

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA/
AstraZeneca GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.11.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	32
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
Add on	Zugabe zu
ADOPT	A Diabetes Outcome Progression Trial
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ARR	Absolute Risikoreduktion
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
BAnZ	Bundesanzeiger
BfArM	Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMS/AZ	Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca
CV	Kardiovaskulär
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
DPP4i	Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EUDRACT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
GLP-1a	Glucagon-Like-Peptide-1-Analoga
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
KI	Konfidenzintervall
MTC	Mixed Treatment Comparison (Netzwerk-Meta-Analyse)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MWD	Mittelwertdifferenz
NW	Nebenwirkungen
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
pU	pharmazeutisches Unternehmen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RRR	Relative Risikoreduktion
SMDW	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SU	Sulfonylharnstoff(e)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T2D	Typ-2-Diabetes
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction (unabhängige akademische Studiengruppe)
TZD	Thiazolidindion(e)
UE	Unerwünschtes Ereignis
W	Wochen
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier


1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca GmbH	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Anschrift:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel	Arnulfstr. 29 80636 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dr. Claus Runge
Position:	Vice President Corporate Affairs
Adresse:	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
Telefon:	04103 70 8 3933
Fax:	04103 70 87 3933
E-Mail:	Claus.Runge@astrazeneca.com
Unterschrift:	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG
Anschrift:	Bristol-Myers Squibb House Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge Middlesex UB8 1DH Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Metformin+Saxagliptin
Markenname:	Komboglyze®
ATC-Code:	A10BD10

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Komboglyze® ist eine oral verfügbare Fixkombination aus dem Biguanid Metformin und Saxagliptin, einem Dipeptidyl-Peptidase-4- (DPP-4) Inhibitor, der den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-Like-Peptide-1 und Glucose-dependent insulinotropic polypeptide hemmt. Diese Hormone stimulieren in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme die Insulinsekretion und hemmen die Glukagonsekretion. Diese Hormone sind bei T2D gestört. Saxagliptin senkt so den Nüchternblutzucker und die postprandiale Glukosekonzentration. Metformin hemmt die hepatische Glukoseproduktion, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität. Beide Substanzen haben jeweils ein niedriges Hypoglykämie-Risiko, das sich in der Kombination der beiden Wirkstoffe nicht erhöht. Weiterhin erhöhen beide das Körpergewicht nicht.

In Bioäquivalenzstudien wurde nachgewiesen, dass die Fixkombination aus beiden Wirkstoffen mit einer Kombination der Monosubstanzen gleichwertig ist.

DPP4i in fixer Kombination mit Metformin unterscheiden sich grundsätzlich von anderen zur Behandlung von T2D zur Verfügung stehenden Therapien: α -Glukosidasehemmer (oral, vermindern die Glukoseaufnahme aus dem Darm, sehr häufig gastrointestinale NW), Glitazone (oral, steigern die Insulinsensitivität, Risiko von Herzinsuffizienz und Frakturen), GLP-1-Analoga (Injektion, Inkretinmimetika), Sulfonylharnstoffe / SU-Analoga (oral, glukoseunabhängige Steigerung der Insulinsekretion) sowie Insulin (Injektion, Insulinersatz, bergen das Risiko von Hypoglykämien und führen zur Gewichtszunahme). Pioglitazon ist in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Fixkombination mit Metformin verfügbar, alle anderen Medikamente sind nur frei mit Metformin kombinierbar.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	24.11.2011	A
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.	24.10.2012	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Kodierung A: Kombinationstherapie Saxagliptin + Metformin (Komboglyze[®])

Kodierung B: Kombinationstherapie Saxagliptin + Metformin (Komboglyze[®]) mit Insulin

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie: Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)	Sulfonylharnstoff+Metformin
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Insulin	Metformin+Humaninsulin

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Beratungsgespräch (2011-B-0201) vom 11.08.2011 legte der G-BA Metformin+SU (Glibenclamid, Glimepirid) als zVT für das Anwendungsgebiet A fest.

BMS/AZ folgt dem Vorschlag des G-BA zur zVT, wenngleich die vorgegebene zVT Einschränkungen unterliegt. Die Kombination Glibenclamid+Metformin wird wegen des unklaren Sicherheitsrisikos bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte kritisch diskutiert.

In Kodierung A wird Glipizid, ein SU, dessen Zulassung in Deutschland laut AMIS-Datenbank im Jahr 2007 erloschen ist, berücksichtigt. Dies wird wie folgt begründet:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Glipizid ist ein weltweit, darunter auch in der EU (z. B. Frankreich, Belgien, Portugal, Spanien, UK) und den USA, zur Therapie des T2D zugelassener und eingesetzter SU.
- Die Zulassung von Glipizid in Deutschland ist am 10.10.2007 automatisch erloschen, da das vertreibende pU keine Verlängerung beantragt hat.
- Glipizid+Metformin wurde in einer großen multizentrischen, internationalen RCT D1680C00001 mit Saxagliptin+Metformin direkt verglichen. Gemäß § 5 Abs. 3 AM-NutzenV sind für die erstmalige Bewertung eines Arzneimittels mit neuem Wirkstoff zum Zeitpunkt der Markteinführung grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen. Der Vergleich mit Glipizid wurde bei der Studienplanung mit der EMA abgestimmt und die Studie wurde vom BfArM bewilligt. Die Studie startete im Juni 2007 (EUDRACT Nummer 2007-003998-55 erteilt am 11. Juni 2007), zu einem Zeitpunkt zu dem eine gültige Zulassung von Glipizid auch in Deutschland vorlag.
- Glimepirid wurde mit Beschluss des G-BA vom 15.11.2005 in eine Festbetragsgruppe der Stufe 2, „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“, zusammen mit Glipizid sowie weiteren Wirkstoffen der Substanzklasse der SU eingruppiert (BAnZ 2006). Dieser Beschluss ist aktuell in Kraft. Damit hat der G-BA für Glipizid und Glimepirid eine pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit festgestellt. Der G-BA erläutert in seiner Presseinformation vom 16.11.2005 weitergehend, dass mit den Beschlüssen vom 15.11.2005 patentgeschützte Arzneimittel in bereits existierende Festbetragsgruppen eingeordnet worden seien, die keine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer NW, mit sich brächten.
- Im Modul 3 A wird mittels einer systematischen Literaturrecherche der Nachweis erbracht, dass Glibenclamid und Glipizid hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit vergleichbar sind.
- Dies korrespondiert mit einer früheren Feststellung des G-BA; dieser hat in den tragenden Gründen zum Beschluss über eine Änderung der AM-RL in Anlage 4 bzgl. Therapiehinweis zu Sitagliptin (vom 10. April 2008) die Vergleichbarkeit von Glipizid und Glibenclamid konstatiert (Zitat aus dem Beschluss in den tragenden Gründen, S. 24: „Die vorgelegte Literatur belegt jedoch ausreichend, dass Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist...“).

Die Darstellung der klinischen Evidenz basiert auf dem Vergleich mit Glipizid, während für die Kostenkalkulation nur Glibenclamid und Glimepirid herangezogen wurden.

In dem Beratungsgespräch zu Onglyza® am 13.08.2012 antwortete der G-BA auf eine entsprechende Anfrage von BMS/AZ, dass in der Kombinationstherapie Saxagliptin+Insulin mit oder ohne Metformin die zVT Humaninsulin+Metformin ist. Diese Vorgabe hat BMS/AZ auf die Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)+Insulin übertragen. Der Vergleich in der Kodierung B wird deshalb mit Metformin+Humaninsulin durchgeführt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Anwendungsgebiet A: Kombinationstherapie mit Metformin

Die Nutzenbewertung basiert auf der aktivkontrollierten Studie D1680C00001 (Metformin+Saxagliptin versus Metformin+Glipizid) in der **Zielpopulation** (mindestens 1700 mg Metformin). Darüber hinaus wurde zur Beurteilung des kardiovaskulären Sicherheitsprofils ein indirekter Vergleich von drei Metaanalysen der Saxagliptin- bzw. Sulfonylharnstoff-Studien durchgeführt.

Aktiv kontrollierte Studie

Blutzuckersenkung (HbA1c): In der Studie D1680C00001 war die Differenz der mittleren HbA1c-Senkung vom Ausgangswert mit Metformin+Saxagliptin dem Effekt einer Behandlung mit Metformin+Glipizid nicht unterlegen:

- 52 Wochen: MWD [95%-KI] 0,11% [-0,04; 0,26]
- 104 Wochen: MWD [95%-KI] -0,01% [-0,16;0,15]

Hypoglykämien: Es ergab sich unter Behandlung mit Metformin+Saxagliptin nach 104 Wochen eine signifikant niedrigere Anzahl von Hypoglykämien:

- Patientenberichtete: ARR 38,9%; OR [95%-KI] 0,05 [0,02; 0,10]
- Bestätigte: ARR 10,4%; OR [95%-KI] 0,02 [0,00; 0,30]

Bei gemeinsamer Bewertung der Blutzuckersenkung und der Anzahl der Hypoglykämien ergibt sich damit hinsichtlich der Hypoglykämierate ein Vorteil für Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+SU.

Dies wird auch dadurch bestätigt, dass signifikant mehr Patienten mit Metformin+Saxagliptin einen HbA1c-Wert <6,5% ohne Auftreten einer Hypoglykämie erreichten (52 Wochen: OR [95%-KI]: 2,06 [1,29;3,29]; 104 Wochen 2,09 [1,64;3,07]). Auch für die Erreichung eines

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

moderateren HbA1c-Zielwerts von <7% ohne eine Hypoglykämie, ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Saxagliptin+Metformin (52 Wochen: OR [95%-KI]: 1,70 [1,09;2,64]; 104 Wochen 2,22[1,33;3,70]).

Gewicht: Sowohl nach 52 Wochen als auch nach 104 Wochen wurde unter Behandlung mit Metformin+Saxagliptin eine signifikante Gewichtsreduktion (-1,4 kg nach 52, -1,6 kg nach 104 Wochen) registriert, während es unter Behandlung mit Metformin+Glipizid zu einer signifikanten Gewichtszunahme (+1,3 kg nach 52 Wochen, +1,3 kg nach 104 Wochen) kam. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (MWD [95%-KI]) betrug -2,6 kg [-3,3;-1,9] nach 52 Wochen und -2,9 kg [-3,7;-2,1] nach 104 Wochen. Die Anzahl der Patienten, die $\geq 7\%$ Gewicht zunahm, war unter Metformin+Saxagliptin statistisch signifikant niedriger als unter Metformin+Glipizid (OR [95%-KI] nach 52 Wochen: 0,07 [0,01;0,53]; nach 104 Wochen: 0,10 [0,02;0,45]).

Sicherheit: Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Gesamtraten unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, kardialer Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

In einer weiteren Analyse wurden den Daten zum Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte unter Saxagliptin-Behandlung aus der Meta-Analyse von Frederich et al. die Daten der Sulfonylharnstoff-Behandlung aus zwei systematischen Reviews gegenübergestellt. Für die Endpunkte „Kardiovaskuläre Ereignisse“, „Kardiovaskulärer Tod“ und „Gesamtmortalität“ konnte ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden. In Bezug auf den kardiovaskulären Tod und die Gesamtmortalität konnten jeweils signifikante Unterschiede zugunsten von Saxagliptin beobachtet werden (OR [95%-KI]: 0,28 [0,10;0,77] bzw. 0,34 [0,14;0,83]). Das bedeutet, dass unter der Saxagliptin-Behandlung weniger Patienten verstarben als unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen. Da die zwei größten in der Analyse eingeschlossenen Studien (CV181014 und CV181039) mit der Kombination von Metformin+Saxagliptin durchgeführt wurden, kann von einem positiven kardiovaskulärem Profil von Komboglyze[®] ausgegangen werden.

Anwendungsgebiet B: Kombination mit Insulin

Die Nutzenbewertung basiert auf der Studie CV181057 (Phase-III-Zulassungsstudie; RCT), in die erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eingeschlossen wurden, deren Blutzuckerwert mit mindestens 30 IE Insulin täglich (allein oder in Kombination mit Metformin) nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurden die Ergebnisse der Zielpopulation betrachtet, die eine Kombinationsbehandlung aus Saxagliptin plus Insulin und mindestens 1700 mg Metformin erhielten, und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin+Metformin verglichen. In der Studie war nach den ersten 24 Wochen eine individuelle Insulindosisanpassung erlaubt. Um den Einfluss von Insulin zu erfassen, wurden für die Beurteilung des Zusatznutzens Analysen inklusive einer Dosiserhöhung von Insulin betrachtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Blutzuckersenkung/HbA1c: Die Differenzen der mittleren HbA1c-Senkungen relativ zum Ausgangswert unterschieden sich statistisch signifikant zugunsten von Insulin+Metformin+Saxagliptin im Vergleich zu Insulin+Metformin+Placebo:

- 24 Wochen: MWD [95%-KI] -0,29% [-0,53;-0,05]
- 52 Wochen: MWD [95%-KI] -0,30% [-0,57;-0,04].

Hypoglykämien: Es gab zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied für den Anteil an Patienten mit mindestens einer patientenberichteten Hypoglykämie (OR [95%-KI]: 0,75 [0,35; 1,62] nach 24 Wochen und 0,80 [0,40;1,62] nach 52 Wochen) oder mindestens einer bestätigten Hypoglykämie (OR [95%-KI]: 4,50 [0,55;36,70] nach 24 Wochen und 3,44 [0,75;15,79] nach 52 Wochen).

Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt damit für den Endpunkt „gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien“ kein Vorteil vor.

Insulin: Die zur Blutzuckereinstellung benötigte tägliche Insulindosis der mit Insulin+Metformin+Placebo behandelten Patienten nahm nach 24 Wochen um +4,1 IE/Tag und nach 52 Wochen um +6,46 IE/Tag im Vergleich zum Ausgangswert zu. Die tägliche Insulindosis der mit Insulin+Metformin+Saxagliptin behandelten Patienten stieg nach 24 Wochen statistisch signifikant geringer an (+1,3 IE/Tag MWD zum Vergleichsarm [95%-KI]: -2,7 IE/Tag [-5,0;-0,4]), nach 52 Wochen war der Unterschied zum Vergleichsarm nicht mehr statistisch signifikant +4,88 IE/Tag MWD [95%-KI]: -1,58 IE [-5,26;2,09]).

Gewicht: Zu keinem Zeitpunkt gab es einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Das galt auch für den Endpunkt Anzahl der Patienten mit einer Gewichtszunahme von mehr als 7%. Beide Gruppen hielten das Ausgangsgewicht relativ konstant.

Sicherheit: Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, kardialer Ereignisse und von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse unterschied sich zu keinem Zeitpunkt statistisch signifikant.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie: Saxagliptin+Metformin (Komboglyze[®])	Ja*
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze[®]) in Kombination mit Insulin	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
* Für Patienten-Untergruppen, für die die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage kommt und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, bzw. eine Insulindosiserhöhung vermieden werden soll, ist der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie selbst erhöht.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Grundlagen zur Bewertung des Zusatznutzens

Im Folgenden werden die in den Zulassungsstudien gewählten Endpunkte näher charakterisiert, und deren Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird zusammenfassend begründet. Gemäß relevanter aktueller Therapieleitlinien (z. B. der AkdÄ, EASD/ADA) ist die individuelle Blutzuckersenkung ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr ein wichtiges Therapieziel einer antiglykämischen Behandlung. Die Blutzuckersenkung ist jedoch nicht das alleinige Therapieziel, denn T2D ist eine

multifaktorielle Erkrankung. Zusätzlich sind gemäß den Leitlinien die Einstellung des Fettstoffwechsels, des Gewichts und des Blutdrucks wichtig. Während erhöhte HbA1c-Werte mit den Langzeitschäden mikrovaskulärer Ursache korrelieren, ist das makrovaskuläre Risiko multifaktoriell bedingt. Dabei wirken die einzelnen Risikofaktoren additiv auf den Verlauf, und makro- und mikrovaskuläre Schäden verstärken sich wechselseitig.

a. Blutzuckersenkung ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr:

Bei vielfältigen Konstellationen können die Patienten einem erhöhten Hypoglykämie Risiko ausgesetzt sein (z. B. zahlreiche Medikamente, Begleiterkrankungen, höheres Alter, unregelmäßige Lebensweise). Mehrere große Studien wie insbesondere ADOPT und ACCORD berichteten, dass häufige Hypoglykämien v. a. bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für das Auftreten schwerwiegender hypoglykämischer Episoden darstellen, die auch zum Tod führen können. Durch Bewusstseinsstörungen können Hypoglykämien zu Unfällen und damit zu schwerwiegenden Folgen für den Patienten selbst und auch für Dritte führen. Es ist hier somit eine Patientenrelevanz durch den Einfluss auf die krankheitsbedingte Morbidität (weniger zu erwartende mikrovaskuläre Langzeitschäden im Vergleich zu Placebo infolge HbA1c Reduktion) unter bedeutsamer Vermeidung von Nebenwirkungen und deren Folgen (kardiovaskulärer Episoden, Unfälle und Invalidität infolge Hypoglykämien) gegeben.

b. Vermeidung von therapiebedingter Gewichtszunahme:

Adipositas (Fettleibigkeit) führt zusammen mit Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie zu einer Insulinresistenz, welche essentiell zur Entstehung und Verschlechterung eines T2D beiträgt. Dies hat eine zusätzliche Erhöhung des kardiovaskulären Risikos zur Folge. Deswegen ist Gewichtsreduktion ein wichtiges Therapieziel.

Eine therapiebedingte Gewichtszunahme, wie insbesondere unter SU und Insulin zu beobachten, steht der Erreichung dieses Therapieziels entgegen, weil sie die Patienten in ihrem Bemühen, ihre Lebensweise nachhaltig umzustellen, demotiviert. Es ist hier somit auch eine direkte Patientenrelevanz durch Vermeidung einer dem langfristigen Behandlungserfolg entgegen stehenden Gewichtszunahme gegeben.

Ausblick

BMS/AZ führt in Kooperation mit TIMI aktuell eine große randomisierte klinische Vergleichsstudie durch, namens SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – TIMI 53). In die Studie werden 16.500 Patienten aufgenommen mit T2D und einem früheren kardiovaskulären Ereignis oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren inklusive einer leichten bis schweren Niereninsuffizienz. Das primäre Zielkriterium dieser Studie ist der Nachweis der Überlegenheit einer Saxagliptinbehandlung als Monotherapie oder Add on-Kombination (Antidiabetika inkl. Insulin, excl. GLP1a und anderer DPP4i) in der Reduktion des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (CV Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall). Beim Erreichen des primären Endpunkts werden zwei weitere Endpunkte konfirmatorisch getestet. Das sind ein weiterer kombinierter Endpunkt (CV Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, einer instabiler Angina oder koronarer Revaskularisation) und das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse der SAVOR Studie werden im Jahr 2013 erwartet.

Hinweis: Im Folgenden werden zur Beschreibung des Zusatznutzens von Komboglyze® im Hinblick auf dessen Wahrscheinlichkeit in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier (v4.0) die Begrifflichkeiten „Beleg“, „Hinweis“ und „Anhaltspunkt“ verwendet. Die Quantifizierung des Zusatznutzen-Ausmaßes erfolgte in Anlehnung an die vom IQWiG im Anhang A der Ticagrelor-Nutzenbewertung vom 4.10.2011 vorgeschlagenen Vorgehensweise.

Anwendungsgebiet A: Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)

Der Zusatznutzen von Komboglyze® wurde mittels einer direkten, randomisierten Vergleichsstudie gegen Metformin+SU nachgewiesen (Evidenzstufe 1b).

Für die Endpunkte „Ausmaß der Blutzuckerkontrolle und Hypoglykämien“, und „Gewichtsveränderung“ kann ein Zusatznutzen abgeleitet werden, da gezeigt wurde, dass:

- bei gleichwertiger effektiver Blutzuckerkontrolle die Hypoglykämierate unter Metformin+Saxagliptin statistisch signifikant geringer ist (OR [95%-KI]: 0,02 [0,00;0,30] nach 2 Jahren). Die adäquate Langzeitblutzuckerkontrolle unter Behandlung mit Metformin plus Saxagliptin bei gleichzeitigem Vermeiden einer Hypoglykämie bedeutet gegenüber der Vergleichstherapie eine bedeutsame Reduktion von Nebenwirkungen, sodass sich diesbezüglich ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt.
- Metformin+Saxagliptin nicht mit einer Gewichtszunahme wie Metformin+SU vergesellschaftet ist. Nach 2 Jahren wogen die Patienten im Metformin+Saxagliptin-Arm im Mittel 2,9 kg (95%-KI: [-3,7;-2,1] weniger, und auch der Anteil von Patienten mit besonders relevanten Gewichtszunahmen (>7% des Ausgangskörpergewichts) war signifikant geringer. Dies stellt eine bedeutsame Vermeidung von Nebenwirkungen dar, so dass sich auch mit Blick auf diesen patientenrelevanten Endpunkt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ergibt.

Um das kardiovaskuläre Risikoprofil von Saxagliptin besser beurteilen zu können, wurde unter „Weitere Unterlagen“ ein indirekter Vergleich einer Saxagliptin-Metaanalyse mit zwei SU-Metaanalysen durchgeführt. Da eine der SU-Metaanalysen auch nicht randomisierte Studien einschloss, ist dieser Vergleich der Evidenzstufe IIa zuzurechnen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter der Behandlung mit Saxagliptin verstarben statistisch signifikant weniger Patienten als unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen (CV Mortalität: OR [95%-KI]: 0,28 [0,10;0,77]; Gesamtmortalität: 0,34 [0,14;0,83]). Da die zwei größten in der Analyse eingeschlossenen Studien (CV181014 und CV181039) mit der Kombination von Metformin+Saxagliptin durchgeführt wurden, kann von einem positiven kardiovaskulärem Profil von Komboglyze[®] ausgegangen werden.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Metformin+Saxagliptin gegenüber Metformin+SU.

Es gibt Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund auftretender nicht tolerierbarer Hypoglykämien und Gewichtszunahme nicht angewendet werden kann. Da mit Komboglyze[®] genau diese Nebenwirkungen nicht beobachtet werden, können Patienten, für die Sulfonylharnstoffe nicht in Frage kommen, mit Komboglyze[®] weiter eine wirksame OAD-Therapie erhalten, ohne frühzeitig auf belastende Injektionstherapien mit Insulin umsteigen zu müssen. Für diese Patientengruppe ist der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie selbst erhöht.

Anwendungsgebiet B: Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze[®]) mit Insulin

Insulin hat aufgrund starker Gewichtszunahme seine Limitationen in der Behandlung des T2D. Die Vorteile der Kombinationstherapie beim T2D sind abhängig vom jeweils verwendeten OAD; sie können in einer Einsparung der Insulindosis und der Vermeidung einer Gewichtszunahme -und damit des Risikos einer weiter erhöhten Insulinresistenz- bestehen. Insbesondere eine Eskalation der Insulindosis sollte so lange wie möglich vermieden werden, da diese einer erfolgreichen Gewichtsabnahme beim T2D im Wege steht.

Der Bedarf für höhere Insulindosierungen, häufigere Applikationen und Blutglukosemessungen hat Einfluss auf die Therapiezufriedenheit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten. Deshalb ist die Insulindosiseinsparung patientenrelevant.

Der Zusatznutzen von Saxagliptin+Metformin+Insulin versus einer Therapie mit Metformin+Insulin wurde für die Zielpopulation anhand einer randomisierten klinischen Studie (Evidenzstufe 1b) nachgewiesen.

Für den Endpunkt „Reduktion der täglichen Insulindosis“ kann ein Zusatznutzen abgeleitet werden, da gezeigt wurde, dass:

- Patienten unter Behandlung mit Saxagliptin+Metformin+Insulin täglich deutlich weniger Insulin zur Blutzuckereinstellung benötigen als unter Metformin+Insulin. Die häufigeren Applikationen und Blutglukosemessungen haben Einfluss auf die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapiezufriedenheit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten. Damit liegt eine Verringerung nicht schwerwiegender Symptome vor und es ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen durch die Insulindosiseinsparung.

In der Gesamtbetrachtung ergibt sich in einer Situation, in der keine weiteren Therapieoptionen außer einer Insulindosiseskalation zu Verfügung stehen, insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**. Diese Ergebnisse sollten auch im Hinblick darauf betrachtet werden, dass für viele ältere Patienten die Intensivierte konventionelle Insulintherapie (ICT) eine regelrechte Herausforderung darstellt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

In Deutschland leben derzeit ca. 5,5 Mio. Patienten mit T2D. Bei einer angenommenen Gesamtbevölkerung von 81,21 Millionen entspricht das 7% der Gesamtbevölkerung. Die Prävalenz ist seit Jahren ansteigend und eine Tendenzumkehr ist nicht in Sicht. Nach wie vor weisen die Betroffenen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. T2D ist eine der wichtigsten Ursachen für terminales Nierenversagen, Nierenersatztherapie, Fußamputationen bzw. Erblindungen. Damit ist diese Krankheit eine besondere Herausforderung für unser Gesundheitssystem.

Die Behandlung der Hyperglykämie eines Patienten mit Typ-2-Diabetes beruht zunächst auf einer Ernährungsumstellung, Schulungsprogrammen und erhöhter körperlicher Aktivität. Laut den evidenzbasierten Therapieleitlinien der DDG und AkdÄ soll zeitnah die Pharmakotherapie mit Metformin, soweit verträglich und nicht kontraindiziert, begonnen werden.

Gelingt es durch die o.g. Maßnahmen nach drei bis sechs Monaten nicht, den Blutzucker ausreichend zu kontrollieren ($\text{HbA1c} \geq 6,5$ und $< 7,5\%$) wird die Kombinationstherapie mit zwei verschiedenen oralen Antidiabetika als Zweitlinientherapie bzw. die Gabe von Inkretin-Mimetika empfohlen. Als OAD werden Alpha-Glucosidasehemmer (Acarbose), DPP-4-Inhibitoren (Gliptine), Pioglitazon, Sulfonylharnstoffe und Sulfonylharnstoff-Analoga (Glinide) genannt. Falls der HbA1c-Wert nach den ersten drei bis sechs Behandlungsmonaten bereits bei $\geq 7,5\%$ liegt, sollte laut den Leitlinien der DDG mit einer Kombinationstherapie aus OAD und Insulin begonnen werden. Falls dadurch nach weiteren drei bis sechs Monaten der HbA1c-Wert nicht unter 6,5% gesenkt werden kann, wird die Insulintherapie intensiviert.

Anwendungsgebiet A: Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)

Die Zielpopulation für Komboglyze® in Anwendungsgebiet A sind erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein als (Monotherapie) nicht ausreichend eingestellt ist und bei denen eine

Kombinationstherapie aus Metformin mit einem anderen OAD angezeigt ist, aber noch keine Kombination mit Insulin. Laut Indikation gehören zudem die Patienten zur Zielpopulation, die schon mit der freien Kombination aus Saxagliptin und Metformin behandelt werden.

Anwendungsgebiet B Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Insulin

Die Zielpopulation für Anwendungsgebiet B umfasst erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Kombinationstherapie aus Metformin und Insulin, zusammen mit Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und deshalb zusätzlich ein weiteres orales Antidiabetikum erhalten sollen, oder die bereits mit der Kombination von Insulin sowie Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Da Komboglyze gemäß Fachinformation zweimal täglich einzunehmen ist, wurde die vorliegende vergleichende Nutzenbewertung für die beiden o.g. Anwendungsgebiete jeweils auf diejenigen erwachsenen Patienten, welche mit mindestens 1700 mg Metformin behandelt werden, eingeschränkt (Zielpopulationen).

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die derzeit verfügbaren blutzuckersenkenden Arzneimittel greifen an verschiedenen Wirkorten in den Glukosestoffwechsel ein. Eine Vielfalt von T2D-Therapien ist notwendig, da sie es dem Arzt ermöglicht, auf abnehmende Wirksamkeit oder Kontraindikationen und NW zu reagieren und eine individuell geeignete Therapie auszuwählen. Sollte eine Insulinersatztherapie erforderlich werden, gilt die subkutane Applikation als wenig patientenfreundlich und ist mit häufigen Blutzuckerkontrollen und Patientenschulungen verbunden.

Die häufigsten NW der bislang zur Verfügung stehenden blutzuckersenkenden Arzneimittel sind Hypoglykämien, die im schlimmsten Fall auch zum Tode führen können (unter SU, Gliniden, Insulin) und Gewichtszunahmen, was die Insulinresistenz und das kardiovaskuläre Risiko erhöht und sich negativ auf die Patientenmotivation zur Gewichtsreduktion auswirkt (unter SU, Gliniden, Insulin, Glitazonen). DPP-4-Inhibitoren+Metformin haben die o.g. Nebenwirkungen nicht oder in deutlich geringerem Maße.

Anwendungsgebiet A: Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)

Eine dauerhafte normnahe Blutzuckereinstellung kann bei vielen Patienten erst durch die Kombination zweier OAD erreicht werden. Die bisherigen Möglichkeiten zur Therapieeskalation nach Metforminversagen sind unzulänglich.

Im Anwendungsgebiet A ist vom G-BA die Kombination von SU und Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden. Neben den bekannten NW kommt es bei diesem Behandlungsregime zu einem schnellen Wirkverlust. Sind SU kontraindiziert oder spricht die Vorgeschichte für ein erhöhtes Hypoglykämierisiko, das ggf. zusätzlich auch mit erhöhten Gefahren für den Patienten selbst oder für andere verbunden ist, oder soll die durch SU bewirkte Gewichtszunahme vermieden werden, muss auf therapeutische Alternativen ausgewichen werden. Die im Dossier präsentierten Verordnungszahlen sind ein starkes Indiz dafür, dass dies offenbar große Teile der Zielpopulationen betrifft

Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht in der oralen Kombinationstherapie ein Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln, der durch die additiven Effekte und die geringeren Nebenwirkungen von Metformin und Saxagliptin zielführend adressiert wird. Komboglyze® stellt diese beiden Wirkstoffe als patientenfreundliche orale Darreichungsform in fixer Kombination zur Verfügung.

Anwendungsgebiet B: Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Insulin

Das in den Leitlinien gesetzte Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung unter Vermeidung der Nebenwirkungen Hypoglykämie sowie Gewichtszunahme ist mit den bestehenden Optionen auch unter Einsatz von Metformin und Insulin im Behandlungsverlauf nicht immer erreichbar. Für die Kombination aus Saxagliptin+Metformin und Insulin wurde in einer kontrollierten Studie eine antihyperglykämische Wirksamkeit nachgewiesen, wobei keine relevanten Einschränkungen der Sicherheit beobachtet wurden.

Gepoolte Analysen der Studien zur kardiovaskulären Sicherheit von Saxagliptin+Metformin ergaben keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Aufgrund der einfachen Anwendung als fixe Kombination, von der im Vergleich zur freien Kombination weniger Tabletten eingenommen werden müssen, kann Komboglyze® zur Therapiezufriedenheit und zu besserer Lebensqualität der Patienten mit Typ-2-Diabetes beitragen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie: Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)	615.814 (Maximale Population, darin enthalten sind 392.916 Patienten, für die die zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoffe nicht geeignet ist)
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Insulin	113.849 (Maximale Population)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Hier wurden ausschließlich Patienten betrachtet, welche mindestens 1700 mg Metformin erhalten, da die Metformindosierung mit Komboglyze® (mind. 2 x 850 mg täglich) der vorher eingenommenen Dosis Metformin entsprechen muss.</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie: Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein sowie Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden (alle Patienten der Zielpopulation)	Beträchtlich	615.814
			Anmerkung: Beinhaltet eine Teilpopulation, die nicht mit Sulfonylharnstoff therapierbar ist (392.916). Während die vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegte Behandlung hier unzweckmäßig ist, stellt Komboglyze® eine zweckmäßige Therapie dar. Folglich profitiert diese Teilpopulation im Vergleich zur festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie in zweifacher Hinsicht, da der oben beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen von Sulfonylharnstoff erhöht ist.	
B	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	Gering	113.849 *
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung				
*Beinhaltet eine Teilpopulation von 59.341, die in den beobachteten Patientenzahlen bereits mit einer Kombination aus DPP-4 Inhibitor als Add-on zu Insulin und Metformin behandelt wird.				

Die in der Fachinformation von Komboglyze® angegebene Indikation schließt explizit eine Population ein, „[...] die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.“ Vor dem Hintergrund des beobachteten hohen Anteils von Fixkombinationen bei den DPP-4 Inhibitoren in Deutschland kann davon ausgegangen werden, dass es in nicht unerheblichem Ausmaß zur Substitution der freien Kombination von Saxagliptin und Metformin durch Komboglyze® kommt.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzucker-kontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Kombinations-therapie: Saxagliptin+ Metformin (Komboglyze®)	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein sowie Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden (alle Patienten der Zielpopulation)	607,84 + Zusatzkosten: 1,00	374.930.185

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Kombinations-therapie: 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)	608,84+738,70-19,38 = 1328,16	151.209.066 (Population: 113.849) 78.814.018 (Population 59.341 *)
	Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)	Alle Patienten der Zielpopulation	607,84 + Zusatzkosten: 1,00	69.315.453 (Population: 113.849) 36.128.981 (Population 59.341 *)
	Insulin	Alle Patienten der Zielpopulation	738,70 (365/50*57,09 €- 98,19 €+182,50 € +41,25 €)	84.099.915 (Population: 113.849) 43.835.019 (Population 59.341 *)
		Alle Patienten der Zielpopulation (Unterschied Insulindosis)	-19,38 (-1,86 I.E./ 40 I.E.*365/50* 57,09 €)	-2.206.303 (Population: 113.849) -1.149.981 (Population 59.341 *)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>*Beinhaltet eine Teilpopulation von 59.341, die in den beobachteten Patientenzahlen bereits mit einer Kombination aus DPP-4 Inhibitor als Add-on zu Insulin und Metformin behandelt wird.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
526.139.251 ¹

¹Ergibt sich theoretisch bei angenommener 100%iger Substitution aller möglichen Therapiealternativen einschl. der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Komboglyze®. Dies ist unter Berücksichtigung des Versorgungskontextes jedoch unrealistisch, da Metformin, Metformin+SU bzw. Insulin+Metformin in der Regel die erste Wahl für die Behandlung in der jeweiligen Behandlungslinie darstellen. Zudem limitieren regionale Leitsubstanzquoten der KV die Verordnungen neuerer Arzneimittel. Zum Vergleich: Der Anteil der T2D Patienten, die mit DPP-4-Hemmern behandelt wurden, betrug im dritten Jahr nach Markteinführung von Sitagliptin (dem ersten Arzneimittel aus dieser Gruppe) lediglich ~10%. Somit erwarten wir, auch vor dem Hintergrund des zu erwartenden Wettbewerbs, für Komboglyze® einen noch deutlich geringeren Versorgungsanteil im dritten Jahr nach Markteinführung weil mehrere DPP4+Metformin fix Kombinationen auf dem Markt sind und wir eine Substituierung der freien Kombination von Saxagliptin und Metformin durch Komboglyze® erwarten.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierunga	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzucker-kontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Kombinations-therapie: Saxagliptin+ Metformin (Komboglyze®)	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein sowie Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden (alle Patienten der Zielpopulation)	607,84 + Zusatzkosten: 1,00	374.930.185
B	Verbesserung der Blutzucker-kontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Kombinations-therapie: 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)	608,84+738,70- 19,38 = 1328,16	151.209.066 (Population: 113.849 78.814.018 (Population 59.341 *)
	Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)	Alle Patienten der Zielpopulation	607,84 + Zusatzkosten: 1,00	69.315.453 (Population: 113.849) 36.128.981 (Population 59.341 *)
	Insulin	Alle Patienten der Zielpopulation	738,70 (365/50*57,09 €- 98,19 €-182,50 € +41,25 €)	84.099.915 (Population: 113.849) 43.835.019 (Population 59.341 *)
		Alle Patienten der Zielpopulation (Unterschied Insulindosis)	-19,38 (-1,86 I.E./ 40 I.E. *365/50* 57,09 €)	-2.206.303 (Population: 113.849) -1.149.981 (Population 59.341 *)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
*Beinhaltet eine Teilpopulation von 59.341, die in den beobachteten Patientenzahlen bereits mit einer Kombination aus DPP-4 Inhibitor als Add-on zu Insulin und Metformin behandelt wird.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
526.139.251 ¹

¹Ergibt sich theoretisch bei angenommener 100%iger Substitution aller möglichen Therapiealternativen einschl. der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Komboglyze®. Dies ist unter Berücksichtigung des Versorgungskontextes jedoch unrealistisch, da Metformin, Metformin+SU bzw. Insulin+Metformin in der Regel die erste Wahl für die Behandlung in der jeweiligen Behandlungslinie darstellen. Zudem limitieren regionale Leitsubstanzquoten der KV die Verordnungen neuerer Arzneimittel. Zum Vergleich: Der Anteil der T2D Patienten, die mit DPP-4-Hemmern behandelt wurden, betrug im dritten Jahr nach Markteinführung von Sitagliptin (dem ersten Arzneimittel aus dieser Gruppe) lediglich ~10%. Somit erwarten wir, auch vor dem Hintergrund des zu erwartenden Wettbewerbs, für Komboglyze® einen noch deutlich geringeren Versorgungsanteil im dritten Jahr nach Markteinführung weil mehrere DPP4+Metformin fix Kombinationen auf dem Markt sind und wir eine Substituierung der freien Kombination von Saxagliptin und Metformin durch Komboglyze® erwarten.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Bitte die Silbentrennungen in den Spalten der Tabelle korrigieren

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Kombinations-therapie: Saxagliptin+ Metformin (Komboglyze®)	Metformin	Alle Patienten der Zielpopulation und Vergleichstherapie	65,86 (zusätzliche Kosten 1,00 sind bei den anderen Therapien bereits berücksichtigt)	40.558.879
		Kombinations-therapie aus Glibenclamid+ Metformin (Variante 1)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	65,86 Metformin +1,00 +69,29 (Glibenclamid, Kontrollen: 730 Tbl*12,40 / 180 Tbl+19,00)	83.843.760
		Kombinations-therapie aus Glimepirid+ Metformin (Variante 2)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	65,86 Metformin +1,00 +89,96 (Glimepirid: 365 Tbl * 24,64 / 180 Tbl+ 40,00)	96.576.057
B	Verbesserung der Blutzucker-kontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 Kombinations-therapie: Saxagliptin +Metformin (Komboglyze®) mit Insulin	Metformin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	65,86 + 1,00 (730 Tbl*16,24/180) (zusätzlich notwendige Kosten 1,00)	7.612.197
		Insulin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	738,70 (365/50*57,09 + 98,19 +182,0 +41,25)	84.099.915
		Add-on von Metformin zu Insulin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	66,86+738,70 = 805,559	91.712.112
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten, bis auf die insulinspezifischen Angaben, für beide Kodierungen gleichermaßen.

Die Fach- und Gebrauchsinformation empfiehlt, Komboglyze® zweimal täglich zu einer Mahlzeit einzunehmen. Für Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, entspricht die Dosierung einer Gesamttagesdosis von 5 mg Saxagliptin, aufgeteilt auf zweimal 2,5 mg, zusätzlich zu der bereits eingenommenen Dosis Metformin. Patienten, die von separaten Saxagliptin- und Metformin-Tabletten umgestellt werden, erhalten die Dosierung von Saxagliptin und Metformin, die sie auch bisher eingenommen haben. Wenn Komboglyze® in Kombination mit Insulin angewendet wird, kann es erforderlich sein, die Insulin-Dosis zu reduzieren, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern.

Bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) sollte Komboglyze® mit Vorsicht, unter Überwachung der Nierenfunktion, angewandt werden. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für immunsupprimierte Patienten liegen keine Erfahrungen über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Saxagliptin vor. Zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Komboglyze bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren liegen keine Daten vor.

Komboglyze® ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei einer Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen DPP-4-Inhibitoren, bei diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma, bei mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <60 ml/min), bei akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, bei akuten oder chronischen Erkrankungen, die zu einer Gewebhypoxie führen können, bei Leberfunktionsstörung, akuter Alkoholvergiftung oder Alkoholismus. Während der Stillzeit ist Komboglyze® ebenfalls kontraindiziert.

Die Serum-Kreatinin-Konzentration sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion mindestens einmal jährlich bestimmt werden, bei eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kreatinin-Spiegel an oder über der Obergrenze des Normalwertes) sowie bei älteren Patienten mindestens zwei- bis viermal pro Jahr.

In sehr seltenen Fällen kann aufgrund einer Akkumulation von Metformin eine potenziell lebensbedrohliche Laktatazidose auftreten, vor allem bei Diabetikern mit signifikanter Niereninsuffizienz. Im Fall einer Laktatazidose muss Komboglyze[®] abgesetzt und der Patient sofort in ein Krankenhaus eingewiesen werden. Die wirksamste Methode für die Entfernung von Laktat und Metformin aus dem Blut ist die Hämodialyse. Auch Saxagliptin und sein Hauptmetabolit können mittels Hämodialyse eliminiert werden.

Bei Behandlung mit Saxagliptin wurde gelegentlich über Pankreatitiden berichtet. Die Patienten sollten über das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis informiert werden: persistierende, starke Abdominalschmerzen. Beim Verdacht auf eine Pankreatitis, sollten Komboglyze und andere potenziell unter Verdacht stehende Arzneimittel abgesetzt werden.

Da Komboglyze[®] Metformin enthält, sollte die Behandlung 48 Stunden vor einer geplanten Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie oder vor einer geplanten intravaskulärer Anwendung jodierter Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen 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.

Da unter Saxagliptin Hautausschlag beobachtet wurde, wird im Rahmen der Routinebetreuung von T2D-Patienten eine Überwachung hinsichtlich Hauterkrankungen, wie z. B. Blasenbildung, Ulzeration oder Hautausschlag empfohlen.

Die Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Saxagliptin reduzieren. Die im EPAR beschriebenen, routinemäßigen Pharmakovigilanz-Maßnahmen im Rahmen des Risk Management Plans wurden vom Committee for Medicinal Products for Human Use als adäquat zur Überwachung der Sicherheit dieses Produkts angesehen. Die Inzidenzen von Pankreatitiden, Malignomen, Überempfindlichkeitsreaktionen und anderen wichtigen potenziellen unerwünschten Ereignissen werden in laufenden kardiovaskulären Langzeit-Outcomestudien als Sicherheitsparameter erfasst. Weitere Aktivitäten zur Risikominimierung wurden nicht als notwendig erachtet.