenzintervall) des bekannten Diabetes nach Altersgruppen und Geschlecht*	42
Tabelle 3-C: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 2011 bis 2019	44
Tabelle 3-D: Prävalenz Typ-2-Diabetes (IMS: 18-74-Jährige; Hoffman F. et al.: 18-79-Jährige, Thefeld/Heidemann: Gesamtpopulation).....	46
Tabelle 3-E: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten nach Therapie (Jahr 2014)	50
Tabelle 3-F: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten unter Kombinationstherapie mit Insulin (Jahr 2014)	51
Tabelle 3-G: Anzahl der Typ-2-Diabetes mellitus Patienten unter Kombinationstherapie mit Insulin und Zielpopulation (Jahr 2014).....	54

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	29
Abbildung 3: Effekte von GLP-1, dessen Abbau durch DPP-4-Inhibitoren gehemmt wird...	34
Abbildung 4: Entwicklung des Insulinverbrauchs in Deutschland	48
Abbildung 5: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes	53

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
aEMR	Anonymized Electronic Medical Records
AHP	Analytic Hierarchy Process
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AMS	Advanced Medical Services GmbH
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse(n)
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
AUC	Area under the curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BGS	Bundes- und Gesundheitssurvey
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
BQS	Institut für Qualität & Patientensicherheit
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
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 polypeptide
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
IDF	International Diabetes Federation
IMS	Intercontinental Marketing Services
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
I.U. / I.E.	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
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
OAD	Orales Antidiabetikum
oGTT	Oraler Glukose-Toleranztest
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Odds Ratio
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomized controlled trial
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RSA	Risikostrukturausgleich
SAVOR	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitis
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium Glucose Co-Transporter 2
SOC	Standard of Care
SU	Sulfonylharnstoff
TK	Techniker Krankenkasse
UE	Unerwünschtes Ereignis
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
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.

Komboglyze[®] ist eine Fixkombination aus den Wirkstoffen Saxagliptin (Dipeptidyl-Peptidase-4 [DPP-4]-Inhibitor, Handelsname des Monopräparats Onglyza[®]) und Metformin (Biguanid). Die Fachinformation von Komboglyze[®] (AstraZeneca, 2015) legt fest:

„Komboglyze[®] ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Komboglyze[®] ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Komboglyze[®] ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.“

Aufgrund der in Deutschland und international angewandten medizinischen Therapiekaskade (siehe Abschnitt 3.2.1) sowie der Empfehlungen des G-BA in den Beratungsgesprächen und bisheriger Beschlüssen wird im Dossier zur Nutzenbewertung die Evidenz zu Komboglyze[®] in folgenden Kodierungen dargestellt:

A Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus– ***Kombinationstherapie Metformin + Saxagliptin (Komboglyze[®]) bzw. anstelle der freien Kombination aus Metformin und Saxagliptin***

B Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus– ***Kombinationstherapie Metformin + Saxagliptin (Komboglyze[®]) mit Insulin***

Dieser Dossier-Einreichung liegt ein befristeter Beschluss des G-BA für Komboglyze[®] vom 02.05.2013 für die beiden ersten Anwendungsgebiete zugrunde (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013a). Für das dritte Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation von Komboglyze[®], der Dreifach-Kombination aus Metformin und Saxagliptin mit einem Sulfonylharnstoff, wurde vom G-BA ein unbefristeter Beschluss gefasst, was auch in einem

Beratungsgespräch 2014 bestätigt wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014a). Deshalb wird zu diesem Anwendungsgebiet kein neues Dossier eingereicht.

In Kodierung B (**Kombinationstherapie Metformin + Saxagliptin** bzw. anstelle der freien Kombination aus Metformin + Saxagliptin) mit Insulin (Add-on zu Insulin), ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Komboglyze[®] (Metformin + Saxagliptin):

Metformin + Humaninsulin.

Hinweis: Die bei Nicht-Fixdosiskombinationen bestehende Möglichkeit für die zweckmäßige Vergleichstherapie „ggf. Therapie nur mit Humaninsulin wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013a) ist für Komboglyze[®] nicht zutreffend. Komboglyze[®] als Fixdosiskombination von Metformin und Saxagliptin enthält selbst mindestens 1.700 mg Tagesdosierung Metformin (AstraZeneca, 2015). Im Falle einer Unverträglichkeit von Metformin ist entsprechend Komboglyze[®] nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation (AstraZeneca, 2015)). Auch für den Fall, dass Metformin in Kombination mit Insulin nicht ausreichend wirksam ist und deswegen nur Humaninsulin gegeben werden soll, ist Komboglyze nicht indiziert

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein erstes Beratungsgespräch zu Komboglyze[®] erfolgte mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 11.08.2011 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2011).

Vorgangsnummer: 2011-B-020

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

Vorgangsnummer: 2012-B-027

Für beide Anwendungsgebiete liegt ein rechtskräftiger Beschluss des G-BA vor (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013a). Demnach ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in Anwendungsgebiet B für Saxagliptin als Add-on zu Metformin und Insulin:

Humaninsulin plus Metformin

Ein weiteres Beratungsgespräch zu Komboglyze[®] hat am 20.10.2014 stattgefunden.

Vorgangsnummer: 2014-B-081

In diesem Gespräch hat der G-BA darauf hingewiesen, dass die bereits dem Beschluss vom 02.05.2013 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013a) zugrundeliegende zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen ist. In Anwendungsgebiet B ist diese Metformin+Humaninsulin (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014a).

Es wird dem Vorschlag des G-BA dahingehend zugestimmt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin + Humaninsulin ist. Der Zusatznutzen für Komboglyze[®] wird in der vorliegenden Kodierung B deshalb in dieser Teilpopulation aus dem Vergleich mit Metformin + Insulin abgeleitet.

In Bezug auf die Art des Insulins vertritt AstraZeneca die Auffassung, dass neben Humaninsulin auch Analoginsulin einzuschließen ist. Dies wird wie folgt begründet:

Auf Grundlage einer Nutzenbewertung des IQWiG hat der G-BA Analoginsuline von der Verordnung zu Lasten der GKV ausgeschlossen (siehe Anlage 3 der AM-Richtlinie; <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/zum-aufgabenbereich/7/>; Link überprüft am 10.03.2015), sofern diese zu Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit Humaninsulin führt. Bei vergleichbaren Kosten sieht der G-BA jedoch eine Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV als möglich an, was einen vergleichbaren therapeutischen Nutzen impliziert. Letzteres ist entsprechend auch in den Tragenden Gründen der entsprechenden Beschlüsse so dargelegt.

Darüber hinaus ist die Erteilung der Zulassung einer Kombination von oralen Antidiabetika mit Basalinsulin auch auf Basis von Studien mit Analoginsulinen erfolgt (EMA, 2012; AstraZeneca, 2015). Nach unserem Verständnis impliziert die Zulassungsbehörde EMA somit auch eine Vergleichbarkeit von Analoginsulinen mit Humaninsulin bzw. die Übertragbarkeit der Evidenz für diese Wirkstoffe untereinander.

Zuletzt hat der G-BA in den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Insulin degludec dann auch selbst die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin für bestimmte Endpunkte anerkannt:

„Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden. Solche

Studien wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.“ (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.

Entfällt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Grundlage für diesen Abschnitt dienen die Anträge sowie die Protokolle zum Beratungsgespräch mit dem G-BA sowie die Beschlüsse zu Saxagliptin und Saxagliptin + Metformin. Die Aktualität der Empfehlungen wurde anhand einer Freihandsuche zu neueren Beschlüssen des G-BA im Bereich Diabetes überprüft (www.g-ba.de; Suche durchgeführt am 12.02.2015).

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 <http://www.fachinfo.de>). Die medizinischen Leitlinien wurden auf der Basis der AWMF Homepage <http://www.awmf.de> sowie bereits durchgeführten Recherchen des gemeinsamen Bundesausschusses (<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 von der Homepage des G-BA entnommen.

Weitere Literatur stammt aus Stichwort-Suchen 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 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] AstraZeneca 2015. Fachinformation Komboglyze, Stand 10/2015.
- [2] EMA. 2012. CHMP Type II variation assessment report Komboglyze[®]. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002059/WC500138622.pdf [Aufgerufen am 25.02.2015].
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-20, Metformin-Saxagliptin (fixe Kombination).

- [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/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].
- [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 (neues Anwendungsgebiet). Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1827/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_nAWG_BAnz.pdf [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014a. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-081, Saxagliptin+Metformin.
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2014b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Insulin degludec* [Online]. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf [Aufgerufen am 10.03.2015].

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 chronische progrediente Stoffwechselerkrankung multipler Ätiologie mit dem Leitbefund Hyperglykämie definiert. 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, arteriellen 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 hinsichtlich Mikro- und Makroangiopathie (Kellerer und Häring, 2011), was sich insbesondere auf Mortalität, Morbidität und die direkten Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung auswirkt.

Verlauf und Folgeschäden

Der Typ-2-Diabetes mellitus verläuft anfangs oft asymptomatisch bzw. verursacht nur eine unspezifische Symptomatik wie Müdigkeit, Schwäche, Sehstörungen und Infektionsanfälligkeit. Meist bleibt die Erkrankung über Jahre unentdeckt und wird per Zufall diagnostiziert (Icks et al., 2005). Zu diesem Zeitpunkt haben sich oft bereits Langzeitschäden an verschiedenen Organsystemen, insbesondere an Gefäßen (Mikro- und Makroangiopathien) und peripheren Nerven manifestiert (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). Eine wirksame Behandlung des Diabetes ist dadurch kosteneffektiv und kann sich günstig auf die Kostenentwicklung der Krankenkassen auswirken. Aufgrund der großen Fallzahl und der hohen Gesamtkosten spielen der Diabetes mellitus und die 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 der GKV eine nicht unbedeutende Rolle (Holstein et al., 2002). Mit zunehmender Prävalenz wird der Bedarf nach wirksamen Behandlungen des Diabetes weiterhin ein zentrales gesundheitspolitisches Problem bleiben.

Prävalenz nach Alter und Geschlecht

Zur Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland werden unterschiedliche Angaben gemacht, sie wird je nach Publikation zwischen mit 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). Die 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 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). Diabetes mellitus Typ 2 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 der weiten Verbreitung von Bewegungsmangel zunehmend (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Therapie

Der Erfolg der Behandlung, also die Qualität der Blutzuckereinstellung, wird anhand des HbA1c-Wertes gemessen. Der HbA1c-Wert gibt den prozentualen Anteil von glykiertem Hämoglobin (Hb) am Gesamthämoglobin (sog. „Langzeit-Blutzuckerwert“) an, mit dem der durchschnittliche Blutzuckerspiegel der letzten acht bis zwölf Wochen ermittelt werden kann (Reinauer und Scherbaum, 2009). Gemäß der Nationalen S3-Versorgungsleitlinie (NVL) für Typ-2-Diabetes mellitus „... 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); Folgekomplikationen sollen auf diese Weise vermieden werden. Die Therapieempfehlungen stellen dabei zunehmend eine patientenorientierte Sicht unter Berücksichtigung von individualisierten Therapiezielen und Strategien in den Mittelpunkt und wenden sich von apodiktisch gesetzten HbA1c-Werten ab. Eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5% sollte nur erfolgen, wenn eine Absenkung durch eine alleinige Änderung des Lebensstils erreichbar ist oder wenn eine Absenkung durch Medikamente erreichbar ist, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (zum Beispiel schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die Behandlung eines Patienten mit Typ-2-Diabetes beruht zunächst auf einer Ernährungsumstellung, Schulungsprogrammen und erhöhter körperlicher Aktivität. Laut der evidenzbasierten NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) soll bei Nichterreichen des HbA1c-Zielkorridors von 6,5% bis 7,5% zeitnah (i. e. nach 3-6 Monaten) eine Pharmakotherapie mit Metformin, soweit verträglich und nicht kontraindiziert, begonnen werden. Metformin wird sowohl aufgrund seiner belegten Wirksamkeit hinsichtlich der Glukosekontrolle 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).

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 Möglichkeiten und 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 normnahen 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), 2011a). Auch von der Leitlinie wird die Evidenzlage der Sulfonylharnstoffe kritisch gesehen und auf das Nebenwirkungsprofil hingewiesen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

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 höherem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ statt Sulfonylharnstoffen andere Substanzklassen als Kombinationspartner von 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 DEGAM/ 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. DDG und DGIM befürworten für diese Therapiestufe bei Metformin-Unverträglichkeit/ -Kontraindikationen Dipeptidyl-Peptidase-4 (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 Behandlungsmonaten 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 Ziel gesenkt werden kann, wird gemäß DEGAM/ AkdÄ eine intensivierete Insulintherapie mit oder ohne Metformin empfohlen, während die DDG/ DGIM zusätzlich zu oralen Antidiabetika (insbesondere Metformin, eventuell DPP-4-Inhibitor, SGLT-2-Inhibitor) Verzögerungsinsulin oder Verzögerungsinsulin und einen GLP-1-Rezeptoragonisten oder verschiedene Insulinschemata empfiehlt. Abbildung 1 beinhaltet ein Flussdiagramm zu beiden oben beschriebenen Therapiealgorithmen.

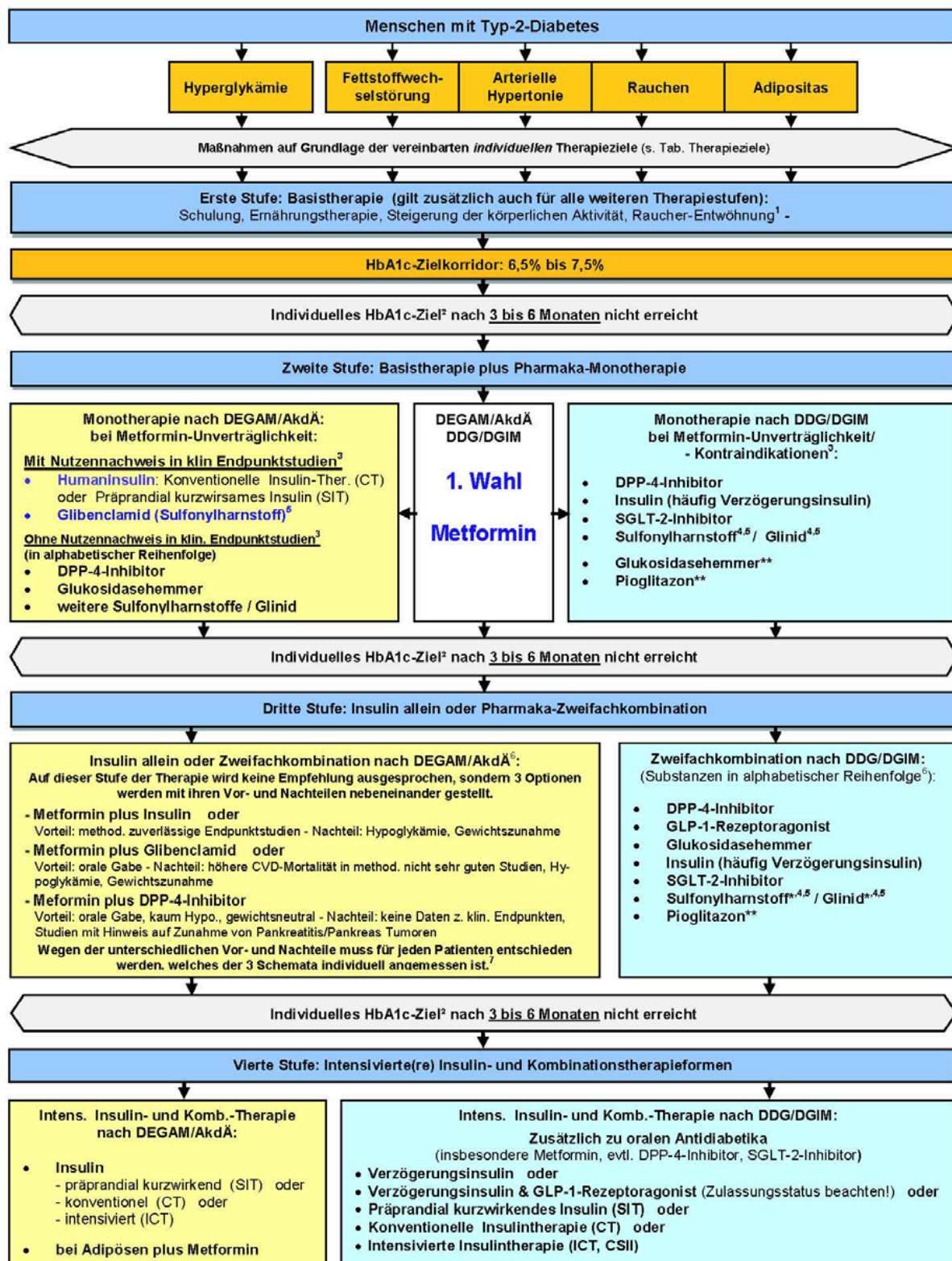


Abbildung 1: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes

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; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin A; ICT: Intensivierte Insulintherapie; SGLT-2: Sodium Glucose Co-Transporter-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 kostengünstige Option zur Erstlinientherapie dar. Zudem gilt für diesen Wirkstoff ein Festbetrag (Lauer-Taxe, Stand 10.02.2015). Es gibt jedoch eine Population, für die Metformin nicht geeignet ist. Hier kommt 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 Nebenwirkungen wurde bereits hingewiesen, wobei die nationale Versorgungsleitlinie diese Punkte ausführlich hervorhebt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Bei der Therapie mit Kombinationen oraler 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 niedrigen 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), eine Position, die auch im 2015 publizierten Update zu diesem Paper beibehalten wurde (Inzucchi et al., 2015). Auch dort wird 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 Option zur Zweitlinientherapie dar. Für beide Wirkstoffe gilt ein Festbetrag (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2016). Neben den dargestellten medizinischen Einschränkungen der Kombinationstherapie aus Metformin plus Sulfonylharnstoff ist hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen, dass der Kombination Metformin plus DPP-4-Inhibitor ein Zusatznutzen

gegenüber einer solchen Therapie vom G-BA attestiert wird (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013).

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

Insulin

Insulin kommt zum Einsatz, wenn das HbA1c-Therapieziel trotz nicht-pharmakologischer Therapie und der Gabe oraler Antidiabetika nicht erreicht wird (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Dabei ist eine Kombination mit oralen Antidiabetika möglich und sinnvoll (insbesondere Metformin, bei Fehlen von Kontraindikationen/ Unverträglichkeiten).

Prinzipiell kommen als Schemata infrage (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; American Diabetes Association, 2015):

- NPH-Insulin oder langwirksame Insulinanaloga (Insulin glargin/ Insulin detemir) vor dem Schlafengehen. Häufig in Kombination mit Metformin oder anderen OAD.
- schnellwirksames Insulin zu den Hauptmahlzeiten (evtl. in Kombination mit Basalinsulin zur Nacht)
- 2× täglich Mischinsulin (NPH-Insulin + schnellwirksames Insulin)
- Gegebenenfalls ist das Insulinregime auch weiter zu intensivieren.

Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Komboglyze[®] (AstraZeneca, 2015) für Kodierung B:

„Komboglyze[®] ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.“

Die Zielpopulation für Komboglyze[®] entspricht 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 und B dargestellt. In Kodierung B ist die Zielpopulation:

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter Insulin mit oder ohne bis zu zwei weiteren OAD, zusammen mit einer Diät und Bewegung, bei maximaler Dosis von Metformin einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker

aufweisen und deshalb zusätzlich ein weiteres orales Antidiabetikum erhalten oder die bereits mit der Kombination von Insulin sowie Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Unter Beachtung der Angaben in der Fachinformation (AstraZeneca, 2015), Abschnitt 4.2 wird die Zielpopulationen zusätzlich eingeschränkt auf erwachsene Patienten, die mit einer Dosis von mindestens 1,7 g Metformin täglich behandelt werden bzw. werden können, da Komboglyze[®] die Fixkombination von Saxagliptin mit mindestens 2 x 850 mg Metforminhydrochlorid enthält.

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 nationalen Versorgungsleitlinie (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 WHO und der internationalen Diabetesvereinigung 1989 verabschiedeten St. Vincent Deklaration, überein (Regionalbüros von WHO und IDF, 1989). Sie gehen in einigen Punkten aber über diese früher formulierten Ziele 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 gefordert werden.

Die Ziele, die im Rahmen nationaler Disease Management Programme (DMP) verfolgt werden, umfassen einen Großteil dieser Ziele der 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), 2011b). Die Ziele der DMPs sind nach Abschnitt 1.3.1 der Anlage 1 der RSA-ÄndV (zitiert aus (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011b), 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 näher eingegangen und der von ihnen abgeleitete therapeutische 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, wie beispielsweise auf die bei älteren Patienten mit der Unterzuckerung nicht selten einhergehende kognitive Dysfunktion (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, die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung oder eine eingeschränkte Wahrnehmung der Hypoglykämie-Symptomatik aufgrund von Alter, Alkoholkonsum oder Begleittherapien (z. B. Betablocker oder zentralnervös 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 auch von der Art der antihyperglykämischen 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 patientenindividuell definierten Therapieziels und insbesondere der Vermeidung von Nebenwirkungen (vor allem 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). In einer detaillierten Auswertung der Teilnehmer eines DMP einer großen regionalen Krankenkasse zeigte sich, dass bei rund 4,6% der DMP-Teilnehmer eine notfallmäßigen Behandlungen aufgrund des Auftretens von schweren Hypoglykämien nötig war (Hagen et al., 2013).

Neben den beschriebenen klinischen Auswirkungen leiden die Patienten unter einem negativen Einfluss der Hypoglykämie auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wie das Ausüben eines Berufs, Produktivität, Schlaf, gesellschaftliches Leben, Autofahren, Sport und Freizeitaktivitäten (Davis et al., 2005; Barnett et al., 2010; Ehlers, 2011). Menschen, die unter den Symptomen einer Hypoglykämie leiden, geben an, mehr durch die Erkrankung Diabetes beeinträchtigt zu sein, haben einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand und leben in größerer Sorge, eine Hypoglykämie zu erleiden als Patienten, die keine hypoglykämischen Zustände erleiden (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 sogar zu verminderter Therapieadhärenz führen und die Angst vor den diabetischen Langzeitkomplikationen überwiegen (Barnett et al., 2010). Hinsichtlich bestehender antihyperglykämischer 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 und der gestörten Glukosetoleranz mit Insulinresistenz und Hyperinsulinämie kann eine Vielzahl von bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren auftreten. Neben einem höheren Lebensalter, falscher Ernährung, Bewegungsmangel und Rauchen vor allem abdominelle Adipositas, Dyslipoproteinämie, Albuminurie und essentielle arterielle Hypertonie (Kellerer und Häring, 2011).

Das metabolische Syndrom trägt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes wesentlich zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), 2009). Unter diesem Gesichtspunkt sollte eine Behandlung mit gewichtsteigerndem Begleiteffekt 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, Insulin und Glitazone (Matthaei et al., 2009; AMS GmbH, 2014), weshalb auch in diesem Punkt ein therapeutischer Bedarf besteht. Diese Schlussfolgerung wird ebenfalls im Appendix der DDG-Leitlinie aus den Studien ADVANCE und ACCORD gezogen (Matthaei et al., 2009). Analog fasst es die AkdÄ in ihren Therapieempfehlungen 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 zu Adipositas erstellt hat (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011b). So wird z. B. bei einem Body-Mass-Index (BMI) von 25-35 kg/m² eine Gewichtsreduktion in einer Größenordnung von 5-10% durch eine Kombination von Maßnahmen empfohlen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2012). Die NVL-Leitlinie empfiehlt als spezifisches Therapieziel bei Übergewicht mit einem BMI von 27 bis 35 kg/m² etwa 5% Gewichtsabnahme und bei einem BMI von über 35 kg/m² eine Gewichtsabnahme von 10% oder mehr (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Zur Erreichung dieser Ziele kann die Kombination Saxagliptin mit Metformin einen wertvollen Beitrag leisten. Der Gewichtsanstieg unter Sulfonylharnstoffen ist in der Literatur wohlbekannt und wird in der weit überwiegenden Anzahl von Studien berichtet, wie eine 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 (Nordrhein) 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 ist Gewichtsneutralität (oder –abnahme) 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 FDA im Jahr 2008 eine neue Richtlinie heraus, nach der für neue Antidiabetika zum Zeitpunkt der Zulassung deren kardiovaskuläre Sicherheit 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: für die Zugabe von Saxagliptin zu einer bestehenden antihyperglykämischen Therapie wurde gezeigt, dass das

kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Placebo nicht erhöht ist (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 bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder kardiovaskulären Risikofaktoren im Median über 2,1 Jahre beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass für den primären kombinierten 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 zwischen den untersuchten Studiengruppen 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.

In der Gesamtstudie D1680C00003 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz zuungunsten von Saxagliptin. Diese höhere Inzidenz stationärer Behandlungen aufgrund von Herzinsuffizienz bei einer Behandlung mit Saxagliptin wurde in einer Analyse von 20 Studien aus dem Phase II und III Entwicklungsprogramm nicht beobachtet (Iqbal et al., 2014) und trat unerwartet erstmalig in der Studie D1680C00003 auf. Auch eine Beobachtungsstudie, die in über 200.000 Patienten DPP-4-Inhibitoren mit Sulfonylharnstoffen und in über 100.000 Patienten Saxagliptin mit Sitagliptin vergleicht, ergab in keinem dieser beiden Vergleiche statistisch signifikante Unterschiede bei der Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz (Fu et al., 2016). Die Zusatzanalysen weisen auf einen Zufallsbefund hin, insbesondere da es sich lediglich um eine Komponente eines sekundären Endpunkts handelt und da keine klinisch relevanten Faktoren zur Vorhersage eines erhöhten, relativen Risikos identifiziert werden konnten (FDA, 2015b). Im Ergebnis sehen auch die EMA und die FDA die kardiovaskuläre Sicherheit von Saxagliptin für die Mehrheit der Patienten gewährleistet (AstraZeneca, 2015; FDA, 2015a). Für Patienten mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz oder einer eingeschränkten Nierenfunktion wurde keine Kontraindikation ausgesprochen, sondern lediglich ein Warnhinweis in die Fachinformation aufgenommen. Das Risiko hinsichtlich des primären kombinierten und des sekundären kombinierten Endpunktes sowie der Gesamtmortalität war in diesen Patienten unter Saxagliptin-Behandlung im Vergleich zu Placebo nicht erhöht (FDA, 2015a).

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 DPP4i-behandelten Patienten im Vergleich zu SU-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 SU (Hazard Ratio: 0,59; 95%-KI: 0,38-0,89; p=0,013) (Fu et al., 2015).

Für den Endpunkt "stationäre Behandlungen aus anderen Ursachen" ergaben sich in der SAVOR Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Hazard Ratios [95%-Konfidenzintervall] 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, 2015b). Ebenso ergab sich kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für eine Patientengruppe für eine zweite Krankenhauseinweisung aufgrund von Herzinsuffizienz (FDA, 2015b).

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 Verschlechterung 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 Entwicklung einer Niereninsuffizienz verlangsamt bzw. die Nierenfunktion verbessert (Scirica et al., 2013).

Belastung des Patienten und Lebensqualität

Das Nebenwirkungsprofil einer Substanz ist von direkter Bedeutung für die Lebensqualität, die Behandlungszufriedenheit und die Therapieadhärenz des Patienten. So ist insbesondere für die Hypoglykämien und ebenso die Gewichtszunahme bekannt, dass beide die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit signifikant verschlechtern (Marrett et al., 2009). Daneben spielen 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 sind nach aktuellen 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 zum Vergleich 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 Sulfonylharnstoffen 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 eine instabile Stoffwechsellage als Ausnahme vom Verordnungs Ausschluss der Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes angegeben (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2011). Laut Verordnungshinweis der Kassenärztlichen Vereinigung ist eine instabile Stoffwechsellage u. a. bei Neueinstellungen 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 physiologischen Inkretinhormone GLP-1 (Glucagon-like-Peptide-1) sowie Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). Insbesondere das Peptidhormon GLP-1 spielt im Rahmen des Inkretin-Effekts eine wichtige Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel. Es wird nach Glukosestimulation aus den Darmzellen in den Blutkreislauf freigesetzt und bewirkt im Pankreas eine Stimulation der Insulinproduktion in den Beta-Zellen 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 mit diesem glukoseabhängigen Wirkungsmechanismus durch Steigerung der Insulinproduktion bei gleichzeitiger Hemmung der intrahepatischen Glukosebildung gesenkt.

Neben der blutzuckersenkenden Wirkung werden für DPP-4-Inhibitoren über die Steigerung des GLP-1 Spiegels weitere vorteilhafte Effekte auf das kardiovaskuläre Profil postuliert. In Studien wurde eine Verbesserung der Endothelfunktion und des Lipidprofils berichtet sowie eine Blutdrucksenkung. Dies kann zusammengenommen zu einer Reduktion der Atherogenese führen und damit vor kardiovaskulären Ereignissen schützen.

Einen Überblick der verschiedenen Wirkmechanismen gibt folgende Abbildung:

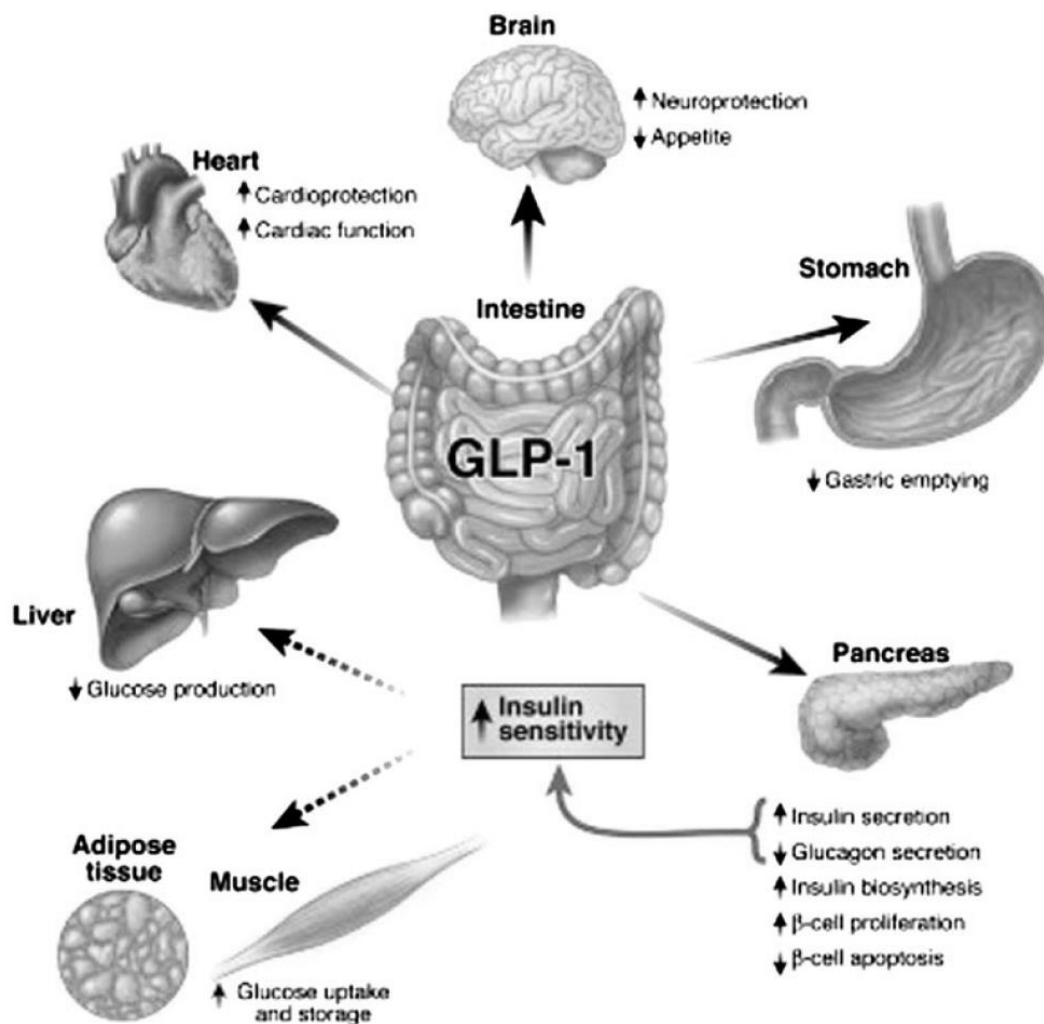


Abbildung 3: Effekte von GLP-1, dessen Abbau durch DPP-4-Inhibitoren gehemmt wird

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 gleichwertig über einen Studienzeitraum von ungefähr zwei Jahren. 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 Betazell- sowie Alphazellfunktion 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 gezeigt werden, dass Gliptine die Betazellmasse durch Verhinderung der Apoptose und Anhebung der Proliferationsrate dieser Zellen erhöhen (Mu et al., 2006), während bei Sulfonylharnstoffen in vitro die Apoptoserate der Betazellen 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 langfristigen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Campbell, 2009). Im Gegensatz zu dem relativ raschen Wirkverlust der Sulfonylharnstoffe konnte für DPP 4-Inhibitoren ein positiver Effekt auf die Pankreasfunktion gezeigt werden (Mu et al., 2006; Ahren, 2011). Eine Verbesserung der Pankreaszellfunktion wurde mittels Bestimmung des HOMA-2 β und des Glukagon-Wertes auch für die Kombination von Saxagliptin und Metformin nachgewiesen (DeFronzo et al., 2009).

Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Typ-2-Diabetes mellitus ist eine chronische Erkrankung mit progredientem Verlauf. Das in den Leitlinien gesetzte Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung unter Vermeidung der Nebenwirkungen Hypoglykämie sowie Gewichtszunahme ist mit der Kombination von Metformin und Insulin in der Regel nicht dauerhaft nicht erreichbar. Komboglyze[®] (Saxagliptin/ Metformin) liefert eine klinische Verbesserung gegenüber bisherigen Behandlungsmöglichkeiten: Für eine Therapie mit der Add-on-Kombination von Saxagliptin mit Metformin wurde in einer aktiv kontrollierten Studie eine vergleichbare antihyperglykämische Wirksamkeit wie unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachgewiesen und aber ein Vorteil hinsichtlich der Insulindosis gezeigt. Analysen der SAVOR-Studie zur kardiovaskulären Sicherheit haben keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter einer Therapie mit Saxagliptin ergeben und eine Senkung des Herzinfarkttrisikos sowie eine Verringerung von nicht schwerwiegenden Symptomen durch die Vermeidung der Verschlechterung der Nierenfunktion wurde gezeigt. Aufgrund der einfachen Anwendung ohne zusätzliche Blutzuckerkontrollen und als Fixkombination mit geringerer Tablettenzahl kann Komboglyze[®] zur Therapiezufriedenheit und zur besseren Lebensqualität der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beitragen.

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 mellitus 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 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 zurückzuführen ist (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 deutliche Abweichungen der Häufigkeiten von Diabetes mellitus gibt (Hoffmann und Icks, 2011; Heidemann et al., 2013), kann die Studie mit dem Datensatz der Techniker Krankenkasse allerdings nicht als repräsentativ angesehen werden. In einer Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie der Deutschen Diabetes Gesellschaft (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 derzeit aktuelle, möglichst repräsentative und qualitativ hochwertige Daten zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland auf Basis der publizierten Literatur herangezogen. 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 bei Erwachsenen gegeben wurde. Ergänzt wurde diese Übersicht durch eine Freihandsuche.

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 Typ-2-Diabetes
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 Auswahlatz 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 Typ-2-Diabetes
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 mellitus 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 Typ-2-Diabetes
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)	7.116 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: Kooperative Gesundheitsforschung in der Region 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 (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg)-Studie (Rathmann et al., 2011) sowie der Studie anhand des Datensatzes der Techniker

Krankenkasse, können als repräsentativ für Deutschland angesehen werden. Die beiden genannten Studien liefern aber Angaben zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes mellitus 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 den Angaben aus der AOK Hessen Versichertenstichprobe für das Jahr 2004 (7,9%) (Hauner et al., 2007) sowie den Daten aus der DEGS1-Studie (7,2%) (Heidemann et al., 2013).

Bei der Versichertenstichprobe der AOK Hessen wurden retrospektiv aus GKV-Daten einer 18,75% Zufallsstichprobe in Hessen alle AOK 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 mellitus, 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, 2016a) 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 Risikostrukturausgleich. 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 Risikostrukturausgleich die dargestellten Überlegungen zur Epidemiologie.

Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht und sozialen Status

Die Häufigkeit des Diabetes mellitus nimmt in Abhängigkeit vom 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 von 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 Jahre 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 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, ** dieser Wert erscheint für eine chronisch progrediente Erkrankung medizinisch nicht plausibel. Andere Quellen gehen von einer stetig steigenden Prävalenz mit steigendem Alter aus (z.B. (Wilke et al., 2013)).

Quelle: (Heidemann et al., 2013)

Auch in der Auswertung des Datensatzes der Techniker Krankenkasse liegt die Prävalenz für Typ-2-Diabetes mellitus in den 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 mellitus zurückzuführen, der sich in der Regel ab dem 40. Lebensjahr manifestiert. Der Typ-1-Diabetes mellitus tritt vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen oder jungen Erwachsenen auf (Icks et al., 2005).

Die Diabetes-Prävalenz ist auch abhängig von der Zugehörigkeit zur 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 Techniker Krankenkasse (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 für die erhaltene Therapie in Deutschland einen Einfluss haben (Tamayo et al., 2014).

Inzidenz

Zur Inzidenz des Diabetes mellitus bei der erwachsenen Gesamtbevölkerung liegen aktuelle Daten für Typ-2-Diabetiker vor. Bei Männern in der Altersgruppe von 55-74 Jahren lag die Inzidenzrate bei 20,2 pro 1.000 Personenjahre, bei den gleichaltrigen Frauen bei 11,3 pro 1.000 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 Techniker Krankenkasse sind ebenfalls Inzidenzraten für Typ-2-Diabetes mellitus nach Altersgruppen angegeben. Für alle Männer lagen diese bei 2,841 Fällen pro 1.000 Personenjahre und für alle Frauen bei 1,690 Fällen pro 1.000 Personenjahre. Die Inzidenzraten steigen mit dem Lebensalter deutlich auf bis zu 15,036 Fällen pro 1.000 Personenjahre bei Männern bzw. 18,751 Fällen pro 1.000 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- Gesundheitsurvey 1998 (BGS98) (Thefeld, 1999) sowie die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) (Heidemann et al., 2013). Die DEGS1-Studie weist ein Mischdesign auf, welches Quer- und Längsschnittdaten ermöglicht, da auch Teilnehmer der BGS98-Studie erneut befragt wurden (Heidemann et al., 2013). Aus diesem Grund ist eine Veränderung der Prävalenz aus diesen Daten gut ableitbar. 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 2 Prozentpunkte bzw. relativ 38% zu (Heidemann et al., 2013). Unterstellt man in diesem Zeitraum einen linearen Anstieg der Prävalenz von Diabetes mellitus, so hat sich diese pro Jahr um durchschnittlich 0,17 Prozentpunkte erhöht.

Schreibt man diese lineare Steigerung bis zum Jahr 2020 fort, ergibt sich eine Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus in Höhe von 8,7%, wobei Demografie-Effekte 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 2019

Jahr	Standardisierte Diabetes-Gesamtprävalenz (%) – Behandlungsprävalenz standardisiert auf Wohnbevölkerung (Thefeld, 1999; Heidemann et al., 2013)	Prävalenz des Diabetes Typ 2 (%) (errechnet aus 85% der Behandlungsprävalenz)
2011	7,2	6,1
2012	7,4	6,3
2013	7,5	6,4
2014	7,7	6,6
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 und frühere Identifikation von Diabetikern durch Ärzte, eine höhere Sensibilität für chronische Erkrankungen bei Ärzten und in der Bevölkerung sowie eine bessere Diagnosestellung durch Disease-Management-Programme (DMP) diskutiert (Häussler et al., 2010). Screeninguntersuchungen zeigen, dass die Dunkelziffer von bislang undiagnostizierten Fällen von Diabetes bzw. von frühen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels (Prädiabetes) erheblich ist. Der erwartete Zuwachs der Diabetesprävalenz wird somit 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 B: Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin (Komboglyze®) mit Insulin	Kodierung B: 203.830 (Maximale Population) (201.936 - 205.758)	Kodierung B: 176.925 (Maximale Population) (175.281 - 178.598)

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 Komboglyze® in dem zutreffenden Indikationsgebiet infrage kommt, wurden Daten aus dem IMS® Disease Analyzer (Datenstand bis 09/2014) ausgewertet. Der IMS® Disease Analyzer greift auf komplette Patientenakten von Patienten innerhalb einer Praxis zurück. Das Instrument beinhaltet mehr als 2.500 Praxen und über 3.100 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 2013 für die Zielpopulation herangezogen (Meng und von Vultée, 2016).

Zunächst wurde die Repräsentativität des Datensatzes überprüft. Hierzu wurde für die Jahre 2001 bis 2013 jeweils die Diabetes-Prävalenz berechnet und auf Deutschland hochgerechnet. Diese Daten wurden dann beispielhaft mit publizierten Daten zur Diabetesprävalenz 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 F. et al., Thefeld sowie Heidemann C. et al. nur Angaben zur Diabetesprävalenz 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; Hoffman F. et al.: 18-79-Jährige, Thefeld/Heidemann: Gesamtpopulation)

	IMS® Disease Analyzer	Hoffmann F. et al. 2011*	Thefeld 1999 sowie Heidemann C. 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 Gesamtdiabetesprävalenz (Hoffmann und Icks, 2011) mit Faktor 0,85 (Anteil Typ-2-Diabetes)

**Werte berechnet basierend auf der vom RKI publizierten Gesamtdiabetesprävalenz 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.

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 Komboglyze® 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, so dass die daraus abgeleiteten Patientenzahlen eher eine leichte Überschätzung darstellen.

Validierung im Vergleich zum Arzneiverordnungsreport

Der Arzneiverordnungsreport weist für das Jahr 2013 für Metformin insgesamt 598 Mio DDD, für Sulfonylharnstoffe insgesamt 321 Mio DDD und für die DPP-4-Inhibitoren 269,4 Mio DDD aus. Das entspräche bei vereinfachter Zuordnung von 1 DDD pro Tag insgesamt 1,63 Mio Patienten, die in Mono- oder Kombinationstherapie mit Metformin behandelt werden, und 879 Tausend Patienten mit Sulfonylharnstoffen bzw. 738 Tausend Patienten mit DPP-4-Inhibitoren (Freichel und Mengel, 2014). 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 816 Tausend Patienten und für die DPP-4-Inhibitoren rund 970 Tausend Patienten in Mono- und Kombinationstherapie. Die deutliche Abweichung der errechneten Patientenzahlen mit Metformin zwischen den beiden Quellen lassen 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.

Für Insulin weist der Arzneiverordnungsreport 2013 insgesamt 837 Mio DDD aus, was bei einer kontinuierlichen Behandlung über 365 Tage pro Patient und Jahr insgesamt rund 2,3 Mio Patienten täglich entspricht. Legt man statt der DDD von Insulin (40 I.E./ Tag, entspricht 14.600 I.E. pro Jahr) das vom G-BA für Komboglyze® im Beschluss 2013 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013) zugrunde gelegte Verbrauchsintervall von 13.797 bis 27.594 I.E. zugrunde, so ergeben sich 1,2 bis 2,4 Mio Patienten mit Insulin. Demgegenüber weisen die IMS-Zahlen (Meng und von Vultée, 2016) für die Monotherapie mit Insulin rund 925.000 Patienten, für die Kombination mit einem OAD 553.000 Patienten und für die Kombination mit zwei OAD 220.000 Patienten aus. Insgesamt ergeben sich somit rund 1,7 Mio Patienten. Diese Zahl weist eine gute Übereinstimmung mit den vom Arzneiverordnungsreport ermittelten Zahlen auf. Damit ergibt sich aus dem Arzneiverordnungsreport (Freichel und Mengel, 2014) 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.

Die Entwicklung des Verbrauchs an Insulin gemäß (Freichel und Mengel, 2014) ist in nachfolgender Abbildung über die Zeit dargestellt.

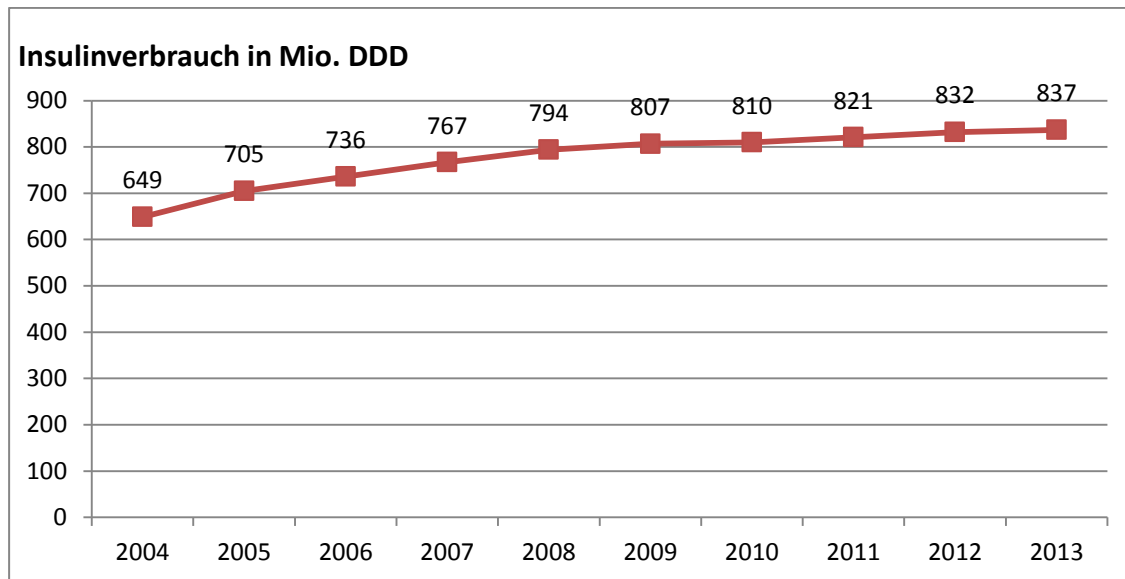


Abbildung 4: Entwicklung des Insulinverbrauchs in Deutschland

Quelle: Arzneiverordnungsreport (Freichel und Mengel, 2014)

DDD: Defined Daily Dose

Insgesamt zeigt sich, dass über die letzten Jahre nur geringe Steigerungen beim Verbrauch an Insulin in Deutschland stattgefunden haben, beispielsweise von 2011 zu 2013 um lediglich rund 1,9%. Entsprechend sind für die Entwicklung der Zielpopulation in Anwendungsgebiet B auch nur geringe Änderungen zu der vom G-BA 2012 im Beschluss zu Komboglyze[®] genannten Population von 113.850 Patienten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013) zu erwarten.

Patientenzahl der Zielpopulation

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

Es besteht eine Prävalenz des Diabetes mellitus insgesamt von 5,8 Mio Patienten (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), d. h. 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).

Schließlich muss berücksichtigt werden, dass mit Komboglyze[®] eine Fixkombination mit Metformin besteht, die gemäß zugelassener Tagesdosierung mindestens 2×850 mg Metformin täglich enthält (AstraZeneca, 2015). Deshalb wurde die Zielpopulation daraufhin überprüft,

ob mindestens 2×850 mg (1.700 mg Tagesdosis) Metformin eingenommen werden, da dies die mit Komboglyze® minimal mögliche und zugelassene Tagesdosis Metformin ist.

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, 2016b). Die Einzelschritte der Ermittlung der Patientenzahl sind im Detail den folgenden Tabellen zu entnehmen. Die Zahlen zur Detail-Verteilung der Antidiabetika beruhen auf Daten und Berechnungen aus dem Disease Analyzer der Firma IMS. Für die Prävalenzdaten wurde das Jahr 2013 herangezogen. Unter den Patienten, die in diesem Zeitraum die Praxen besucht haben, waren auf Deutschland hochgerechnet 6.783.282 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 Komboglyze® 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).

Die Anpassung an die Zielpopulation von Komboglyze® ist bei den IMS-Daten durch die Patientencharakteristika (über das Alter und die minimale Metformindosis) berücksichtigt.

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%-Konfidenzintervall) (*)
Orale Therapie	3.873.436	3.868.262 - 3.878.615
- davon Monotherapie	2.647.736	2.645.246 - 2.650.226
- davon Zweifachtherapie	1.029.962	1.028.131 - 1.031.795
- davon Dreifachtherapie	195.738	194.885 - 196.594
Insulintherapie		
Insulin Monotherapie	930.896	929.140 - 932.653
Kombination Insulin + ein OAD	570.827	569.607 - 572.046
Kombination Insulin + zwei OAD	250.798	250.266 - 251.310

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

(*) 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

OAD: orales Antidiabetikum

Diese in Tabelle 3-E genannten Patientenpopulationen differenzieren sich nach IMS[®] Disease Analyzer-Daten (Meng und von Vultée, 2016) wie folgt weiter:

Tabelle 3-F: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten unter Kombinationstherapie mit Insulin (Jahr 2014)

Therapieregime (#)	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland (*)	Hochgerechnete Population für Deutschland: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall) (*)
Kombination Insulin mit einem OAD (#)	570.827	569.607 - 572.046
Insulin+Metformin	422.256	421.024 - 423.491
Insulin+Sulfonylharnstoffe	41.924	41.525 - 42.325
Insulin+Glitazone	1.197	1.131 - 1.267
Alpha-Glukosidasehemmer+Insulin	3.477	3.363 - 3.594
DPP-4-Inhibitoren+Insuline	82.137	81.581 - 82.697
Glinide+Insuline	13.737	13.509 - 13.968
Insuline+SGLT-2-Inhibitor	6.099	5.948 - 6.254
Kombination Insulin mit zwei OAD (#)	250.802	250.266 - 251.310
Alpha-Glukosidasehemmer+DPP-4-Inhibitoren+Insuline	513	470 - 559
Alpha-Glukosidasehemmer+Insuline+Metformin	1.340	1.270 - 1.413
Alpha-Glukosidasehemmer+Insuline+Sulfonylharnstoff	627	580 - 678
Alpha-Glukosidasehemmer+ Insuline+SGLT-2-Inhibitor	86	69 - 106
DPP-4-Inhibitoren+Metformin in Fixkombination+Insuline	130.131	129.433 - 130.833
DPP-4-Inhibitoren+Glinide+Insuline	2.822	2.719 - 2.928
DPP-4-Inhibitoren+Insuline+Metformin	37.962	37.583 - 38.345
DPP-4-Inhibitoren+Insuline+Sulfonylharnstoffe	8.978	8.794 - 9.165
DPP-4-Inhibitoren+Insuline+Glitazone	139	121 - 168
Glinide+Insuline+Metformin	8.265	8.089 - 8.445
Glinide+Insuline+Sulfonylharnstoffe	285	254 - 320
Insuline+Metformin+Sulfonylharnstoffe	46.712	46.291 - 47.136
Insuline+Metformin+Glitazone	684	635 - 737
Insuline+Sulfonylharnstoffe+Glitazone	29	20 - 41
Insuline+Metformin+Glitazone in Fixkombination	713	662 - 767
Insuline+Metformin+SGLT-2-Inhibitor	6.128	5.976 - 6.283
Insuline+Metformin+SGLT-2-Inhibitor in Fixdosiskombination	3.620	3.504 - 3.739
DPP-4-Inhibitoren+Insuline+SGLT-2-Inhibitor	1.511	1.436 - 1.589

Insuline+SGLT-2-Inhibitor+ Sulfonylharnstoffe	171	147 - 199
Glinide+Insuline+SGLT-2-Inhibitor	57	44 - 74
Glitazone+Insuline+ SGLT-2-Inhibitor	29	20 - 41

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

(*) 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

DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; OAD: Orales Antidiabetikum; SGLT: Sodium Glucose Co-Transporter

Um aus diesen Informationen die Zielpopulation für Komboglyze[®] abzuleiten, ist es hilfreich, sich den Therapiefloss zu verdeutlichen:

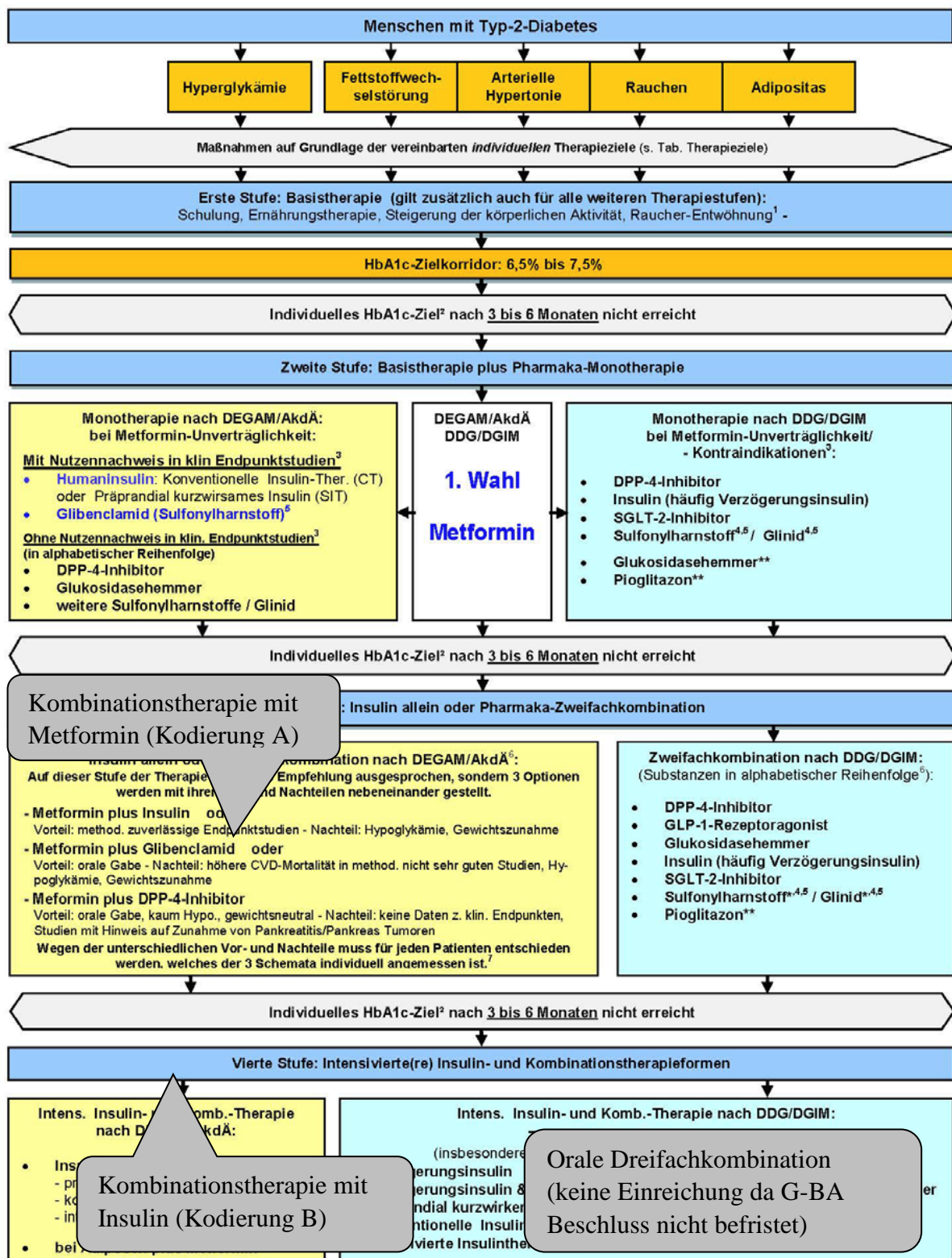


Abbildung 5: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes

Quelle: Nationale Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) (mit Zielpopulation für Komboglyze® in grauen Sprechblasen hinzugefügt).

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; HbA_{1c}: Glykiertes Hämoglobin A; ICT: Intensivierte Insulintherapie; SGLT-2: Sodium Glucose Co-Transporter-2; SIT: Präprandial kurzwirkendes Insulin

Die Zielpopulation wurde immer nach der maximalen Patientenzahl ermittelt, in deren Therapie auf der jeweiligen Therapiestufe ein Bestandteil theoretisch durch Komboglyze® ersetzt werden könnte. Als statische Schätzung für diese können diejenigen Patienten gelten, die mit Insulin und zwei OAD behandelt werden. Zielpopulation der Kombinationstherapie sind in Kodierung B „auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren“. (AstraZeneca, 2015). Entsprechend muss Insulin und Metformin im bisherigen Regime eingesetzt werden. Dies ist auch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 3.1.1). Die maximale Zielpopulation der Kombinationstherapie mit Insulin sind in Kodierung B Patienten, die eine Kombinationstherapie Metformin zusammen mit Saxagliptin (Komboglyze®) und Insulin erhalten. Dies entspricht im größtmöglichen Umfang allen Patienten, die Insulin in Kombination mit Metformin und einem weiteren OAD erhalten. Diejenigen Patienten, welche die Zweifachkombination Insulin+Metformin erhalten, wurden in der Berechnung der Zielpopulation nicht berücksichtigt, da dies eine Abweichung von der Therapielinie darstellen würde.

Tabelle 3-G: Anzahl der Typ-2-Diabetes mellitus Patienten unter Kombinationstherapie mit Insulin und Zielpopulation (Jahr 2014)

Therapieregime (#)	Hochgerech- nete Ziel- population für Deutschland (*)	Zielpopulation (mit Tagesdosis Metformin ≥1.700 mg) (#)	Zielpopulation in der GKV (86,8% der Patienten)	Zielpopulation in der GKV: Angabe der Unsicherheit (95%- Konfidenz- intervall)
Alpha-Glukosidasehemmer+DPP-4- Inhibitoren+Insuline	513(§)	Keine		-
Alpha-Glukosidasehemmer+Insuline +Metformin	1.340	967	840	788 - 894
Alpha-Glukosidasehemmer+Insuline+ Sulfonylharnstoff	627(§)	Keine		
Alpha-Glukosidasehemmer+ Insuline+SGLT-2-Inhibitor	86(§)	Keine		
DPP-4-Inhibitoren+Metformin in Fixkombination+Insuline	130.131	130.131	112.954	112.348 – 113.563
DPP-4-Inhibitoren+Glinide+Insuline	2.822(§)	Keine		

DPP-4-Inhibitoren+Insuline+Metformin	37.962	22.314	19.368	19.116 – 19.624
DPP-4-Inhibitoren+Insuline+ Sulfonylharnstoffe	8.978(§)	Keine		
DPP-4-Inhibitoren+Insuline+Glitazone	139(§)	Keine		
Glinide+Insuline+Metformin	8.265	6.221	5.400	5.267 – 5.536
Glinide+Insuline+Sulfonylharnstoffe	285(§)	Keine		
Insuline+Metformin+Sulfonylharnstoffe	46.712	35.111	30.477	30.160 – 30.796
Insuline+Metformin+Glitazone	684	342	297	267 - 330
Insuline+Sulfonylharnstoffe+Glitazone	29(§)	Keine		
Insuline+Metformin+Glitazone in Fixkombination	713	713	618	575 - 666
Insuline+Metformin+SGLT-2-Inhibitor	6.128	4.412	3.829	3.718 – 3.944
Insuline+Metformin+SGLT-2-Inhibitor in Fixdosiskombination	3.620	3.620	3.142	3.041 – 3.246
DPP-4-Inhibitoren+Insuline+SGLT-2- Inhibitor	1.511(§)	Keine		
Insuline+SGLT-2-Inhibitor+ Sulfonylharnstoffe	171(§)	Keine		
Glinide+Insuline+SGLT-2-Inhibitor	57(§)	Keine		
Glitazone+Insuline+ SGLT-2-Inhibitor	29(§)	Keine		
Davon Summe nicht mit Metformin vorbehandelt (§)	15.247 (Summe von §)			
Kombination Insulin mit einem OAD (#)	570.827			
Kombination Insulin mit zwei OAD (#)	250.802	203.830	176.925	175.281 - 178.598

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

(*) 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.

(§) Kennzeichnet nicht mit Metformin behandelte Patientengruppen. Aufgrund der Zulassung von Komboglyze® (AstraZeneca, 2015) als Fixkombination mit Metformin kommen diese Gruppen ohne vorheriges Metformin nicht für die Zielpopulation in Betracht.

(#) Komboglyze® als Fixkombination mit Metformin enthält gemäß zugelassener Tagesdosierung mindestens 2x850 mg=1700 mg Metformin täglich (AstraZeneca, 2015).

DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, OAD: Orales Antidiabetikum; SGLT: Sodium Glucose Co-Transporter

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 Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin + Metformin (Komboglyze®) mit Insulin	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter Insulin und Metformin zusammen mit Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen (alle Patienten der Zielpopulation)	beträchtlich	176.925

HbA1c: Glykiertes Hämoglobin; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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. In dieser Zielpopulation befinden sich aber auch Patienten, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden können (siehe auch Abschnitt 3.1.2). Aufgrund der in 3.1.2 und 3.2.4 dargestellten Situation sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4 A (4.4.2 und 4.4.3), wurde der Zusatznutzen von Komboglyze® für die in Tabelle 3-2 genannten Patientengruppen aus den Daten des IMS Disease Analyzers (Meng und von Vultée, 2016) bestimmt.

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 Nationale Versorgungsleitlinie (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.pharmnetbund.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 der Langzeiteffekte der Blutzuckerkontrolle auf diabetesbedingte Endpunkte sowie dem Auftreten von Hypoglykämien bei der antihyperglykämischen Therapie wurde in Freihandsuche nach verfügbaren Fachpublikationen in medizinischen bibliographischen Datenbanken gesucht.

Wie in Abschnitt 3.1.3 beschrieben, wurden die zitierten Beschlüsse, Stellungnahmen und Richtlinien des G-BA von der Homepage des G-BA entnommen.

Weitere Informationen zu Komboglyze[®] können auf der Homepage der EMA aus dem European Public Assessment Report (EPAR) entnommen werden. Die zitierten Publikationen zu den durchgeführten Zulassungsstudien wurden zudem auch durch die Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel in Modul 4 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 falls notwendig durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe 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 Komboglyze[®] 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 finden 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 Komboglyze, 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. *Int J Clin Pract*, 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 07.06.2016].
- [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*, 49 Suppl 1, S3-9.
- [13] Chernew, M. E., Shah, M. R., Weigh, 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. *Current medical research and opinion*, 21, 1477-83.
- [16] DeFronzo, R. A., Hissa, M. N., Garber, A. J., et al. 2009. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes care*, 32, 1649-55.
- [17] 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.
- [18] 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].
- [19] 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].
- [20] Drösler, S., Hasford, J., Kurth, B.-M., et al. 2011. Evaluationsbericht zum Jahresausgleich 2009 im Risikostrukturausgleich. Verfügbar: <http://www.mm.wiwi.uni-due.de/fileadmin/fileupload/BWL->

- MEDMAN/Aktuelle Meldungen/Gutachten mit Anlagen.pdf [Aufgerufen am 10.01.2012].
- [21] Ehlers, A. P. F. 2011. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. *Klinikerzt*, 40, 296-299.
- [22] 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].
- [23] 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].
- [24] FDA. 2009. FDA BRIEFING MATERIALS – SAXAGLIPTIN Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeeting%20Materials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM148101.pdf> [Aufgerufen am 30.05.2016].
- [25] FDA. 2015a. Summary Minutes of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting - April 2015. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM453900.pdf> [Aufgerufen am 30.05.2016].
- [26] FDA. 2015b. 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].
- [27] Freichel, M. & Mengel, K. 2014. Antidiabetika. In: SCHWABE U. & PFAFFRATH D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2014*. Springer.
- [28] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes care*, 34 Suppl 2, S132-7.
- [29] 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.
- [30] Fu, A. Z., Johnston, S. S., Ghannam, A., et al. 2016. Association Between Hospitalization for Heart Failure and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: An Observational Study. *Diabetes care*, DOI: 10.2337/dc15-0764.
- [31] Gallwitz, B. 2010. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Pediatr Nephrol*, 25, 1207-17.
- [32] 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].
- [33] 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].
- [34] 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.
- [35] 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].
- [36] 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].
- [37] 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.
- [38] Hauner, H. 2012. *Diabetesepidemie und Dunkelziffer* [Online]. Adresse: <http://profi.diabetesde.org/gesundheitsbericht/2012/> [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Holstein, A., Plaschke, A. & Egberts, E. H. 2002. Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes care*, 25, 2109-10.
- [43] Icks, A., Rathmann, W., Rosenbauer, J., et al. 2005. Diabetes mellitus. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 24*.
- [44] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011a. *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].
- [45] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011b. *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].
- [46] 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 06.06.2016].
- [47] 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].
- [48] 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*, DOI: 10.2337/dc12-0413.
- [49] Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al. 2015. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care*, 38, 140-9.
- [50] 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.
- [51] 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.
- [52] Klausmann, G. 2010. Hypoglykämien bei Diabetikern Erkennen, vorbeugen, behandeln. *Ars Medici*, 24, 996-998.
- [53] Kurth, B. M. 2012. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*.
- [54] 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].
- [55] Lundkvist, J., Berne, C., Bolinder, B., et al. 2005. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, 6, 197-202.
- [56] 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.
- [57] 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.
- [58] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie 2009*, 4, 32-64.

- [59] Meng, A. & von Vultée, C. 2016. IMS Disease Analyzer - Diabetes - Analysen im Rahmen des Value Dossiers Komboglyze Therapieschemata und Patientencharakteristika 2014 - Datenstand 11/2015.
- [60] Mokan, M., Mitrakou, A., Veneman, T., et al. 1994. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes care*, 17, 1397-403.
- [61] 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.
- [62] 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. *Value in Health*, 16, A446.
- [63] 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].
- [64] Odegard, P. S. & Capoccia, K. 2007. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ*, 33, 1014-29; discussion 1030-1.
- [65] 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.
- [66] 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].
- [67] 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.
- [68] Reinauer, H. & Scherbaum, W. 2009. Diabetes mellitus Neuer Referenzstandard für HbA1c. *Deutsches Ärzteblatt*, 106;17, 805-806.
- [69] 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].
- [70] Saini, S. D., Schoenfeld, P., Kaulback, K., et al. 2009. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *The American journal of managed care*, 15, e22-33.
- [71] Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., et al. 2013. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*, 369, 1317-26.
- [72] Statistisches Bundesamt. 2016a. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg) - Mikrozensus 2009.
- [73] Statistisches Bundesamt. 2016b. Bevölkerungsstand im Jahr 2013 nach dem Zensus 2011. Verfügbar: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkeru>

- [ngsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html](#) [Aufgerufen am 28.01.2016].
- [74] 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.
- [75] Thefeld, W. 1999. [Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population]. *Gesundheitswesen*, 61 Spec No, S85-9.
- [76] 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.
- [77] 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.
- [78] 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].
- [79] 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].
- [80] 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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Kombinationstherapie Metformin + Saxagliptin (Komboglyze®) mit Insulin	Alle Patienten der gesamten Zielpopulation und mit Zusatznutzen	oral: zweimal täglich je eine Filmtablette mit 2,5 mg Saxagliptin und 850 mg bzw. 1.000 mg Metforminhydrochlorid Insulin: langwirksam, einmal täglich, 0,5-1,0 I.E./kg Körpergewicht (DDD=40 I.E.) ⁺	kontinuierlich (2×365=730 Tabletten und täglich 0,5 - 1,0 I.E./kg Insulin*)	365
Kombinationstherapie Metformin + Insulin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	oral: zweimal täglich je eine Tablette mit Metforminhydrochlorid à 1.000 mg Insulin: langwirksam, einmal täglich, 0,5-1,0 I.E./kg Körpergewicht (DDD=40 I.E.) ⁺	kontinuierlich (2×365=730 Tabletten und täglich 0,5 - 1,0 I.E./kg Insulin*)	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>				

+ es bestehen eine Vielzahl möglicher Anwendungsschemata für Insulin

* unter Berücksichtigung des Unterschieds in der Insulindosis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin+Humaninsulin)

DDD: Defined Daily Dose; I.E.: Internationale Einheit

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

Komboglyze® wird zweimal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 5 mg Saxagliptin und 1.700 mg bzw. 2.000 mg Metformin (AstraZeneca, 2015). Als zweckmäßige Vergleichstherapie sind Metformin und Insulin aufgeführt. Die Tagesdosen für Metformin und Insulin orientieren sich an der amtlichen Fassung der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC) mit Tagesdosen für 2015 (WiDO, 2016).

Insulin bildet in Kodierung B eine gemeinsame Basis sowohl für die Zielpopulation als auch für die Vergleichstherapie. Es besteht prinzipiell eine Vielzahl an möglichen Insulinschemata, was eine Vergleichbarkeit erschwert. Deshalb wird für die Darstellung in Modul 3 die in den Fachinformationen zu Insulin angegebene Spanne von 0,5 bis 1 I.E./kg und Tag als

Ausgangsbasis verwendet. Bei einem zugrunde gelegten Durchschnittsgewicht von 75,6 kg schließt dies die DDD von 40 I.E. ein.

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)
Kombinationstherapie Metformin + Saxagliptin (Komboglyze®) mit Insulin	Alle Patienten der gesamten Zielpopulation und mit Zusatznutzen	oral: zweimal täglich je eine Filmtablette mit 2,5 mg Saxagliptin und 850 mg bzw. 1.000 mg Metforminhydrochlorid Insulin: langwirksam, einmal täglich, 0,5-1,0 I.E./kg Körpergewicht (DDD=40 I.E.) ⁺	365
Kombinationstherapie Metformin + Insulin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	oral: zweimal täglich je eine Tablette mit Metforminhydrochlorid à 1.000 mg Insulin: langwirksam, einmal täglich, 0,5-1,0 I.E./kg Körpergewicht (DDD=40 I.E.) ⁺	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>			

+ es bestehen eine Vielzahl möglicher Anwendungsschemata für Insulin

DDD: Defined Daily Dose; I.E.: Internationale Einheit

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)
Kombinationstherapie Metformin + Saxagliptin (Komboglyze®) mit Insulin	Alle Patienten der gesamten Zielpopulation und mit Zusatznutzen	365	Komboglyze®: zwei Tabletten täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten=365 DDD DDD=5 mg Saxagliptin (=2 Tabletten à 2,5 mg) + 1.700 mg Metforminhydrochlorid (=2 Tabletten à 850 mg) bzw. 2.000 mg Metforminhydrochlorid (=2 Tabletten à 1.000 mg)
Insulintherapie als Basistherapie in Kombination mit Komboglyze®	Alle Patienten der gesamten Zielpopulation und mit Zusatznutzen	365	Insulin: mindestens eine Injektion täglich	Insulin: durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. je kg Körpergewicht am Tag (FI), DDD=40 I.E./Tag Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tage à 37,8 I.E. - 75,6 I.E.=13.797 I.E. bis 27.594 I.E.+ Differenz Insulindosis Differenz beim Insulinverbrauch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: -1,86 I.E./Tag (365 Tage)

Insulintherapie	Alle Patienten der Vergleichstherapie	365	Insulin: mindestens eine Injektion täglich	Insulin: durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E. je kg Körpergewicht am Tag Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tage à 37,8 I.E. - 75,6 I.E.=13.797 I.E. bis 27.594 I.E.
Metformin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	365	Metformin- hydrochlorid: zwei Tabletten täglich	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD (730 Tabletten) DDD=2.000 mg Metforminhydrochlorid (=2 Tabletten à 1.000 mg)

DDD: Defined Daily Dose; I.E.: Internationale Einheit, FI: Fachinformation

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).

Angaben zur Daily Defined Dose (DDD)

Die Daten beruhen auf Angaben zu den Tagesdosen (Defined Daily Dose, DDD) der jeweiligen Wirkstoffe wie im ATC-Index für 2015 angeführt sowie auf den Fachinformationen für Komboglyze[®], Metformin (WIdO, 2016).

Insulindosis

Für den durchschnittlichen Insulinbedarf wird von der Angabe der DDD im ATC-Index abgewichen. Basierend auf dem rechtskräftigen Beschluss des G-BA zu Komboglyze[®] (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013) sowie auf der Fachinformation zu Insulin werden 0,5 I.E. bis 1 I.E. je Kilogramm Körpergewicht pro Tag für die Insulindosis angesetzt. Anhand des durchschnittlichen Körpergewichts in Höhe von 75,6 kg im Mikrozensus 2009 (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 I.E. bis 75,6 I.E. pro Tag. Diese Angaben entsprechen exakt denen, die dem Beschluss des G-BA zu Komboglyze[®] vom 02.05.2013 zugrunde liegen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013).

Unterschied bei der Insulindosis

Wie in Modul 4B gezeigt wird, besteht ein Unterschied in der Insulindosis zwischen der mit Saxagliptin und Metformin (Komboglyze[®]) zusätzlich zu Insulin behandelten Gruppe und der mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin+Insulin behandelten 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 RCT (Studie CV181057). Eine Insulindosis-Titrierung muss bei der Betrachtung der Insulindosis in die Analyse mit eingeschlossen werden weshalb die Repeated-Measurements-Analyse hier geeignete Zahlen liefert. Aus Modul 4 B (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4), ergibt sich nach 52 Wochen ein Unterschied von -1,86 I.E zugunsten der mit Saxagliptin behandelten Gruppe. Dieser Unterschied war zwar nach 52 Wochen nicht statistisch signifikant, nach 24 Wochen hingegen schon, weshalb eine Berücksichtigung bei den erwarteten Kosten gerechtfertigt ist.

Um eine transparente Darstellung zu gewährleisten, werden 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
Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin (Komboglyze®) mit Insulin	Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Packung mit 196 Tabletten: 145,28 € (PZN 9278978) Komboglyze® 2,5 mg/1.000 mg Packung mit 196 Tabletten: 145,28 € (PZN 9279009)	136,08 €
Insulintherapie	Insulintherapie: € 89,64 (FB) (INSUMAN Basal, Durchstechflasche, 100 I.E./ml; 3.000 I.E. pro Packung)	87,87 €
Metformin	Metforminhydrochlorid 1000 mg Packung mit 180 Tabletten: 18,78 € (FB)	17,01 €

FB: Festbetrag (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2016)

DDD: Defined Daily Dose; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; I.E.: Internationale Einheit; PZN: Pharmazentralnummer

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 andauernder Medikamenteneinnahme handelt, wird davon ausgegangen, dass in

der Regel auch Großpackungen vom Arzt verschrieben werden. Alle Berechnungen für Komboglyze® Filmtabletten sind auf Basis der ab 2015 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ab 2012 gültigen Großhandelszuschläge durchgeführt worden.

Die Kosten für Komboglyze® betragen als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 196 Tabletten auf 145,28 € gemäß Lauer-Taxe. Dies berücksichtigt den derzeit gemäß § 130b SGB V vereinbarten Herstellerabgabepreis von 106,21 € pro Packung. Der gemäß § 130a Abs. 1 SGB V gesetzlich festgelegte Herstellerrabatt beträgt seit dem 01.04.2014 7% des Herstellerabgabepreises (netto), so dass dieser Abschlag entsprechend für die Berechnung herangezogen wurde. Der Herstellerrabatt beläuft sich demnach in diesem Fall auf 7,43 €. Die Höhe des Apothekenabschlags (Apothekenrabatt) beträgt seit dem 01.01.2015 1,77 € (GKV-Spitzenverband, 2013). Für die Berechnungen in diesem Dossier wurden deshalb 1,77 € als Wert berücksichtigt. Somit ergeben sich derzeit Kosten für die GKV in Höhe von 145,28 € - 7,43 € - 1,77 € = 136,08 € pro Packung (196 Tabletten).

Analog dazu wurden auch die Preise für die anderen beschriebenen Therapien berechnet. 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 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 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 wird insbesondere gemäß Lauer-Taxe (Feld „Pflichtrabatt d. ph. Unternehmers“) für das zur Kostenberechnung herangezogene, festbetragsgeregelte Insulinpräparat Insuman kein Herstellerrabatt ausgewiesen (Lauer-Taxe 05.06.2016, Basis jeweils größte Packungsgröße). 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
Kombinationstherapie Metformin + Saxagliptin + (Komboglyze®) mit Insulin	Alle Patienten der gesamten Zielpopulation und mit Zusatznutzen	Nadeln/Zubehör zur Applikation des Insulins	täglich 1-2x; bei Basalinsulin+ OAD mind.1x täglich	365 - 730
		Blutzuckermessung: Teststreifen	täglich ca. 1-3x	365 - 1.095
		Blutzuckermessung: Lanzetten	täglich ca. 1-3x	365 - 1.095
Kombinationstherapie	Alle Patienten der	Nadeln/Zubehör zur Applikation des	täglich 1-2x; bei	365 - 730

Metformin + Insulin	Vergleichstherapie	Insulins	Basalinsulin+ OAD mind. 1x täglich	
		Blutzuckermessung: Teststreifen	täglich ca. 1-3x	365 - 1.095
		Blutzuckermessung: Lanzetten	täglich ca. 1-3x	365 - 1.095
Jede Kombinationstherapie mit Insulin	Alle Patienten der Zielpopulation und der Vergleichstherapie	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.

OAD Therapie

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 selbst erfolgen. Da diese Kosten in den bisherigen Beschlüssen des G-BA nicht berücksichtigt wurden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013), werden diese hier auch nicht gesondert als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aufgeführt.

Insulintherapie

Es bestehen mehrere prinzipielle Möglichkeiten der Insulintherapie. Gemäß Leitlinien bietet die Kombination von Metformin mit Insulin besonders günstige Effekte auf die Stoffwechseleinstellung (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; American Diabetes Association, 2015). Da dieser Fall zudem der Zielpopulation der Vergleichstherapie entspricht, wird hierauf fokussiert.

Aus Sicht des Ressourcenverbrauchs gilt stark vereinfacht: Möglich ist 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 Verabreichungsformen ist eine Kombination mit einem OAD zumindest theoretisch denkbar. Im Sinne einer konservativen Annahme und der häufigen medizinisch 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 exakt 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), 2013; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015). Deshalb wurde in der Tabelle 3-7 genau diese Spanne verwendet.

Bei jeder Blutzuckermessung sind in der Regel auch sterile Einmal-Lanzetten notwendig, also eine pro Messung bzw. entsprechend pro Tag insgesamt eine bis drei Lanzetten.

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; Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, 2014; Kassenärztliche Vereinigung Bayern, 2015). Hinzu kommen Sachkosten in der Größenordnung von 8-9 €. Damit ergeben sich rund 108 € bis 134 € pro Patient für Schulungen.

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 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), 2013). 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 Insulin-Applikation 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 Lauertaxe 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 § 137 f 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 Insulin-Therapie 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
Kombinationstherapie Metformin + Saxagliptin (Komboglyze®) mit Insulin	Alle Patienten der gesamten Zielpopulation und mit Zusatznutzen	Nadeln/Zubehör zur Applikation des Insulins	83,22 € - 166,44 €	
		Blutzucker-messung: Teststreifen	87,60 € - 262,80 €	
		Blutzucker-messung: Lanzetten	6,94 € - 20,80 €	
		gesamt:	177,76 - 450,04 €	31.157.951 - 80.376.244 €
Kombinationstherapie Metformin + Insulin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Nadeln/Zubehör zur Applikation des Insulins	83,22 € - 166,44 €	
		Blutzucker-messung: Teststreifen	87,60 € - 262,80 €	
		Blutzucker-messung: Lanzetten	6,94 € - 20,80 €	
		gesamt:	177,76 - 450,04 €	31.157.951 - 80.376.244 €
Jede Kombinationstherapie mit Insulin	Alle Patienten der Zielpopulation und der Vergleichstherapie	Patienten-schulungen	0 bis 108€ bis 134€	0 € - 20.886.848 € (Population: 155.872)

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

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 #
Kombinationstherapie Metformin + Saxagliptin (Komboglyze [®]) mit Insulin	Alle Patienten der gesamten Zielpopulation und mit Zusatznutzen	Komboglyze [®] : 506,83 € Insulin: 404,11 € - 808,23 € GKV-Zusatzk.: 177,76 € - 450,04 € gesamt: 1088,70 - 1765,10 €	190.828.425 - 315.243.330 €
		unter Berücksichtigung Unterschied Insulindosis (-1,86 I.E./Tag): Komboglyze [®] : 506,83 € Insulin: 384,23 € - 788,34 € GKV-Zusatzk.: 177,76 € - 450,04 € gesamt: 1068,82 - 1745,21 €	187.343.838 - 311.691.016 €
Kombinationstherapie Metformin + Insulin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Metformin: 68,99 € Insulin: 404,11 € - 808,23 € GKV-Zusatzk.: 177,76 € - 450,04 € gesamt: 650,86 € - 1.327,26 €	114.083.392 - 237.045.981 €
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

#: In den eckigen Klammern [] sind die Unter- und Obergrenzen der Jahrestherapiekosten für die GKV aufgeführt, die sich aus der in Tabelle 3-1 geforderten Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall) bezogen auf die Zielpopulation ergeben.

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; I.E.: Internationale Einheit

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 Komboglyze[®]:

Packungsgröße: 196 Tabletten

Kosten pro Packung (196 Tabletten): 136,08 €

Benötigte Tablettenzahl pro Patient und Jahr: 730 Tabletten

→ Medikamenten-Kosten für Komboglyze[®] betragen demnach 506,83 € pro Patient und Jahr

Entsprechend wurden die weiteren Medikamentenkosten für Insulin (404,11 € - 808,23 €) und Metformin (68,99 €) pro Patient und Jahr berechnet. Aus der Spanne der Medikamentenkosten, der Spanne der Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen und der Spanne der Zielpopulation (175.281 – 178.598 Patienten) wurden schließlich die untere und obere Grenze der Jahrestherapiekosten GKV für die gesamt Zielpopulation berechnet.

Die nachgewiesene Insulineinsparung (siehe Modul 4 B, Abschnitt 4.3.1.3.1.4) durch Saxagliptin/ Komboglyze[®] wurde jeweils gesondert dargestellt und bei den Kosten der Insulintherapie berücksichtigt.

Gemäß der vom G-BA vorgegebenen Methodik gehen in die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht alle für die GKV wesentlichen Kosten ein, welche z.B. aufgrund des spezifischen Nebenwirkungsprofils der Arzneimittel entstehen bzw. durch diese verhindert werden. Dies gilt insbesondere für die Punkte Hypoglykämie und Adipositas. Zu den Kosten der Hypoglykämie existiert eine umfangreiche Literatur, wobei viele Kosten bereits kurzfristig auftreten, z. B. Krankenhauseinweisungen. Je nach Schwere der Hypoglykämie und Ermittlungsmethode der Kosten ergeben sich signifikante Kosten pro Ereignis, bei schweren Hypoglykämien etwa 3.000 € (von Ferber et al., 2007; Scherbaum et al., 2009). Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, verursacht auch eine Adipositas beim Typ-2-Diabetes mellitus Zusatzkosten (von Lengerke et al., 2010; von Lengerke und Krauth, 2011). Eine Gewichtsreduktion könnte diese Kosten bereits kurzfristig reduzieren (Yu et al., 2007). In der Kombination von Gewichtseffekt sowie den weiteren Faktoren des metabolischen Syndroms ergeben sich nicht nur medizinische Vorteile (siehe Modul 4), sondern auch direkte Kosteneinsparungen (Drösler et al., 2011).

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 und Komboglyze[®] können 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) sind für Komboglyze® zunächst Alter (≥ 18 Jahre) und als Fixkombination die minimale Metformindosis von 1.700 mg täglich zu berücksichtigen. Wie in Abschnitt 3.2.3 dargestellt, konnten diese beiden Einschränkungen bei der Darstellung der Zielpopulation anhand der Auswertung des Disease Analyzers (Meng und von Vultée, 2016) berücksichtigt werden, sodass in diesem Abschnitt auf die Versorgungsanteile fokussiert werden kann.

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. DMPs oder Arzneimittelvereinbarungen, beeinflussen die Versorgungsanteile der DPP4-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 DPP4-Inhibitoren nieder.

Bundesweit regeln die DMPs, 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 Human-Insulin. Bei der Verordnung anderer OADs, wie z.B. den Gliptinen, ist der behandelte 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 DMPs eingeschrieben, dies entspricht rund 70 Prozent der Gesamtpatientenpopulation mit Diabetes mellitus Typ 2 (KBV, 2014). Anhand des hohen 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 DPP4-Inhibitoren (Sitagliptin und Vildagliptin), welche analog auf Saxagliptin Anwendung fanden. Die Aufhebung der Therapiehinweise spricht dafür, dass deren Vorgaben in der Versorgungspraxis bereits durch andere Steuerungsinstrumente effektiv erreicht werden und den Versorgungsanteil der DPP4-Inhibitoren wirkungsvoll beschränken. Die Vorgaben betreffen zum einen den Aspekt, dass DPP4-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 OADs 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 DPP4-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, DPP4-Inhibitoren mit „rot“ gekennzeichnet. Auch die Ausgestaltung des Vertragsmodells der AOK-Bremen/Bremerhaven limitiert anhand eines Arzneimittelregisters den Anteil der DPP4-Inhibitoren. Die Patientenpopulation, welche im Rahmen eines HzV tatsächlich mit DPP4-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 DPP4-Inhibitoren abzielen. Die Auswirkungen der diversen Regulierungsinstrumente auf die Versorgungsanteile von DPP4-Inhibitoren sind kaum belastbar zu quantifizieren. Dennoch kann die Aussage getroffen werden, dass die vielfältigen Steuerungsinstrumente die maximale Patientenpopulation für Saxagliptin deutlich verkleinern.

Beobachtete Entwicklung

Bisher wurde eher eine allmähliche anstatt einer sprunghaften Versorgungsdurchdringung durch eine Behandlung mit Komboglyze® beobachtet, 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 2013 lag der Anteil der DPP-4-Inhibitoren insgesamt bei rund 270 Mio DDD (Freichel und Mengel, 2014). Davon entfielen rund 17 Mio DDD (6,3%) auf Saxagliptin insgesamt und 3,2 Mio DDD (1,2%) auf Komboglyze® (Freichel und Mengel, 2014). Somit ergibt sich derzeit für Komboglyze® ein deutlich geringerer Versorgungsanteil als die in Abschnitt 3.2.3 dargestellte, maximal denkbare Patientenpopulation.

Patientenzahl im Anwendungsgebiet

Die Zahlen des IMS® Disease Analyzers zeigen, dass die DPP-4-Inhibitoren in Monotherapie bei rund 228 Tausend Patienten eingesetzt werden (Meng und von Vultée, 2016). Demgegenüber wird die Kombinationstherapie Metformin und DPP-4-Inhibitor bei rund 617 Tausend Patienten verwendet, davon ca. 486 Tausend in Fixdosiskombination (siehe Abschnitt 3.2.4). Entsprechend ist die Kombination DPP-4-Inhibitoren mit Metformin das zahlenmäßig mit Abstand bedeutendste Anwendungsgebiet (siehe Modul 3A).

Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen

Aus den durchgeführten klinischen randomisierten Studien (siehe Modul 4) sind keine deutlich unterschiedlichen Abbruchquoten wegen unerwünschter Ereignisse für Saxagliptin bzw. Komboglyze[®] 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 (Analytic Hierarchy Process (AHP) oder Best Worst Scaling (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 Gewichtseffekte eine wichtige Rolle spielen, wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt (Marrett et al., 2009). Aufgrund des therapeutischen Profils von Komboglyze[®] erscheint deshalb eine gewisse Patientenpräferenz innerhalb der OAD wahrscheinlich. Eine verlässliche Quantifizierung ist jedoch nicht möglich.

Kontraindikationen

Die Fachinformation von Komboglyze[®] (AstraZeneca, 2015) beinhaltet insbesondere die Einschränkung für erwachsene Patienten (Alter 18 Jahre und älter) und aufgrund der Fixdosiskombination eine Einschränkung von mindestens 1.700 mg Metformin täglich. Beides wurde bei der Ermittlung der Zielpopulation berücksichtigt. Darüber hinaus bestehen weitere Gegenanzeigen zur Gabe von Komboglyze[®], 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.

Substitutionseffekte

Die Fachinformation von Komboglyze[®] (AstraZeneca, 2015) beinhaltet explizit eine Population, „[...] die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.“ Vor dem Hintergrund des beobachteten insgesamt hohen Anteils von Fixkombinationen bei den DPP-4-Inhibitoren in Deutschland (siehe Abschnitt 3.2.3) kann davon ausgegangen werden, dass es in nicht unerheblichem Anteil zur Substitution von der Kombination Saxagliptin und Metformin durch Komboglyze[®] kommt.

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 Komboglyze[®], der derzeit nur einen Bruchteil der DPP-4-Inhibitoren beträgt (Meng und von Vultée, 2016).

Eine ggf. stattfindende Substitution von der Kombination Saxagliptin und Metformin durch Komboglyze[®] führt zu einer Senkung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung, da für diese Patienten die Arzneimittelkosten für Metformin nicht mehr anfallen (siehe Tabelle 3-10).

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-Taxen Einträge (Stand Februar 2015), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der ab 2015 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation zu Komboglyze[®] sowie einer Recherche zu Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (<http://www.g-ba.de>), Spitzenverbandes Bund (<http://www.gkv-spitzenverband.de>) und 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] American Diabetes Association 2015. 7. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes care*, 38, S41-S48.
- [2] AstraZeneca 2015. Fachinformation Komboglyze, Stand 10/2015.
- [3] 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.
- [4] 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].
- [5] 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].
- [6] Drösler, S., Hasford, J., Kurth, B.-M., et al. 2011. Evaluationsbericht zum Jahresausgleich 2009 im Risikostrukturausgleich. Verfügbar: http://www.mm.wiwi.uni-due.de/fileadmin/fileupload/BWL-MEDMAN/Aktuelle_Meldungen/Gutachten_mit_Anlagen.pdf [Aufgerufen am 10.01.2012].
- [7] Freichel, M. & Mengel, K. 2014. Antidiabetika. In: SCHWABE U. & PFAFFRATH D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2014*. Springer.
- [8] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2009. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV) - Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2. *Bundesanzeiger*

- [Online], 35. Verfügbar: <http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/dmp/51/> [Aufgerufen am 29.06.2009].
- [9] 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].
- [10] 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 vom 23.Januar 2014* [Online]. Adresse: https://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].
- [11] 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].
- [12] GKV-Spitzenverband. 2013. Vereinbarung zum Apothekenabschlag nach § 130 SGB V vom 20. Juni 2013. Verfügbar: http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertrage/apotheken/AM_2013-06-20_Vereinbarung_Apothekenabschlag_130.pdf [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [13] 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].
- [14] Kassenärztliche Vereinigung Bayern. 2015. *Vergütungsübersicht DMP Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 sowie Diabetesvereinbarungen* [Online]. Adresse: <https://www.kvb.de/fileadmin/kvb/dokumente/Praxis/Alternative-Versorgungsformen/DMP/KVB-Uebersicht-Verguetung-Diabetes.pdf> [Aufgerufen am 01.06.2016].
- [15] Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe. 2014. *Vereinbarung nach § 73a SGB V zur Optimierung Versorgung von Typ 1- und Typ 2-Diabetikern im Rahmen strukturierter Behandlungsprogramme nach § 137f SGB V* [Online]. Adresse: http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/wl/dmp/diabetes1/nw_dmp_dm1_2_vertrag.pdf [Aufgerufen am 01.06.2016].
- [16] 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].

- [17] 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.
- [18] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [19] Meng, A. & von Vultée, C. 2016. IMS Disease Analyzer - Diabetes - Analysen im Rahmen des Value Dossiers Komboglyze Therapieschemata und Patientencharakteristika 2014 - Datenstand 11/2015.
- [20] 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. *Value in Health*, 16, A446.
- [21] Scherbaum, W. A., Goodall, G., Erny-Albrecht, K. M., et al. 2009. Cost-effectiveness of pioglitazone in type 2 diabetes patients with a history of macrovascular disease: a German perspective. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*, 7, 9.
- [22] Statistisches Bundesamt. 2016. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg) - Mikrozensus 2009.
- [23] von Ferber, L., Koster, I. & Hauner, H. 2007. Medical costs of diabetic complications total costs and excess costs by age and type of treatment results of the German CoDiM Study. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 115, 97-104.
- [24] von Lengerke, T., Hagenmeyer, E. G., Gothe, H., et al. 2010. Excess health care costs of obesity in adults with diabetes mellitus: a claims data analysis. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 118, 496-504.
- [25] von Lengerke, T. & Krauth, C. 2011. Economic costs of adult obesity: a review of recent European studies with a focus on subgroup-specific costs. *Maturitas*, 69, 220-9.
- [26] 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].
- [27] Yu, A. P., Wu, E. Q., Birnbaum, H. G., et al. 2007. Short-term economic impact of body weight change among patients with type 2 diabetes treated with antidiabetic agents: analysis using claims, laboratory, and medical record data. *Current medical research and opinion*, 23, 2157-69.

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.

Laut der Fachinformation (AstraZeneca, 2015) ist Komboglyze[®] als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Weiterhin (AstraZeneca, 2015):

„Komboglyze[®] ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.“

Und schließlich:

„Komboglyze[®] ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.“

Die empfohlene Dosis ist zweimal täglich 2,5 mg Saxagliptin als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin (1.700 bis 2.000 mg Tagesdosis in Komboglyze[®]).

Ältere Menschen (≥65 Jahre): Eine Dosisanpassung, die sich allein auf das Alter bezieht, wird nicht empfohlen. Da Metformin und Saxagliptin über die Nieren ausgeschieden werden, sollte Komboglyze[®] bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Niereninsuffizienz: Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Komboglyze[®] sollte nicht bei Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion angewendet werden.

Komboglyze® ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- „Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einer Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen jeglichen Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, eines anaphylaktischen Schocks und Angioödem (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8);
- diabetischer Ketoazidose, diabetischem Präkoma;
- mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation);
- akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, wie:
 - Dehydratation,
 - schwere Infektion,
 - Schock;
- einer akuten oder chronischen Erkrankung, die zu einer Gewebehypoxie führen kann, wie:
 - Herz- oder Lungeninsuffizienz,
 - kürzlich stattgefundenener Myokardinfarkt,
 - Schock;
- Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation);
- akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation);
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).“ (AstraZeneca, 2015)

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Für Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis einer Metformin-Monotherapie unzureichend kontrolliert sind

Patienten, die mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, sollten eine Dosis von Komboglyze[®] erhalten, die der Tagesgesamtdosis von 5 mg Saxagliptin entspricht, dosiert als zweimal täglich 2,5 mg, zuzüglich der bereits eingenommenen Dosis Metformin.

Für Patienten, die von separaten Saxagliptin- und Metformin-Tabletten umgestellt werden

Patienten, die von separaten Saxagliptin- und Metformin-Tabletten umgestellt werden, sollten die Dosen von Saxagliptin und Metformin erhalten, die bereits eingenommen werden.

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie aus Insulin und Metformin unzureichend kontrolliert sind, oder für Patienten, die mit einer Dreifach-Kombinationstherapie aus Insulin und separaten Metformin- und Saxagliptin-Tabletten ausreichend kontrolliert sind.

Die Dosis von Komboglyze[®] sollte 2,5 mg Saxagliptin zweimal täglich (5 mg Tagesgesamtdosis) und eine Metformin-Dosis ähnlich der bereits eingenommenen Dosis bereitstellen. Wenn Komboglyze[®] in Kombination mit Insulin angewendet wird, kann es erforderlich sein, die Insulin-Dosis zu reduzieren, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie aus einem Sulfonylharnstoff und Metformin unzureichend kontrolliert sind, oder für Patienten, die von einer Dreifach-Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metformin und einem Sulfonylharnstoff als separate Tabletten umgestellt werden.

Die Dosis von Komboglyze[®] sollte 2,5 mg Saxagliptin zweimal täglich (5 mg Tagesgesamtdosis) und eine Metformin-Dosis ähnlich der bereits eingenommenen Dosis bereitstellen. Wenn Komboglyze[®] in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff angewendet wird, kann es erforderlich sein, die Sulfonylharnstoff-Dosis zu reduzieren, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Komboglyze[®] sollte nicht bei Patienten mit mäßig bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2 der Fachinformation) angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Komboglyze[®] sollte nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2 der Fachinformation) angewendet werden.

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Da Metformin und Saxagliptin über die Nieren ausgeschieden werden, sollte Komboglyze® bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist notwendig, um eine Metformin-assoziierte Laktatazidose zu verhindern, insbesondere bei älteren Patienten (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Komboglyze® sollte zweimal täglich zu einer Mahlzeit eingenommen werden, um die mit Metformin verbundenen gastrointestinalen Nebenwirkungen zu vermindern.

Gegenanzeigen

Komboglyze® ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einer Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen jeglichen Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitor einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, eines anaphylaktischen Schocks und Angioödem (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation);
- diabetischer Ketoazidose, diabetischem Präkoma;
- mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4);
- akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, wie:
 - Dehydratation,
 - schwere Infektion,
 - Schock;
- einer akuten oder chronischen Erkrankung, die zu einer Gewebhypoxie führen kann, wie:
 - Herz- oder Lungeninsuffizienz,
 - kürzlich stattgefundenener Myokardinfarkt,
 - Schock;

- Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation);
- akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation);
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Komboglyze[®] sollte bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung einer Diabetes-bedingten Ketoazidose nicht angewendet werden.

Komboglyze[®] 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 Komboglyze[®] abgesetzt werden. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit Komboglyze[®] nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Im Rahmen der Erfahrungen mit Saxagliptin seit Markteinführung sind Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden.

Laktatazidose

Laktatazidose ist eine sehr seltene, jedoch schwerwiegende metabolische Komplikation (hohe Mortalität bei nicht sofortiger Behandlung). Sie kann aufgrund einer Akkumulation von Metformin, eines Bestandteils von Komboglyze[®], auftreten. Gemeldete Fälle einer Laktatazidose bei Patienten unter Metformin traten primär bei Diabetikern mit signifikanter Niereninsuffizienz auf. Die Inzidenz der Laktatazidose kann und sollte reduziert werden durch zusätzliche Bewertung damit assoziierter Risikofaktoren, wie schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, längeres Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberinsuffizienz und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen.

Diagnose

Die Laktatazidose wird charakterisiert durch azidotische Dyspnoe, Bauchschmerzen und Hypothermie gefolgt von Koma. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes, Plasma- Laktatspiegel über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/ Pyruvat-Quotienten. Besteht ein Verdacht auf eine metabolische Azidose, sollte die

Behandlung mit dem Arzneimittel abgebrochen und der Patient sofort in ein Krankenhaus eingewiesen werden (siehe Abschnitt 4.9 der Fachinformation).

Nierenfunktion

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Serum-Kreatinin-Konzentration regelmäßig bestimmt werden:

- mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion
- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit Serum-Kreatinin-Spiegeln an oder über der Obergrenze des Normalwertes sowie bei älteren Patienten.

Bei älteren Patienten ist eine verminderte Nierenfunktion häufig und asymptomatisch. Besondere Vorsicht ist in Situationen geboten, in denen die Nierenfunktion beeinträchtigt werden kann, z. B. bei Beginn einer antihypertensiven oder diuretischen Therapie, oder zu Beginn einer Behandlung mit einem nichtsteroidalen anti-inflammatorischen Arzneimittel (NSAR).

Operationen

Da Komboglyze[®] Metformin enthält, sollte die Behandlung 48 Stunden vor einer geplanten Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie unterbrochen werden. Komboglyze[®] sollte in der Regel nicht früher als 48 Stunden danach wieder eingenommen werden, und nur, nachdem die Nierenfunktion erneut untersucht und für normal befunden wurde.

Anwendung jodierter Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung jodierter Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen kann zu Nierenversagen führen. Dies wurde bei Patienten, die Metformin erhielten, mit Laktatazidose in Verbindung gebracht. Daher muss Komboglyze[®] vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden und darf erst 48 Stunden danach wieder angewendet werden, und nur, nachdem die Nierenfunktion erneut untersucht und für normal befunden wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Hauterkrankungen

In nichtklinischen toxikologischen Studien mit Saxagliptin wurde über ulzerative und nekrotische Hautläsionen an den Extremitäten von Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3). In klinischen Studien wurde keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet. Nach Markteinführung wurde über Hautausschlag in der Klasse der DPP-4-Inhibitoren berichtet. Hautausschlag wird zudem als ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Saxagliptin beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Daher wird im Rahmen der Routinebetreuung von Diabetes-Patienten eine Überwachung hinsichtlich Hauterkrankungen, wie z. B. Blasenbildung, Ulzeration oder Hautausschlag empfohlen.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Da Komboglyze® Saxagliptin enthält, darf es nicht bei Patienten angewendet werden, die schon einmal eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4-) Inhibitor hatten.

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 Angioödem. Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion gegen Saxagliptin vermutet wird, ist Komboglyze® abzusetzen, andere potenzielle Ursachen für das Ereignis sind zu bewerten und eine alternative Diabetes-Behandlung ist einzuleiten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8 der Fachinformation).

Veränderung des klinischen Zustands von Patienten mit zuvor kontrolliertem Typ-2-Diabetes

Da Komboglyze® Metformin enthält, sollte ein mit Komboglyze® zuvor gut kontrollierter Typ-2-Diabetes-Patient, der abnorme Laborwerte oder klinische Erkrankungen (insbesondere unklare oder schlecht zu definierende Erkrankungen) entwickelt, umgehend auf eine Ketoazidose oder Laktatazidose hin untersucht werden. Die Bewertung sollte Serum-Elektrolyte und Ketone, Blutzucker und, falls indiziert, Blut-pH-Wert, Laktat-, Pyruvat- und Metformin-Spiegel umfassen. Sollte eine Azidose in jeglicher Form auftreten, muss Komboglyze® sofort abgesetzt werden und andere geeignete korrektive Maßnahmen sind zu ergreifen.

Herzinsuffizienz

In der SAVOR-Studie wurde ein geringer Anstieg der Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz bei mit Saxagliptin behandelten Patienten gegenüber Placebo beobachtet, obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht festgestellt werden konnte (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Vorsicht ist geboten, wenn Komboglyze 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 DPP4-Inhibitoren wurde nach Markteinführung über Gelenkschmerzen berichtet, die auch stark sein können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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 DPP4-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, wie Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, oder Patienten, bei denen das humane Immunschwächesyndrom diagnostiziert wurde, sind im klinischen Programm von Saxagliptin nicht untersucht worden. Daher ist die Wirksamkeit und das Unbedenklichkeitsprofil von Saxagliptin bei diesen Patienten nicht bekannt.

Anwendung mit potenten 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 der Fachinformation).

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hypoglykämien verursachen

Insulin und Sulfonylharnstoffe sind bekannt dafür, Hypoglykämien auszulösen. Um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, kann es deshalb erforderlich sein, die Dosis des Insulins oder des Sulfonylharnstoffs bei Kombination mit Komboglyze[®] zu reduzieren.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mehrerer Dosen von Saxagliptin (2,5 mg zweimal täglich) und Metformin (1.000 mg zweimal täglich) veränderte bei Patienten mit Typ-2-Diabetes weder die Pharmakokinetik von Saxagliptin noch die von Metformin wesentlich.

Es wurden keine formalen Interaktionsstudien zu Komboglyze[®] durchgeführt. Die folgenden Aussagen geben die für die einzelnen Wirkstoffe verfügbaren Informationen wieder.

Saxagliptin

Die unten beschriebenen klinischen Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln gering ist.

Die Metabolisierung von Saxagliptin wird hauptsächlich durch Cytochrom P450 3A4/5 (CYP3A4/5) vermittelt. In in-vitro-Studien inhibierten Saxagliptin und sein Hauptmetabolit weder CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oder 3A4, noch induzierten sie CYP1A2, 2B6, 2C9 oder 3A4. In Studien mit gesunden Probanden veränderte sich weder die Pharmakokinetik von Saxagliptin noch die seines Hauptmetaboliten bedeutsam durch Metformin, Glibenclamid, Pioglitazon, Digoxin, Simvastatin, Omeprazol, Antazida oder Famotidin. Darüber hinaus wurde die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Pioglitazon, Digoxin, Simvastatin, den wirksamen Bestandteilen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (Ethinylestradiol und Norgestimat), Diltiazem oder Ketoconazol durch Saxagliptin nicht wesentlich verändert.

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

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin mit dem starken CYP3A4/5-Inhibitor Ketoconazol erhöhte die C_{\max} - und AUC-Werte von Saxagliptin um 62% bzw. das 2,5-fache, und 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 senkte die C_{\max} - und AUC-Werte von Saxagliptin um 53% bzw. 76%. Die Exposition des aktiven Metaboliten und die Hemmung der Plasma-DPP-4-Aktivität wurden über ein Dosisintervall nicht durch Rifampicin beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und anderen CYP3A4/5-Induktoren als Rifampicin (wie z. B. 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 einem starken CYP3A4-Induktor angewendet wird.

Die Auswirkungen von Rauchen, Diät, pflanzlichen Mitteln und Alkoholkonsum auf die Pharmakokinetik von Saxagliptin wurden nicht speziell untersucht.

Metformin

Nicht empfohlene Kombinationen

Es besteht ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose bei akuter Alkoholvergiftung (insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung) durch den Wirkstoff Metformin in Komboglyze[®] (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Der Konsum von Alkohol und alkoholhaltigen Arzneimitteln sollte vermieden werden.

Kationische Substanzen, die durch renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden (z. B. Cimetidin), können durch Konkurrenz um gemeinsame renale tubuläre Transportsysteme mit Metformin interagieren. Eine an sieben normalen, gesunden Probanden durchgeführte Studie ergab, dass Cimetidin, 400 mg zweimal täglich angewendet, die systemische Exposition (AUC) von Metformin um 50% und die C_{\max} -Werte um 81% erhöhte. Daher sollten eine enge Überwachung der Blutzuckerkontrolle, eine Dosisanpassung innerhalb der empfohlenen Dosierung sowie eine Änderung der Diabetesbehandlung in Betracht gezogen werden, wenn kationische Arzneimittel, die durch renale tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, gleichzeitig angewendet werden.

Die intravasculäre Anwendung von jodierten Kontrastmitteln in radiologischen Untersuchungen kann zu Nierenversagen führen, was zu einer Akkumulation von Metformin und dem Risiko einer Laktatazidose führt. Daher muss Komboglyze[®] vor oder zum Zeitpunkt der Untersuchung abgesetzt werden und darf erst 48 Stunden danach wieder angewendet werden, und nur, nachdem die Nierenfunktion erneut untersucht und für normal befunden wurde (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Kombinationen, bei denen Vorsicht geboten ist

Glukokortikoide (systemisch und lokal angewendet), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Aktivität. Der Patient sollte darüber informiert und häufigere Blutzuckermessungen vorgenommen werden, vor allem zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des anti-hyperglykämischen Arzneimittels während der Therapie mit dem anderen Arzneimittel sowie nach dessen Absetzen angepasst werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Komboglyze[®] oder Saxagliptin wurde bei schwangeren Frauen nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosierungen von Saxagliptin allein oder in Kombination mit Metformin gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Eine begrenzte Datenmenge deutet darauf hin, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen nicht mit einem erhöhten Risiko von angeborenen Missbildungen verbunden ist. Tierstudien mit Metformin weisen nicht auf schädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale oder fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung hin (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Komboglyze[®] sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn die Patientin wünscht, schwanger zu werden, oder wenn eine Schwangerschaft eintritt, sollte die Behandlung mit Komboglyze[®] abgesetzt und so schnell wie möglich zu einer Insulin-Behandlung gewechselt werden.

Stillzeit

Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Saxagliptin und/oder Metaboliten und Metformin in die Milch gezeigt. Es ist nicht bekannt, ob Saxagliptin in die Muttermilch übergeht, aber Metformin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Komboglyze[®] darf daher bei Frauen, die stillen, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Fertilität

Die Wirkung von Saxagliptin auf die Fruchtbarkeit des Menschen wurde nicht untersucht. Auswirkungen auf die Fertilität wurden an männlichen und weiblichen Ratten bei hohen Dosen, die zu offenkundigen Anzeichen von Toxizität führten, beobachtet (siehe Abschnitt

5.3 der Fachinformation). Für Metformin haben tierexperimentelle Studien keine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation)

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Es wurden keine therapeutischen klinischen Studien mit Komboglyze-Tabletten durchgeführt, jedoch wurde die Bioäquivalenz von Komboglyze mit gleichzeitig angewendetem Saxagliptin und Metformin nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Saxagliptin

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

4.148 Patienten mit Typ-2-Diabetes, darunter 3.021 mit Saxagliptin behandelte Patienten, wurden zur Untersuchung der Wirkungen von Saxagliptin auf die Blutzuckerkontrolle in sechs doppelblinde, kontrollierte klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien 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 1.681 Patienten mit Typ-2-Diabetes, darunter 882 mit Saxagliptin 5 mg behandelte Patienten, die in fünf doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien zur Untersuchung der Wirkungen von Saxagliptin auf die Blutzuckerkontrolle randomisiert wurden, war die Gesamthäufigkeit von UEs bei Patienten, die mit Saxagliptin 5 mg behandelt wurden, ähnlich der von Placebo. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von UEs war bei Patienten, die Saxagliptin 5 mg erhielten, im Vergleich zu Placebo höher (3,3 % im Vergleich zu 1,8 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die für ≥ 5 % der mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten und häufiger als für mit Placebo behandelte Patienten berichtet wurden oder die für ≥ 2 % der mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten und ≥ 1 % häufiger im Vergleich zu Placebo berichtet wurden, sind in Tabelle 1 der Fachinformation aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich

($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) oder sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 der Fachinformation: Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklassen

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Behandlungsregime Saxagliptin mit Metformin¹
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektion der oberen Atemwege	Häufig
Harnwegsinfektion	Häufig
Gastroenteritis	Häufig
Sinusitis	Häufig
Nasopharyngitis	Häufig ²
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	Häufig

1 Schließt Saxagliptin in der Add-on-Kombination mit Metformin und der initialen Kombination mit Metformin ein.

2 Nur in der initialen Kombinationstherapie.

Erfahrungen seit Markteinführung aus klinischen Studien und Spontanberichten

Tabelle 2 der Fachinformation zeigt zusätzliche Nebenwirkungen, die im Rahmen der Erfahrungen mit Saxagliptin seit Markteinführung gemeldet worden sind. Die Häufigkeiten basieren auf Erfahrungen aus klinischen Studien.

Tabelle 2 der Fachinformation: Häufigkeit zusätzlicher Nebenwirkungen nach Systemorganklassen

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen¹
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Übelkeit	Häufig
Pankreatitis	Gelegentlich
Obstipation	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeitsreaktionen ² (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation)	Gelegentlich
Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischen Schocks (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation)	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Angioödem (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation)	Selten
Dermatitis	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich
Hautausschlag ²	Häufig
Urtikaria	Gelegentlich

1 Die Schätzungen für die Häufigkeiten basieren auf einer gepoolten Analyse der klinischen Studien für die Saxagliptin-Monotherapie, die add-on-Kombination mit Metformin und die initiale Kombination mit Metformin, die add-on-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und die add-on-Kombination mit einem Thiazolidindion.

2 Diese Nebenwirkungen wurden auch in klinischen Studien vor der Zulassung identifiziert, entsprechen aber nicht den Kriterien der Tabelle 1.

Ergebnisse der SAVOR-Studie

Die SAVOR-Studie schloss 8.240 Patienten ein, die mit Saxagliptin 5 mg oder 2,5 mg einmal täglich behandelt wurden, sowie 8.173 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 täglichen 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 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 [Hazard Ratio (HR)=1,27; 95 % Konfidenzintervall (CI) 1,07; 1,51; p=0,007]. Siehe auch Abschnitt 5.1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

UEs, für die der Prüfarzt zumindest einen möglichen Zusammenhang mit dem Arzneimittel in Betracht zog und die bei mindestens zwei weiteren mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe berichtet wurden, werden im Folgenden, unterteilt nach Behandlungsregimen, beschrieben.

In der Monotherapie: Schwindel (häufig) und Erschöpfung (häufig). In der Add-on-Therapie mit Metformin: Dyspepsie (häufig) und Myalgie (häufig). In der initialen Kombination mit Metformin: Gastritis (häufig), Arthralgie (auch im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung berichtet, siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation) (gelegentlich), Myalgie (gelegentlich) und erektile Dysfunktion (gelegentlich). In der Add-on-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff: Schwindel (häufig), Erschöpfung (häufig) und Flatulenz (häufig).

Hypoglykämie

Als Basis für die Nebenwirkung Hypoglykämie dienten alle Berichte über Hypoglykämie; eine gleichzeitige Glukosemessung war nicht erforderlich. Die Häufigkeit der berichteten Hypoglykämiefälle unter Saxagliptin 5 mg gegenüber Placebo, als Add-on-Therapie mit Metformin gegeben, betrug 5,8 % gegenüber 5 %. Die Häufigkeit der berichteten Hypoglykämiefälle betrug 3,4 % bei nicht-vorbehandelten Patienten, denen Saxagliptin 5 mg plus Metformin gegeben wurde, und 4,0 % bei Patienten, denen nur Metformin gegeben wurde. Im Rahmen der Add-on-Therapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin) betrug die Gesamthäufigkeit berichteter Hypoglykämiefälle 18,4 % unter Saxagliptin 5 mg und 19,9 % unter Placebo.

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

Untersuchungen

In allen klinischen Studien war die Häufigkeit von UEs in Bezug auf Labor-Parameter bei Patienten, die Saxagliptin 5 mg bzw. Placebo erhielten, ähnlich. Es wurde eine leichte Abnahme der absoluten Lymphozytenanzahl beobachtet. In der Placebo-kontrollierten gepoolten Analyse wurde, ausgehend von einer mittleren absoluten Lymphozytenanzahl von etwa 2200 Zellen/ μ l, eine mittlere Abnahme von etwa 100 Zellen/ μ l im Vergleich zu Placebo beobachtet. Die mittlere absolute Lymphozytenanzahl blieb bei einer täglichen Anwendung über eine Dauer von bis zu 102 Wochen stabil. Die Abnahme der Lymphozytenanzahl war nicht mit klinisch relevanten Nebenwirkungen verbunden. Die klinische Signifikanz dieser Abnahme der Lymphozytenzahl im Verhältnis zu Placebo ist nicht bekannt.

Metformin

Daten aus klinischen Studien und nach Markteinführung

Tabelle 3 stellt Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und nach Häufigkeitskategorie dar. Die Häufigkeitskategorien basieren auf den Informationen, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Metformin in der Europäischen Union verfügbar sind.

Tabelle 3 der Fachinformation: Häufigkeit der Nebenwirkungen von Metformin, die in klinischen Studien und aus Daten seit Markteinführung bestimmt wurde

Systemorganklasse	Häufigkeit
Nebenwirkung	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Laktatazidose	Sehr selten
Vitamin-B12-Mangel ¹	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Metallischer Geschmack	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gastrointestinale Symptome ²	Sehr häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	
Leberfunktionsstörungen, Hepatitis	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Urtikaria, Erythem, Juckreiz	Sehr selten

¹ Die langfristige Behandlung mit Metformin ist mit einer Abnahme der Vitamin-B12-Resorption in Verbindung gebracht worden, die sehr selten zu einem klinisch signifikanten Vitamin-B12-Mangel führen kann (z. B. megaloblastische Anämie).

² Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit treten meist zu Beginn der Therapie auf und bilden sich in den meisten Fällen spontan zurück.

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Bezüglich einer Überdosierung mit Komboglyze liegen keine Daten vor.

Saxagliptin

Bei einer täglichen oralen Dosis von bis zu 400 mg über 2 Wochen (entspricht dem 80-fachen der empfohlenen Dosis) hat sich Saxagliptin als gut verträglich, ohne klinisch bedeutsamen Effekt auf das QTc-Intervall oder die Herzfrequenz, erwiesen. Im Falle einer Überdosierung sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlung erfolgen. Saxagliptin und sein Hauptmetabolit können mittels Hämodialyse eliminiert werden (23 % der Dosis über 4 Stunden).

Metformin

Eine starke Überdosierung oder die begleitenden Risiken von Metformin können zu einer Laktatazidose führen. Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss im

Krankenhaus behandelt werden. Die effektivste Methode, um Laktat und Metformin zu entfernen, ist die Hämodialyse.

[...]

Präklinische Daten zur Sicherheit

Gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und Metformin

Eine 3-monatige Studie an Hunden und embryo-fetale Entwicklungsstudien an Ratten und Kaninchen wurden mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und Metformin bei trächtigen Ratten und Kaninchen während der Organogenese-Phase war nach einer Dosis, die bei Ratten systemische Konzentrationen (AUC) bis zum 100- bzw. 10-fachen der maximalen empfohlenen Dosis für den Menschen (recommended human dose, RHD; 5 mg Saxagliptin und 2000 mg Metformin) und beim Kaninchen systemische Konzentrationen des 249- bzw. 1,1-fachen der RHD ergab, bei beiden Spezies weder embryolethal noch teratogen. Bei Ratten beschränkte sich eine geringfügige Entwicklungstoxizität auf eine höhere Inzidenz verzögerter Knochenbildung („gewellte Rippen“); eine damit zusammenhängende maternale Toxizität beschränkte sich auf eine Gewichtsabnahme von 5-6 % im Verlauf des 13. bis 18. Tages der Trächtigkeit, sowie auf eine damit verbundene verminderte Nahrungsaufnahme durch die Mutter. Bei Kaninchen wurde die gleichzeitige Anwendung von vielen Muttertieren schlecht vertragen und führte zu Tod, Sterblichkeit oder Fehlgeburten. Unter den überlebenden Muttertieren mit auswertbaren Würfen beschränkte sich die maternale Toxizität jedoch auf eine geringfügige Abnahme des Körpergewichts im Verlauf des 21. bis 29. Tages der Trächtigkeit; und die damit verbundene Entwicklungstoxizität bei diesen Würfen beschränkte sich auf einen fetalen Körpergewichtsverlust von 7 % sowie auf eine geringe Inzidenz von verzögerter Knochenbildung des fetalen Zungenbeins.

Mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin wurde eine 3-monatige Studie an Hunden durchgeführt. Es wurde keine Kombinationstoxizität bei AUC-Expositionen des 68- bzw. 1,5-fachen der RHD für Saxagliptin und Metformin beobachtet.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien mit der Kombination der Wirkstoffe von Komboglyze durchgeführt, um Karzinogenese, Mutagenese oder eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit zu bewerten. Die folgenden Daten basieren auf den Ergebnissen aus Einzelstudien zu Saxagliptin und Metformin.

Saxagliptin

Bei Cynomolgus-Affen verursachte Saxagliptin reversible Hautläsionen (Schorf, Ulzerationen sowie Nekrosen) an den Extremitäten (Schwanz, Fingern, Skrotum und/oder Nase) bei Dosen von ≥ 3 mg/kg/Tag. Der no-effect-level (NOEL) für Läsionen beträgt das 1- bzw. 2-fache der

Humanexposition von Saxagliptin und seinem Hauptmetaboliten bei der empfohlenen Dosis für den Menschen von 5 mg/Tag (RHD).

Die klinische Bedeutung der Hautveränderungen ist nicht bekannt, jedoch wurden keine klinischen Korrelate zu den Hautveränderungen bei Affen in klinischen Studien mit Saxagliptin am Menschen beobachtet.

Über Immunsystem-bezogene Befunde 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 Humanexposition bei RHD entsprach.

In-vivo und in-vitro war Saxagliptin in einer konventionellen Reihe genotoxischer Studien nicht genotoxisch. In einer Karzinogenitätsuntersuchung über 2 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 war bei keiner Dosierung, die an Ratten und Kaninchen untersucht wurde, teratogen. Hohe Saxagliptin-Dosen führten bei Ratten zu einer Reduktion der Ossifikation (Entwicklungsverzögerung) des fetalen Beckens und einer Abnahme des fetalen Körpergewichts (bei gleichzeitiger maternaler Toxizität) bei einem NOEL, der für Saxagliptin dem 303-fachen bzw. für den Hauptmetaboliten dem 30-fachen der Humanexposition 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- bzw. 224-fach erhöht gegenüber der Humanexposition von Saxagliptin und seinem Hauptmetaboliten bei RHD). In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten führte Saxagliptin bei Rattenjungen zu einer Gewichtsabnahme bei maternal toxischen Dosen, mit einem NOEL, der für Saxagliptin 488- bzw. für den Hauptmetaboliten 45-fach gegenüber der Humanexposition bei RHD lag. Die Auswirkungen auf das Körpergewicht der Nachkommen wurden an Weibchen bis zum 92. Tag nach der Geburt und bei Männchen bis zum 120. Tag nach der Geburt beobachtet.

Metformin

Basierend auf konventionellen Studien zur pharmakologischen Sicherheit, Toxizität bei wiederholten Dosen, Genotoxizität, zum karzinogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität ergeben präklinische Daten zu Metformin keine besonderen Gefahren für den Menschen.“

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 Komboglyze® 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 Komboglyze® 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 Unternehmens, um die Risiken bei der Anwendung von Komboglyze® zu minimieren und einen bestimmungsgemäßen Gebrauch zu sichern (AstraZeneca, 2016). Bei seiner Bewertung kam der 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-Risk-Management-Plans folgende Risiken beschrieben und im EPAR aufgelistet (European Medicines Agency (EMA), 2011); 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), 2011). Um den Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse (Tod, Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall) zu untersuchen, wurden entsprechende Outcome-Studien umgesetzt (insbes. NCT01107886 in clinicaltrials.gov, 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 zur Kombination mit DPP-4-Inhibitoren 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), 2014) wurden die 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), 2014):

im März 2012 war ein Rote-Hand-Brief zu Onglyza® (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 Population sowohl bei den Patienten, die mit Saxagliptin behandelt wurden, als auch bei den mit Placebo behandelten Patienten 0,3% (AstraZeneca, 2015). Die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen betrug sowohl bei den mit Saxagliptin als auch bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,1% (AstraZeneca, 2015).

Der RMP zu Komboglyze (AstraZeneca, 2016) fasst die Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch wie folgt zusammen:

Tabelle 3-H Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung RMP Tabelle V-20

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Laktatazidose	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
Überempfindlichkeitsreaktionen	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
Pakreatitis	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
Hepatitis	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
Vitamin B12-Mangel	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
Hautläsionen (Ulcer, Erosionen, Nekrosen)	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
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
Bauchspeicheldrüsenkarzinom	keine Maßnahmen	nicht zutreffend
Opportunistische Infektionen	keine Maßnahmen	nicht zutreffend

Herzversagen	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	keine weiteren Maßnahmen
Kinder und Jugendliche	Sicherheit in dieser Population nicht untersucht. Gegenwärtig durchgeführte/geplante Studien in pädiatrischen Populationen sind im Abschnitt III:4.1 des RMP dargestellt. Spezifische Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sind in der Fachinformation beschrieben.	keine weiteren Maßnahmen
Anwendung während der Schwangerschaft/Stillzeit	Spezifische Informationen zur Anwendung während der Schwangerschaft/Stillzeit finden sich in der Fachinformation.	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 Risk-Management-Plan 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 Komboglyze[®] Fachinformation, dem EPAR sowie den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit Komboglyze[®] 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 2015. Fachinformation Komboglyze, Stand 10/2015.
- [2] AstraZeneca 2016. European Union Risk Management Plan (EU RMP) for Saxagliptin and Metformin HCl Fixed Dose Combination (Komboglyze).
- [3] 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].
- [4] European Medicines Agency (EMA). 2011. *European Public Assessment Report (EPAR) for Komboglyze* [Online]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002059/WC500119390.pdf. [Aufgerufen am 10.02.2015].
- [5] European Medicines Agency (EMA). 2014. *Komboglyze 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/002059/WC500128446.pdf. [Aufgerufen am 10.02.2015].

