

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 und
AstraZeneca GmbH

Modul 3 A

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von
erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als
Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit
Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind*

**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	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	23
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	24
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	27
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	27
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	45
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	59
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	60
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	61
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	66
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	66
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	69
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	81
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	84
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	88
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	89
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	90
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	90
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	100
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	100
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	101
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	101
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	102

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Primärstudien (RCT)	14
Tabelle 3-2: Charakteristika der identifizierten Studien	15
Tabelle 3-3: Vergleich der relevanten Endpunkte aus den identifizierten Studien	18
Tabelle 3-4: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus	46
Tabelle 3-5: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 1998 bis 2004.....	51
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	52
Tabelle 3-7: Prävalenz Typ-2-Diabetes (IMS: 18-74-jährige; Hoffman F. et al.: 18-79-jährige)	53
Tabelle 3-8: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten nach Therapie (Jahr 2011).....	55
Tabelle 3-9: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten mit oraler Zweifach-Kombinationstherapie (Jahr 2011)	55
Tabelle 3-10: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten mit oraler Zweifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin (Jahr 2011)	58
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	59
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	69
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	71
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	76
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Übersicht der Einzelleistungen	78
Tabelle 3-19: 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).....	79
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	82

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Meta-Analyse der HbA1c-Senkung durch Glibenclamid (Glyburide) versus Glipizid.....	20
Abbildung 2: Meta-Analyse der Hypoglykämie Inzidenzen unter Glibenclamid (Glyburide) versus Glipizid.....	20
Abbildung 3: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (DDG) (Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der DDG (Matthaei et al., 2009), zitiert aus (Matthaei et al., 2011)).....	31
Abbildung 4: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (AkdÄ) (Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der (AkdÄ, 2009))	32
Abbildung 5: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2010 am DMP Diabetes in einer Region	38
Abbildung 6: Begleiterkrankungen und Ereignisse von Teilnehmern 2010 am DMP Diabetes in einer Region	40
Abbildung 7: Effekte von GLP-1	42
Abbildung 8: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes.....	56
Abbildung 9: Leitsubstanzquote Antidiabetika für 2012	86

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation
ALT	Alanin-Aminotransferase, entspricht GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse(n)
AST	Aspartat-Aminotransferase, entspricht GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
AP	Alkalische Phosphatase
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
BQS	Institut für Qualität & Patientensicherheit
C _{max}	Maximalkonzentration
CYP3A4/5	Cytochrom P450 3A4/5
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment
DIAB-CORE	Diabetes Collaborative Research of Epidemiologic Studies

DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DM	Diabetes mellitus
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
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIP	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GITS	Gastrointestinal Therapeutic System
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, entspricht AST (Aspartat-Aminotransferase)
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase, entspricht ALT (Alanin-Aminotransferase)
GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
Hb	Hämoglobin
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
IDF	International Diabetes Federation
IMS	Intercontinental Marketing Services
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
I.U. / I.E.	International Unit, internationale Einheit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KORA	Cooperative Health Research in the Region of Augsburg

KV	Kassenärztliche Vereinigung
LDL	Low Density Lipoprotein
MAT	Moving Annual Total
Met	Metformin
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIDDM	Non-insulin-dependent diabetes mellitus
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
OAD	Orales Antidiabetikum
oGTT	Oraler Glukose-Toleranztest
RCT	Randomized controlled trial
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk Management Plan
RSA	Risikostrukturausgleich
SGB	Sozialgesetzbuch
SU	Sulfonylharnstoff
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. 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[®] (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012) 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.“

Hierzu erfolgte 2012 die Ergänzung (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012):

„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.“

Ein Beratungsgespräch zu Komboglyze erfolgte mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 11.08.2011 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2011a). Für das zugelassene Anwendungsgebiet von Komboglyze® als Add-on von Saxagliptin zu Metformin wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimperid) bestimmt. Für die Indikation der Kombinationstherapie mit Insulin (Add-on zu Insulin) erfolgte für die Einzelsubstanz Saxagliptin am 13.8.2012 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012) ein Beratungsgespräch mit dem gemeinsamen Bundesausschuss. Aufgrund der in Deutschland und international angewandten medizinischen Therapiekaskade (siehe 3.2.1) sowie den Empfehlungen des G-BA in den Beratungsgesprächen wird im Dossier zur Nutzenbewertung die Evidenz zu Komboglyze® in folgenden Kodierungen dargestellt:

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

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

In Kodierung A (**Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin** bzw. anstelle der freien Kombination aus Saxagliptin+Metformin), ist nach den Vorgaben von § 6 der VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2011b) sowie den Empfehlungen des Beratungsgesprächs (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2011a) die zweckmäßige Vergleichstherapie für Komboglyze® (Metformin +Saxagliptin):

(Metformin+) **Sulfonylharnstoff (SU)**.

Für Patientengruppen, für die die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen nicht angewendet werden kann oder nicht geeignet ist, und für die Insulin aber noch nicht angezeigt ist, wird zusätzlich die Kombinationsbehandlung von Metformin plus DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie dargestellt.

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 mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) auf Antrag vom 20.06.2011 (vervollständigt am 29.06.2011) hat am 11.08.2011 stattgefunden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2011a).

Vorgangsnummer: 2011-B-020

Darin wurde eine entsprechende Anfrage dahingehend beantwortet, dass als zweckmäßige Vergleichstherapie die Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimепirid) zu wählen sei. Der G-BA begründet diese Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgendermaßen: „Metformin ist bei nachgewiesener Reduktion von Gesamtmortalität und Herzinfarkttrisiko orales Antidiabetikum der ersten Wahl. Für Sulfonylharnstoff und Insulin ist eine Reduktion diabetesbedingter mikrovaskulärer Komplikationen belegt. Metformin, Sulfonylharnstoff oder eine Kombination dieser oralen Antidiabetika sind daher bei günstigen Kosten zu bevorzugende Therapiestrategien“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2011a). Die Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch (finale Fassung) ist dem Dossier in Modul 5 beigelegt.

Es wird dem Vorschlag des G-BA dahingehend zugestimmt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff ist. Der Vergleich in der vorliegenden Kodierung (Modul 4A) wird auf der Basis der Zulassungsstudie mit Sulfonylharnstoff (Glipizid) durchgeführt und daraus der Zusatznutzen für Komboglyze[®] abgeleitet (Begründung siehe Abschnitt 3.1.1). Zusätzlich gilt es allerdings zu bedenken, dass es in der Zielpopulation von Komboglyze[®] Patienten gibt, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff nicht angewendet werden kann oder für die diese Behandlung nicht geeignet ist. In diesem Fall sind Metformin plus DPP-4-Inhibitoren angemessen, die als alternative Vergleichstherapie deshalb zusätzlich aufgeführt wird (nähere Erläuterungen hierzu siehe unten und in Abschnitt 3.2.1.).

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

Wie oben erwähnt, wird dem Vorschlag des G-BA dahingehend gefolgt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie beim Add-on Partner zu Metformin Sulfonylharnstoff ist. Auf dieser Basis erfolgen auch die Angaben zu den Kosten der Vergleichstherapie. Der Vergleich im vorliegenden Dossier erfolgt jedoch nicht mit den im Beratungsgespräch

genannten, in Deutschland am häufigsten verordneten Wirkstoffen aus der Klasse der Sulfonylharnstoffe, nämlich Glibenclamid bzw. Glimepirid. Der Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels wird in Modul 4 basierend auf einem Vergleich der Kombination aus Glipizid und Metformin (i. e. Sulfonylharnstoff plus Metformin als zweckmäßige Vergleichstherapie) mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin (Komboglyze[®]) hergeleitet (Zulassungsstudie).

Begründung für die Verwendung und Zulässigkeit eines Vergleichs mit Glipizid im Rahmen dieser Nutzenbewertung

Glipizid selbst ist in Deutschland nicht (mehr) zugelassen. Glipizid ist jedoch ein weltweit in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzter Sulfonylharnstoff und in Europa unter anderem noch in Frankreich, England, Belgien, Portugal und Spanien zugelassen. Die letzte deutsche Zulassung ist laut AMIS-Datenbank im Jahr 2007 erloschen; zum Zeitpunkt der Studienplanung bestand vermutlich noch eine deutsche Zulassung. Glipizid wurde in der Kombination mit Metformin in einer globalen, randomisierten, verblindeten und kontrollierten Head-to-Head Studie direkt mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin verglichen. Diese globale Studie (D1680C00001, NCT00575588) wurde 2007-2010 in 11 Ländern mit 130 Zentren und 858 Patienten durchgeführt, darunter waren auch 17 Zentren in Deutschland (www.clinicaltrials.gov, Stand 13.02.2012, Studienleitung: Prof. Dr. med. Burkhard Goke, Universität München). Die Laufzeit dieser Studie betrug 52 Wochen für die primären Ergebnisse sowie 104 Wochen für die Langzeituntersuchung.

Das Design dieser Studie wurde unter Berücksichtigung der Richtlinien zur Entwicklung von Medikamenten in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus der European Medicines Agency (EMA) (CPMP, 2002; CPMP, 2010) erstellt. Ziel dieser Studie war es zu zeigen, dass Saxagliptin in der Kombination mit Metformin bei der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus wirksam und sicher und einer Kombinationstherapie aus Glipizid und Metformin nicht unterlegen ist.

Die im Folgenden aufgeführten Gründe sprechen dafür, dass der Nachweis des Zusatznutzens im Dossier über die direkte Vergleichsstudie mit Glipizid erfolgen kann:

- Aktivkontrollierte Studien sollen laut § 5 Abs. 5. Satz 2. im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2011b) vorrangig zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden.
- Hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit sind die Sulfonylharnstoffe Glimepirid, Glibenclamid und Glipizid vergleichbar. Dies wurde z. B. in einer wissenschaftlichen Bewertung durch das Institut für Klinische Pharmakologie des Klinikums Bremen, die dem AOK-Bundesverband zur Verfügung gestellt wurde, beschrieben (Institut für Klinische Pharmakologie Klinikum Bremen Mitte, 2006). Zudem hatte auch der Gemeinsame Bundesausschuss selbst bereits im Rahmen seiner Beschlussfindung zum Therapiehinweis für Sitagliptin eine Vergleichbarkeit von

Glimepirid und Glipizid festgestellt (Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin [vom 10. April 2008]. Seite 24) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2008): „*Die vorgelegte Literatur belegt jedoch ausreichend, dass Glipizid dem in Deutschland verfügbaren Glibenclamid vergleichbar ist ...*“. Glimepirid wurde mit Beschluss des G-BA vom 15.11.2005 in eine Festbetragsgruppe der Stufe 2, „Antidiabetika vom Sulfonylharnstofftyp“, zusammen mit dem Wirkstoff Glipizid sowie weiteren Wirkstoffen der Substanzklasse der Sulfonylharnstoffe eingruppiert (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2005). Dieser Beschluss ist noch aktuell in Kraft (G. K. V. Spitzenverband, 2012). 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 (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2006), dass mit den Beschlüssen vom 15.11.2005 patentgeschützte Arzneimittel in bereits existierende Festbetragsgruppen eingeordnet worden seien, die keine therapeutische Verbesserung, auch wegen geringerer Nebenwirkungen, mit sich brächten.

- Glipizid ist ein weltweit in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzter Sulfonylharnstoff. In Europa bestehen unter anderem noch Zulassungen in Frankreich, England, Belgien, Portugal und Spanien. Die letzte deutsche Zulassung ist laut AMIS-Datenbank im Jahr 2007 erloschen. Es kann vermutet werden, dass die Glipizid-Zulassung während der Planung der Studie in Deutschland noch bestand. Zu diesem Zeitpunkt war die Studienmedikation Glipizid schon gekauft, verblindet und etikettiert. Verträglichkeitsaspekte spielten für das Auslaufen der Zulassung in Deutschland wohl keine Rolle: es sind keine speziellen Risiken im Zusammenhang mit dem Erlöschen bekannt und die Substanz ist in anderen Ländern noch zugelassen.
- Die nationale Versorgungs-Leitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012) steht derzeit in einem Konsultationsentwurf zur Verfügung. Hieraus sind in Zukunft neue Aspekte zu erwarten. Derzeit liegt aber noch keine abschließende, von den Experten konsentiertere Fassung vor.
- Mithilfe einer systematischen Literaturrecherche, die im Folgenden beschrieben wird, wurde zusätzlich verifiziert, dass es aufgrund der existierenden Datenlage keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Glipizid und den weiteren Vertretern aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe gibt.

Zum Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid wurde zunächst eine Literaturrecherche in den Datenbanken Medline, Cochrane und Embase getrennt durchgeführt und nach Primärstudien gesucht, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Glipizid mit Glimepirid und/oder Glibenclamid in einer Publikation vergleichen (AMS GmbH, 2011). Es wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingeschlossen, die mindestens einen der Endpunkte der in Modul 4 prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien (Modul 4,

Abschnitt 4.2.2) berücksichtigen. Die Suche wurde auf einen Veröffentlichungszeitraum innerhalb der letzten zwanzig Jahre beschränkt (1991-2011), da Glimepirid erst im Jahr 1996 zugelassen wurde und somit davon ausgegangen werden kann, dass alle mit Glimepirid durchgeführten RCT auf diese Weise gefunden werden. Insgesamt wurden in den drei Datenbanken, nach dem Entfernen von Dubletten, 210 Treffer erzielt. Davon konnten anhand Titel und Abstract 202 Publikationen ausgeschlossen werden, die nicht den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen. Es wurden folgende prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen:

Tabelle 3-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach Primärstudien (RCT)

Kategorie	Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien
Patienten	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) beiderlei Geschlechts mit Diabetes mellitus Typ 2
Intervention	Alle Studien, die den Sulfonylharnstoff Glipizid mit Glimepirid und/oder Glibenclamid vergleichen (aus Titel und Abstract klar ersichtlich). Allgemeine Vergleiche aller OAD ¹ wurden ausgeschlossen. Studien mit Glipizid GITS ² wurden ausgeschlossen
Endpunkte	Mindestens einen der Endpunkte HbA1c ³ , Hypoglykämie, Gewicht, unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate unerwünschter therapiebezogener Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse), kardiale Morbidität und Mortalität, zerebrale Morbidität und Mortalität
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien
Veröffentlichungszeitraum	1991-2011
Sprache	Englischer oder deutscher Volltext verfügbar.

¹OAD: Orales Antidiabetikum

²GITS: Gastrointestinal Therapeutic System (Tablette mit verzögerter Wirkstofffreisetzung). Ein Ausschluss erfolgte, da diese Formulierung in Deutschland nicht zugelassen ist.

³HbA1c: glykiertes Hämoglobin

Anhand des Volltextes wurden weitere drei Publikationen wegen nicht den Einschlusskriterien entsprechenden Endpunkten oder fehlender Randomisierung ausgeschlossen. Die bei der Literaturrecherche verwendete Suchstrategie, ein Flussdiagramm zur Darstellung des Selektionsprozesses sowie eine tabellarische Übersicht zu den im Volltext ausgeschlossenen Publikationen werden separat dargestellt (siehe Abschnitt 3.1.3).

In den identifizierten verbleibenden fünf Publikationen (Brodows, 1992; Kilo et al., 1992; Rosenstock et al., 1993; Birkeland et al., 1994; Kitabchi et al., 2000) werden ausschließlich Glipizid und Glibenclamid verglichen; es finden sich keine Angaben über Glimepirid. Die Charakteristika der durch die Literaturrecherche identifizierten Studien werden in Tabelle 3-2 zusammengefasst.

Tabelle 3-2: Charakteristika der identifizierten Studien

Quelle, Titel der Publikation	Design	Behandlungs- dauer	Endpunkte	Studienpopulation (SD)	Studiengröße
(Brodows, 1992) Benefits and risks with Glyburid and Glipizid in elderly NIDDM ¹ patients	randomisiert, cross-over	12 Wochen (4 Wochen Titration, 8 Wochen Erhaltung)	Nüchtern glukose Postprandiale Glukose C-Peptid HbA1c ² Hypoglykämien Gewicht	adäquat kontrolliert (Erstlinientherapie) Alter: 70,9 (4,7) Jahre Dauer Diabetes: 7,9 (9,8) Jahre BMI ³ : 26,7 (4,1) kg/m ² Vorbehandlung: Glibenclamid (n=14), Glipizid (n=4)	n=21
(Kilo et al., 1992) Glyburide versus Glipzide in the treatment of Patients with NIDDM	randomisiert, parallel	3 Monate Erhaltung, davor Titrationsphase 2-6 Wochen	Blutglukose HbA1c Hypoglykämien Unerwünschte Ereignisse	Vorbehandlung mit Tolbutamid oder Chlorpropamid mit adäquatem glykämischem Ansprechen Alter: 56,2 (6,6) bzw. 55,4 (9,8) Jahre HbA1c (%): 7,6 (1,8) bzw. 7,8 (1,9)	n=34 (Glibenclamid n=17, Glipizid n=17)
(Rosenstock et al., 1993) Diabetes control in the elderly: A randomized comparative study of Glyburide versus Glipizide in NIDDM	randomisiert, multizentrisch, parallel	4-8 Wochen Titration +4 Monate Erhaltung	Nüchtern glukose HbA1c Hypoglykämien	Ältere Patienten, die seit mindestens 3 Monaten adäquat mit Sulfonylharnstoff-Therapie kontrolliert sind Alter: 71,4 (4,8) bzw. 70,2 (4,1) Jahre Dauer Diabetes: 11 (8,3 bzw. 9,7) Jahre HbA1c (%): 5,7 bzw. 5,8	n=139 (Glibenclamid n=70, Glipizid n=69)

Quelle, Titel der Publikation	Design	Behandlungsdauer	Endpunkte	Studienpopulation (SD)	Studiengröße
(Birkeland et al., 1994) Long-term randomized Placebo controlled double blind therapeutic comparison of Glipizide and Glyburide	randomisiert, parallel, dreiarmlig (placebo-kontrolliert)	15 Monate	Nüchtern glukose (AUC ⁴) Nüchtern Serum Insulin Langzeitinsulin (AUC) HbA1c	Behandlungsnaive Patienten Alter: 59 (7) Jahre Krankheitsdauer: 3,5 (3,1) Jahre BMI: 26,4 (3,9) kg/m ²	n=46 (Glibenclamid n=15, Glipizid n=15, Placebo n=16)
(Kitabchi et al., 2000) Comparative Efficacy and Potency of Long-Term Therapy with Glipizide or Glyburide in Patients with Type 2 DM ⁵	randomisiert, parallel	15 Monate	Nüchtern glukose Postprandiale Glukose Insulin und Glukose Ansprechen des HbA1c Hypoglykämien (Anzahl der Beschwerden, d.h. keine Inzidenzen)	Vorbehandelt, nicht adäquat auf Diät ansprechend Alter: 59,7 (8,3) bzw. 59 (7,9) Jahre BMI: 29,8 (5,2) bzw. 31,2 (6,6) Krankheitsdauer: 51 (22 bzw. 38) Monate HbA1c (%): 6,7 (6,7) bzw. 6,4 (1,0)	n=18 (Glibenclamid n=9, Glipizid n=9)

¹NIDDM: non-insulin-dependent diabetes mellitus (nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus)

²HbA1c: glykiertes Hämoglobin

³BMI: Body-Mass-Index

⁴AUC: Area under the curve (Fläche unter der Kurve)

⁵DM: Diabetes mellitus

Wie aus Tabelle 3-2 ersichtlich, unterscheiden sich die Publikationen v. a. hinsichtlich der Patientenpopulation und der Tatsache, dass die Patienten bereits vor Studienbeginn vorbehandelt waren und auf diese Behandlung ausreichend angesprochen haben. Bei den Studien (Brodows, 1992) und (Rosenstock et al., 1993) wurden ältere Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von etwa 70 Jahren eingeschlossen, während das Alter der Patientenpopulationen der anderen Studien im Bereich von 55-59 Jahren lag. Neben dem breiten Altersspektrum gab es auch ein breites Diabetesdauerspektrum: die Patienten mit der kürzesten mittleren Erkrankungsdauer von knapp 3,5 Jahren wurden in die Studie (Birkeland et al., 1994) eingeschlossen, während die Patienten in der Studie (Rosenstock et al., 1993) mit 11 Jahren die längste mittlere Erkrankungsdauer hatten. Die HbA1c-Ausgangswerte (sofern angegeben) lagen in einem Bereich zwischen 5,7% (Birkeland et al., 1994) und 7,8% (Kilo et al., 1992). Bis auf die Publikation (Birkeland et al., 1994) konnten quantitative Angaben zu

Wirksamkeits- und Sicherheitsparametern (HbA1c, Gewicht, Hypoglykämien, sonstige unerwünschte Ereignisse) aus den identifizierten Artikeln entnommen werden. In keiner der Publikationen werden Angaben zur kardialen bzw. zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität gemacht. Die aus den Publikationen entnommenen Daten zu den relevanten Endpunkten werden in der Tabelle 3-3 gegenüber gestellt.

Tabelle 3-3: Vergleich der relevanten Endpunkte aus den identifizierten Studien

Quelle, Titel der Publikation	HbA1c ¹ in % (SD)		Hypoglykämien (Inzidenzen)		Gewicht in kg (SD)		Weitere unerwünschte Ereignisse (Inzidenzen)	
	Glipizid	Gliben- clamid	Glipizid	Gliben- clamid	Glipizid	Gliben- clamid	Glipizid	Gliben- clamid
(Brodows, 1992) Benefits and risks with Glyburid and Glipizid in elderly NIDDM ² Patients	Aus- gangs- wert: 6,5 (1,0) nach Behand- lung: 6,06 (0,9)	Ausgangs- wert: 6,5 (1,0) nach Behand- lung: 6,12 (1,0)	4/21	3/21	Aus- gangs- wert: 79,2 (15) nach Behand- lung: 78,3 (16)	Aus- gangs- wert: 79,2 (15) nach Behand- lung: 79,2 (15)	Keine Angaben	
(Kilo et al., 1992) Glyburide versus Glipizide in the treatment of Patients with NIDDM	Aus- gangs- wert: 7,1 ^b (n=12) nach Behand- lung 7,4 ^b (n=12)	Ausgangs- wert: 7,0 ^b (n=12) ^c nach Behand- lung 6,5 ^b (n=14) ^c	1 ^a /17	3/17	keine Angaben		5/17	2/17 (davon ein kardial beding- tes Ereig- nis)
(Rosenstock et al., 1993) Diabetes control in the elderly: A randomized comparative study of Glyburide versus Glipizide in NIDDM	Aus- gangs- wert: 5,8 ^b (n=40) ^c nach Behand- lung 5,4 ^b (n=33) ^c	Ausgangs- wert: 5,7 ^b (n=48) ^c nach Behand- lung 5,3 ^b (n=41) ^c	1/69	3/70	keine Angaben		8/69 (hiervon ein Stu- dienab- bruch wegen Schwin- del)	9/70
(Birkeland et al., 1994) Long-term randomized Placebo controlled double blind therapeutic comparison of Glipizide and Glyburide	Beschreibender Vergleich und grafische Darstellung des HbA1c-Verlaufs, keine Zahlen gleichwertige Blutzuckerkontrolle hinsichtlich der reduzierten HbA1c- Werte		keine Angaben		keine Angaben		keine Angaben	

Quelle, Titel der Publikation	HbA1c ¹ in % (SD)		Hypoglykämien (Inzidenzen)		Gewicht in kg (SD)		Weitere unerwünschte Ereignisse (Inzidenzen)	
	Glipizid	Glibenclamid	Glipizid	Glibenclamid	Glipizid	Glibenclamid	Glipizid	Glibenclamid
(Kitabchi et al., 2000) Comparative efficacy and potency of long-term therapy with Glipizide or Glyburide in patients with Type 2 DM ³	Ausgangswert: 6,71 (6,71)	Ausgangswert: 6,4 (1,01)	Anzahl der Ereignisse im Beobachtungszeitraum	Anzahl der Ereignisse im Beobachtungszeitraum	Ausgangswert: 195,0 (33,6) lb	Ausgangswert: 171,0 (19,4) lb	Keine Angaben	
	nach Behandlung: 5,76 (0,92)	nach Behandlung: 5,13 (0,65)	101/9 Patienten in 15 Monaten	110/9 Patienten in 15 Monaten	nach Behandlung: 197,3 (33,7) lb	nach Behandlung: 173,4 (19,7) lb		
Unterschied zwischen den Behandlungen im Monat 15: 0,63, p=0.183		Keine Angaben.		Unterschied zwischen den Behandlungen im Monat 15: 23,82, p=0.151				

¹HbA1c: glykiertes Hämoglobin

²NIDDM: non-insulin-dependent diabetes mellitus (nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus)

³DM: Diabetes mellitus

^a führte zum Studienabbruch

^b keine Standardabweichung (SD) angegeben

^c keine gepaarte Betrachtung der Werte möglich

Aus dem Vergleich der in Tabelle 3-3 dargestellten Studien ergeben sich für die Endpunkte keine relevanten Unterschiede hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von Glibenclamid und Glipizid. Es sind keine relevanten Unterschiede bei der Senkung des HbA1c-Wertes, bei der Veränderung des Körpergewichts oder hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien und anderer unerwünschter Ereignisse erkennbar. Lediglich in einer Publikation (Kilo et al., 1992) konnte der Hb1c-Wert durch Glibenclamid von 7,0% auf 6,5% gesenkt werden, während er unter Glipizid sogar von einem Ausgangswert von 7,1% auf 7,4% anstieg. Allerdings deckte sich in der Glibenclamid-Gruppe die Anzahl der Patienten, für die ein Ausgangswert angegeben wurde, nicht mit der Anzahl, für die ein Wert nach Behandlung angegeben wurde. Gleiches gilt für beide Behandlungsgruppen in der Studie (Rosenstock et al., 1993). Eine gepaarte Betrachtung der Werte ist aufgrund dieses Mangels bei diesen beiden Studien nicht möglich. Aus der Publikation (Birkeland et al., 1994) konnten keine Zahlen für den HbA1c-Wert entnommen werden und zu den anderen Endpunkten wurden keine Angaben gemacht. In der Publikation (Kitabchi et al., 2000) werden die Hypoglykämien nicht als Inzidenzen angegeben, sondern die Gesamtzahl der Beschwerden.

Für eine grafische Darstellung und zur Verdeutlichung der Ergebnisse wurden Meta-Analysen mit den Studien durchgeführt, von denen die dafür notwendigen Daten zu den Endpunkten vorlagen. Für den Endpunkt HbA1c waren dies die Studien (Brodows, 1992) und (Kitabchi et al., 2000), für die Hypoglykämie die Studien (Brodows, 1992), (Kilo et al., 1992) und (Rosenstock et al., 1993).

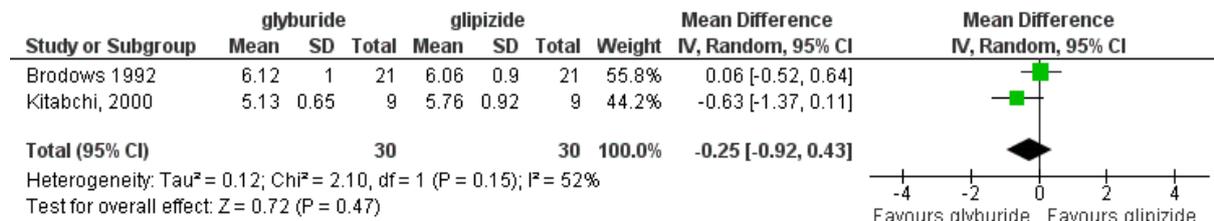


Abbildung 1: Meta-Analyse der HbA1c-Senkung durch Glibenclamid (Glyburide) versus Glipizid

Hinsichtlich der HbA1c-Senkung ergeben sich wie aus Abbildung 1 ersichtlich keine signifikanten Unterschiede in der Metaanalyse. Auch hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien lassen sich aus der Analyse der drei verwertbaren Studien keine relevanten Unterschiede feststellen (Abbildung 2). Diese Aussage stimmt mit der o. g. Bewertung klinischer Daten zu Sulfonylharnstoffen durch das Institut für Klinische Pharmakologie des Klinikums Bremen (Institut für Klinische Pharmakologie Klinikum Bremen Mitte, 2006) überein.

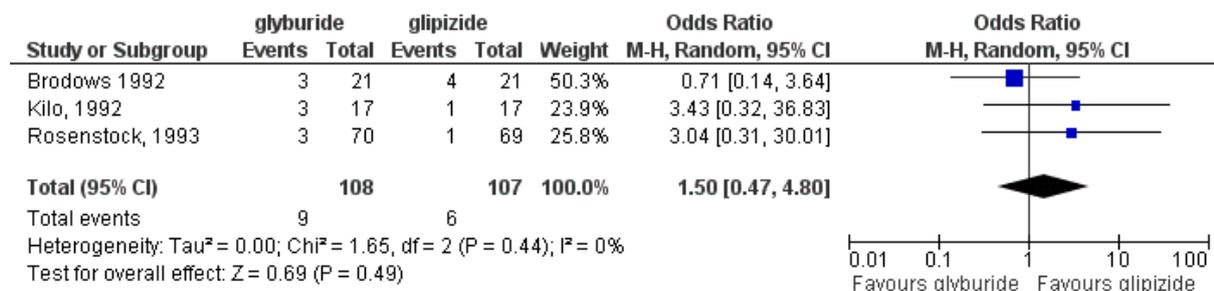


Abbildung 2: Meta-Analyse der Hypoglykämie Inzidenzen unter Glibenclamid (Glyburide) versus Glipizid

Zusammenfassend konnte mittels der dargestellten Daten und der Meta-Analyse der Studien aus der Literaturrecherche gezeigt werden, dass es hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit (insbesondere hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien) von Glipizid im Vergleich zu Glibenclamid keinen signifikanten Unterschied gibt. Insofern findet beim direkten Vergleich von Saxagliptin und Metformin (Komboglyze[®]) mit Glipizid und Metformin keine Verzerrung in der Evidenzbewertung des zu bewertenden Arzneimittels statt. Für den direkten Vergleich wird im Dossier deshalb die oben erwähnte aktivkontrollierte

Studie mit dem Komparator Glipizid herangezogen. Für die Kostenkalkulation wurden die auf dem deutschen Markt erhältlichen Sulfonylharnstoffe dargestellt.

Patientenpopulation, für die eine Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist zu bedenken, dass es Patienten in der Zielpopulation von Komboglyze[®] gibt, bei denen Sulfonylharnstoffe aus unterschiedlichen Gründen nicht angewendet werden können. Dies wurde auch im Beratungsgespräch mit dem G-BA erörtert. Dabei wurde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit gegeben, im Rahmen des Dossiers diese Patienten als Patientengruppe mit Zusatznutzen gesondert darzustellen und zu beschreiben. Ausgehend von den Fachinformationen zu den Sulfonylharnstoffen Glimepirid (Amaryl[®]) und Glibenclamid (Euglucon[®]N) bezieht sich diese Einschränkung hauptsächlich auf die am häufigsten bei der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen beobachtete Nebenwirkung, die Hypoglykämie (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Auch im zur Anhörung gestellten Entwurf seines Therapiehinweises (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010a), sieht der G-BA hinsichtlich geringerer Hypoglykämieraten einen Vorteil für DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu den Sulfonylharnstoffen, der gerade bei hypoglykämiegefährdeten Patienten relevant ist.

Als Risikofaktoren für das Auftreten einer Hypoglykämie werden in der Literatur höheres Lebensalter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen (z. B. Herzversagen, Schlaganfall bzw. transiente zerebrale Durchblutungsstörungen), diabetische autonome Neuropathie, eine eingeschränkte Wahrnehmung der Hypoglykämie-Symptomatik bedingt durch Alter, Alkoholkonsum oder die Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Betablocker oder zentral wirksame Arzneimittel) sowie unregelmäßige bzw. vergessene Einnahme von Mahlzeiten beschrieben (Zammitt und Frier, 2005; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2008; Klausmann, 2010; Frier et al., 2011; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2011; Tschöpe et al., 2011).

Für die Patientengruppe, für die nach Metformin die Kombination mit einem Sulfonylharnstoff nicht geeignet ist, für die aber eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, kommen insbesondere die DPP-4-Inhibitoren infrage (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2008). Auch das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) empfiehlt bei diesen Patienten, wenn die Behandlung mit Insulin noch nicht indiziert ist, die Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren oder Glitazonen (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2009). Der G-BA hat die Glitazone aufgrund einer Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) von der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der GKV ausgeschlossen. Er begründet dies mit dem deutlich belegten Schadenpotenzial der Glitazone. In einer ergänzenden Stellungnahme zu diesem Verordnungsaußchluss erwähnt der G-BA für Patienten mit erhöhtem Hypoglykämierisiko als alternative OAD zu Glitazonen alpha-Glukosidasehemmer oder Gliptine (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010b). Die Verordnung von alpha-Glukosidasehemmern hat in Deutschland seit 1996 kontinuierlich abgenommen und sie spielen hinsichtlich der verordneten Tagesdosen heute nur noch eine untergeordnete Rolle (Mengel, 2011). Dies mag u. a. auch in den unerwünschten vor allem gastrointestinalen Wirkungen begründet liegen, die in Studien wie der UKPDS zu häufigen Therapieabbrüchen geführt haben (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009).

Insofern ist bei der oben beschriebenen Teilpopulation nicht die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie (Metformin+Sulfonylharnstoff) anwendbar, sondern die Kombination aus Metformin und beispielsweise einem DPP-4-Inhibitor. Die Klasse der DPP-4-Inhibitoren hat eine zuverlässige antihyperglykämische Wirksamkeit bei gleichzeitiger Gewichtsneutralität und gutem Sicherheitsprofil, ist somit zweckmäßig und wird folglich auch in den Leitlinien, insbesondere der evidenzbasierten Leitlinie der DDG ((Matthaei et al., 2009), siehe Abschnitt 3.2.1) als mögliche Behandlungsoption empfohlen. Zudem haben sich DPP-4-Hemmer mittlerweile nachhaltig in der Versorgungspraxis bewährt, denn sie stellen die am häufigsten verordnete Alternative zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie dar und unterliegen keinen regelhaften Verordnungseinschränkungen (wie etwa Glitazone und Glinide). Im Folgenden wird sich bei der DPP-4-Inhibitoren-Klasse in der Regel auf Sitagliptin als dem erstzugelassenen Vertreter der Klasse bezogen, der auch den höchsten Verordnungsanteil hat (Mengel, 2011).

Anstelle der beschriebenen OAD Kombinationstherapie kommt bei schlechter Einstellung des Blutzuckers gemäß evidenzbasierter Leitlinie der DDG (Matthaei et al., 2009) und AkdÄ (AkdÄ, 2009) im Rahmen einer Stufentherapie auch die Kombination eines oralen Antidiabetikums mit Insulin infrage. Aus medizinischer Sicht wird diese Option jedoch nur bei ungenügender Einstellung mit OAD in den Leitlinien der DDG (Matthaei et al., 2009) und AkdÄ (AkdÄ, 2009) empfohlen. Darüber hinaus sind auch mit der Insulintherapie verbundene Kosten wie beispielsweise Blutzuckermessungen oder Applikationskosten im Vergleich zu einer noch möglichen Therapie mit OAD eher ungünstig. Die neben den reinen Medikamentenkosten zu berücksichtigenden Kosten der Insulintherapie gemäß Fachinformation finden sich im Detail in Modul 3 von Kodierung B. Unter Berücksichtigung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen liegen die Kosten einer Insulintherapie in der Größenordnung der Jahrestherapiekosten von Komboglyze[®] (siehe Modul 3B). Insulin wird deshalb sowohl aus klinisch-therapeutischen als auch aus wirtschaftlichen Überlegungen in Kodierung A nicht weiter detailliert berücksichtigt.

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 der Antrag sowie das Protokoll zum Beratungsgespräch mit dem G-BA.

Zum Nachweis der Gleichwertigkeit der Sulfonylharnstoffe Glipizid, Glibenclamid und Glimpirid wurde eine systematische Literaturrecherche nach RCT in den drei Datenbanken Medline, Embase und Cochrane durchgeführt. Zur Darstellung der Suchstrategie und des Flussdiagramms zum Selektionsprozess sowie einer tabellarischen Übersicht zu den im Volltext ausgeschlossenen Publikationen: siehe Modul 5.

Die Literatur zur Argumentation, dass es eine Patientenpopulation innerhalb der Zielpopulation von Komboglyze[®] gibt, für die eine Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist, beruht hauptsächlich auf den Angaben aus den jeweiligen Fachinformationen zu den Sulfonylharnstoffen Glimepirid (Amaryl[®]) und Glibenclamid (Euglucon[®]N) sowie den evidenzbasierten Leitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes. Die Fachinformationen sind über das PharmNet.Bund-Arzneimittel-Informationssystem öffentlich verfügbar (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>). Zudem 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/>). Weitere Literatur stammt aus Stichwort-Suchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken sowie der bereits beim pharmazeutischen Unternehmer vorhandenen Literaturbibliotheken.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

Referenzliste

- [1] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [2] AMS GmbH. 2011. Bibliographische Literaturrecherche zur Suche nach Primärstudien (RCT), die Glipizid mit Glibenclamid und/oder Glimepirid vergleichen.
- [3] Birkeland, K. I., Furuseth, K., Melander, A., et al. 1994. Long-term randomized placebo-controlled double-blind therapeutic comparison of glipizide and glyburide. Glycemic control and insulin secretion during 15 months. *Diabetes care*, 17, 45-9.
- [4] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2012. Fachinformation Komboglyze, Stand 02/2012.
- [5] Brodows, R. G. 1992. Benefits and risks with glyburide and glipizide in elderly NIDDM patients. *Diabetes care*, 15, 75-80.
- [6] Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. Version 1.0. Konsultationsfassung. 2012. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl_t2nephro_lang.pdf [Aufgerufen am 18.09.2012].
- [7] CPMP, C. f. p. m. p. 2002. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus [monograph on the Internet]. London: Committee for proprietary medicinal products (CPMP), 2002 [cited 27June 2007]. Available from <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/108000en.pdf>.
- [8] CPMP, C. f. p. m. p. 2010. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitu [monograph on the Internet]. London: Committee for

- proprietary medicinal products (CPMP), 2010 [cited 21March 2012]. Available from http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/02/WC500073570.pdf.
- [9] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes care*, 34 Suppl 2, S132-7.
- [10] G. K. V. Spitzenverband. 2012. Übersicht: Arzneimittel-Festbetragsfestsetzungsbeschlüsse (§ 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1, 2 und 3 SGB V), Stand: 01. Juli 2012.
- [11] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2005. Gemeinsamer Bundesausschuss fasst neue Beschlüsse zur Festbetragsgruppenbildung und ebnet Weg für weitere Einsparungen im Arzneimittelsektor.
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss 2006. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Anlage 2 der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung. *Bundesanzeiger*, 922.
- [13] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2008. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin. *Bundesanzeiger*, 2746.
- [14] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2010a. 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. 1-13.
- [15] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2010b. 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.
- [16] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011a. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-20, Metformin-Saxagliptin (fixe Kombination).
- [17] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2011b. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Version vom 20. Januar 2011). www.G-BA.de.
- [18] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2012. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-027, Saxagliptin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2.
- [19] Institut für Klinische Pharmakologie Klinikum Bremen Mitte. 2006. Glimperid.
- [20] Kilo, C., Meenan, A. & Bloomgarden, Z. 1992. Glyburide versus glipizide in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Ther*, 14, 801-12.
- [21] Kitabchi, A. E., Kaminska, E., Fisher, J. N., et al. 2000. Comparative efficacy and potency of long-term therapy with glipizide or glyburide in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American journal of the medical sciences*, 319, 143-8.
- [22] Klausmann, G. 2010. Hypoglykämien bei Diabetikern Erkennen, vorbeugen, behandeln. *Ars Medici*, 24, 996-998.
- [23] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [24] Mengel, K. 2011. Antidiabetika. In: SCHWABE U. & PFAFFRATH D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2011*. Springer.

- [25] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009. Type 2 diabetes: National clinical guideline 87 for the management of type 2 diabetes.
- [26] Rosenstock, J., Corrao, P. J., Goldberg, R. B., et al. 1993. Diabetes control in the elderly: a randomized, comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Ther*, 15, 1031-40.
- [27] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2008. Gebrauchsinformation: Information für den Anwender - Euglucon.
- [28] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2011. Fachinformation Amaryl.
- [29] 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. *Cardiovasc Diabetol*, 10, 66.
- [30] 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.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Definition

Diabetes mellitus (sogenannter „Typ 2“) wird als eine chronische progrediente Stoffwechselerkrankung multipler Ätiologie mit dem Leitbefund Hyperglykämie definiert. Neben der Störung des Glukosestoffwechsels sind zudem auch der Metabolismus von Lipiden und Proteinen betroffen (World Health Organisation (WHO), 1999; AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). 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 kardiovaskulärer Risikofaktoren besteht beim Diabetes ein besonderes Risiko hinsichtlich Mikro- und Makroangiopathie ((Kellerer und Häring, 2011), S. 70), was sich insbesondere auf Mortalität, Morbidität und auch die direkten Kosten für die Krankenversicherungen auswirkt.

Verlauf und Folgeschäden

Der Typ-2-Diabetes verläuft anfangs asymptomatisch bzw. verursacht nur eine unspezifische Symptomatik wie Müdigkeit, Schwäche, Sehstörungen und Infektionsanfälligkeit. Meist bleibt diese Erkrankung über viele 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), (Heidemann et al., 2011), (AkdÄ, 2009).

Zu den bedeutsamen Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus zählen makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen wie Herz-Kreislaufkrankungen, 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 sowie Behandlungsoptionen erfahren die betroffenen Patienten eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität, die durch körperliche Beschwerden, die psychische Belastung durch die Therapie-(Überwachung), durch das Bewusstsein des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos und soziale Diskriminierung bedingt sein kann (AkdÄ, 2009). Die Folgeerkrankungen führen zu einer deutlichen Verminderung der Lebenserwartung der betroffenen Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern. Bedingt

durch die Erkrankung an Diabetes sinkt die Lebenserwartung durchschnittlich um 12,8 bzw. 12,2 Lebensjahre für Männer bzw. Frauen (Manuel und Schultz, 2004).

Ökonomische Bedeutung

Die ökonomische Bedeutung des Typ-2-Diabetes ergibt sich einerseits aus der verminderten oder frühzeitig beendeten Erwerbsfähigkeit sowie durch die Kosten der Versorgung. Dabei gilt es zu beachten, dass die Kosten für die Behandlung der Begleiterkrankungen und Komplikationen die Kosten, die durch die Behandlung der Grunderkrankung entstehen, um mehr als das 3-fache übersteigen (Häussler et al., 2010). Aufgrund der großen Fallzahl und der hohen Gesamtkosten spielen Diabetes und die Folgeerkrankungen auch im morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich, und damit auch für die Einnahmeseite der gesetzlichen Krankenkassen eine große Rolle (Drösler et al., 2011).

Prävalenz nach Alter und Geschlecht

Zur Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland werden unterschiedliche Angaben gemacht, sie liegt je nach Publikation zwischen 5 und 15% (Thefeld, 1999; Burger und Tiemann, 2005; Ellert et al., 2006; Hauner et al., 2007; Wittchen et al., 2007; AkdÄ, 2009; Lange und Ziese, 2010). Demnach sind etwa vier bis zwölf Millionen erwachsene Bundesbürger von dieser Krankheit betroffen. Die ersten Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des Robert Koch Instituts (RKI) bestätigen diese Daten (Kurth, 2012): so wurde bei rund 7,2% der Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren jemals ein Diabetes diagnostiziert (Frauen: 7,4%; Männer: 7,0%). Damit ergeben sich etwa 5,8 Millionen Patienten in Deutschland. Etwa 80-90% der Erkrankten sind Patienten mit Typ-2-Diabetes (Thefeld, 1999; Icks et al., 2005; AkdÄ, 2009; Häussler et al., 2010; Hauner, 2011). 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, 2011). Allerdings sinkt das Erstmanifestationsalter des Diabetes mellitus Typ 2 infolge eines wachsenden Anteils der Bevölkerung mit abdominaler Adipositas in Verbindung mit dem weit verbreiteten Bewegungsmangel zunehmend (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009).

Therapie

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 (Matthaei et al., 2009) und AkdÄ (AkdÄ, 2009) soll zeitnah die Pharmakotherapie mit Metformin, soweit verträglich und nicht kontraindiziert, begonnen werden. Metformin wird sowohl aufgrund seiner belegten Wirksamkeit hinsichtlich der Glukosekontrolle (Senkung der Hyperglykämie) als auch der Risikoreduktion für klinisch relevante Endpunkte sowie weiterer günstiger Eigenschaften (Gewichtsneutralität, fehlende Hypoglykämieeigung, Senkung des *Low Density Lipoproteins*, des (LDL)-Cholesterins) heute als OAD der ersten Wahl angesehen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Im weiteren Verlauf der Erkrankung ist jedoch in aller Regel (AkdÄ, 2009) eine Kombinationstherapie angezeigt.

Für Sulfonylharnstoffe wurden die dosisabhängige Reduktion der Blutglukose und des HbA1c-Wertes sowie die Wirksamkeit hinsichtlich der Senkung mikrovaskulärer Diabetes-Komplikationen gezeigt (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; Patel et al., 2008), was auch unter realen deutschen Versorgungsbedingungen bestätigt werden konnte (Tschöpe et al., 2011). Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt jedoch in der Regel im Behandlungsverlauf nach (Kahn et al., 2006). Des Weiteren werden bei der Anwendung von Sulfonylharnstoffen als häufigste unerwünschte Wirkungen von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme berichtet (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; Patel et al., 2008). Zudem ist unklar, ob Sulfonylharnstoffe durch Bindung an extrapancreatische ATP-regulierte Kaliumkanäle ungünstige Wirkungen auf die ischämische Präkonditionierung des Herzens haben und damit das Risiko für kardiovaskuläre Zwischenfälle erhöhen (Matthaei et al., 2009). Dieser Punkt wird auch in einem aktuellen Konsensus-Statement von ADA und EASD festgestellt (Inzucchi et al., 2012). Sulfonylharnstoffe in der Monotherapie werden als Therapeutika der zweiten Wahl (AkdÄ, 2009) bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Metformin empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009).

Der Erfolg der Behandlung, also die Qualität der Blutzuckereinstellung, wird anhand der Bestimmung des HbA1c-Wertes gemessen. Der HbA1c-Wert gibt den prozentualen Anteil von glykiertem Hämoglobin (Hb) im Blut an (sog. „Langzeit-Blutzuckerwert“ oder „Blutzuckergedächtnis“), mit dem der durchschnittliche Blutzuckerspiegel der letzten acht bis zwölf Wochen ermittelt werden kann (Reinauer und Scherbaum, 2009). In der evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG, (Matthaei et al., 2009)) zur medikamentösen antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 wird dabei ein individuell angepasster Zielbereich von weniger als 6,5% HbA1c empfohlen. Dabei stellen die Therapieempfehlungen zunehmend eine patientenorientierte Sicht unter Berücksichtigung von individualisierten Therapiezielen und Strategien in den Mittelpunkt und wenden sich von starren HbA1c-Werten ab. Die Nationale S3-Versorgungsleitlinie (NVL) für Typ-2-Diabetes wird gerade überarbeitet und liegt als Konsultationsfassung vor (Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012). Darin wird zur Prävention von Folgekomplikationen das Erreichen eines HbA1c-Korridors von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele gefordert. 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) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012).

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 OAD als Zweitlinientherapie bzw. 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. Abbildung 3 beinhaltet ein Flussdiagramm zum oben beschriebenen Therapiealgorithmus. Der analoge Therapiealgorithmus der AkdÄ ist in Abbildung 4 dargestellt und zeigt bereits im Flussdiagramm noch stärker die Untergliederung in Prioritäten.

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG
Update vom Oktober 2008

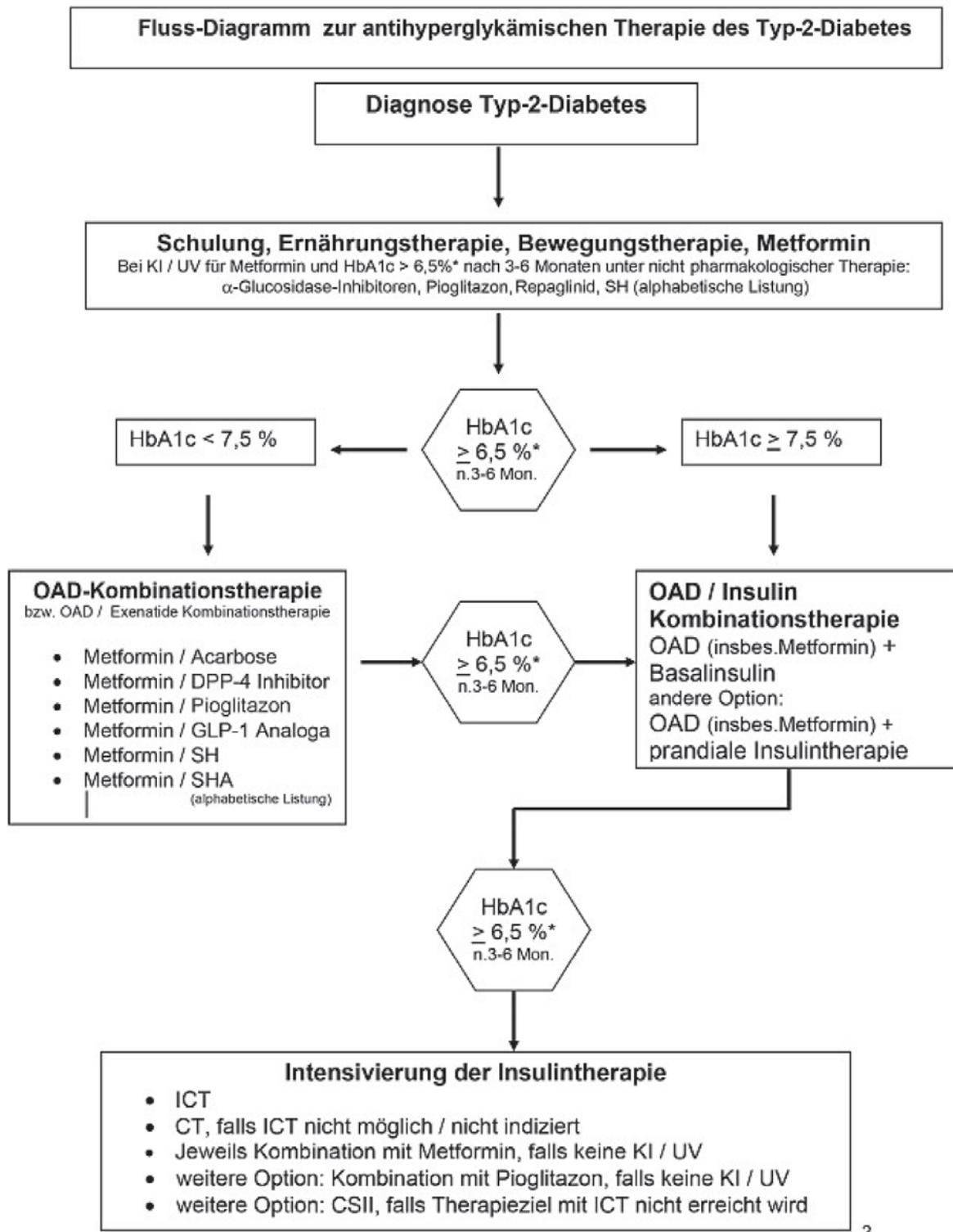


Abbildung 3: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (DDG)

(Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der DDG (Matthaei et al., 2009), zitiert aus (Matthaei et al., 2011))

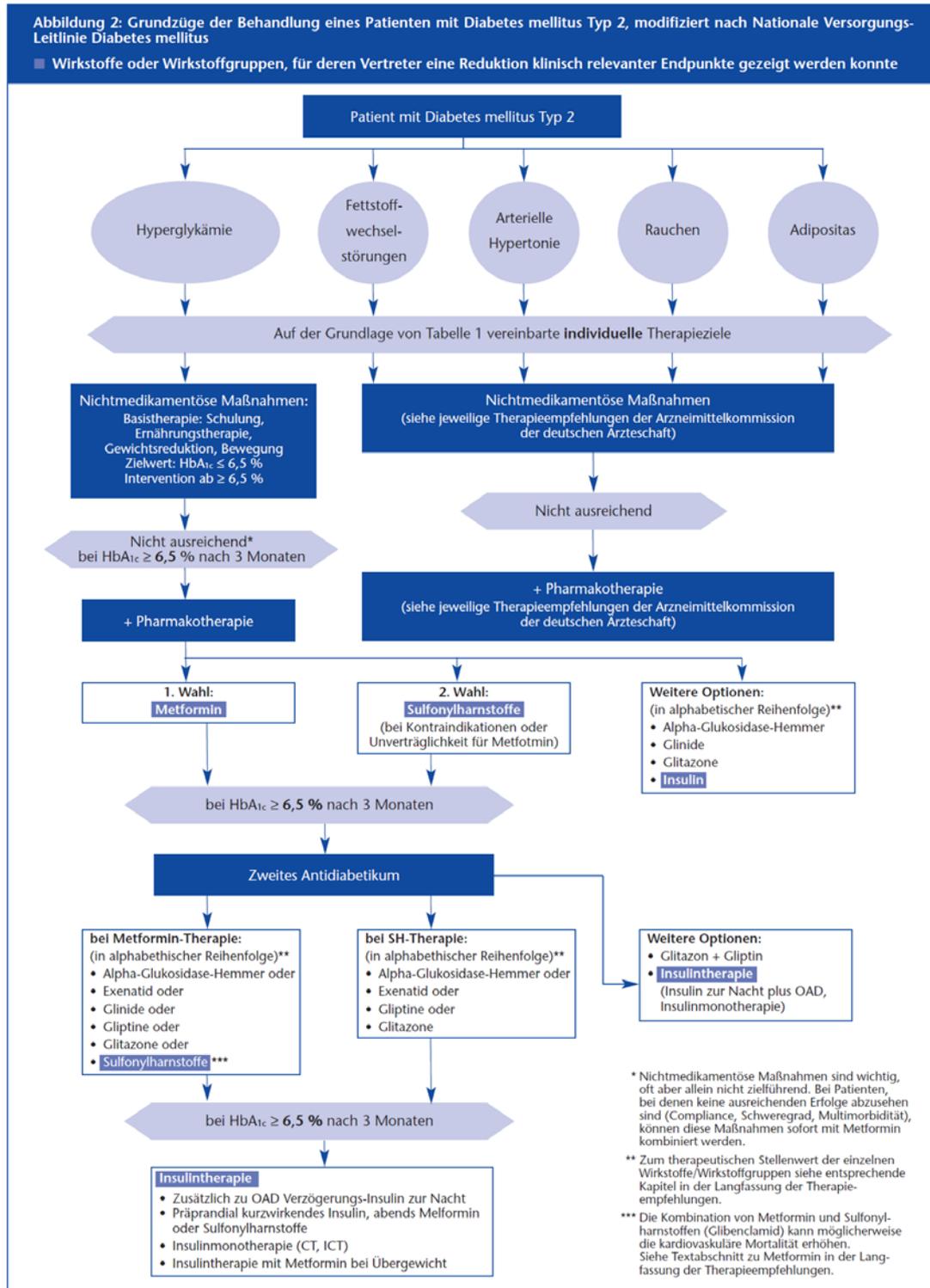


Abbildung 4: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (AkdÄ)

(Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der (AkdÄ, 2009))

In den evidenzbasierten Leitlinien der DDG und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft besteht Konsens darüber, dass Metformin als Therapeutikum der ersten Wahl zur Erstlinientherapie eingesetzt werden sollte. Dagegen muss bei der OAD-Kombinationstherapie die Auswahl der Kombinationspartner an der aktuellen Stoffwechselsituation des jeweiligen Patienten und an den Vor- und Nachteilen sowie Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen der Substanzen orientiert werden (Matthaei et al., 2009). Im geplanten Therapiehinweis des G-BA zu den Gliptinen werden Metformin und Sulfonylharnstoffe bzw. deren Kombination aufgrund des belegten Langzeitnutzens und günstiger Kosten als zu bevorzugende OAD angegeben (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010). Dagegen wird in den beiden deutschen Therapieleitlinien diese Kombination wegen des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte nur mit Einschränkungen empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Die Bedeutung des Nebenwirkungsprofils wie Gewichtszunahme und Hypoglykämierisiko bei der Wahl des zweiten OAD nach Metformin wird auch in dem aktuellen Positionspapier 2012 von ADA und EASD betont (Inzucchi et al., 2012). In der deutschen Leitlinie wird eine strengere Indikationsstellung, insbesondere bei Neueinstellungen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit, empfohlen (Matthaei et al., 2009). Weiterhin wird in beiden deutschen Leitlinien angemerkt, dass speziell die Kombination aus Metformin und Glibenclamid nur dann verabreicht werden soll, wenn äquivalent wirksame Alternativen nicht eingesetzt werden können, und wenn der Patient eingehend über das mögliche Risiko sowie alternative Therapieoptionen aufgeklärt wurde (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Die Kombination aus Metformin mit einem Sulfonylharnstoff stellt, bezogen auf die reinen entstehenden Arzneimittel-Jahrestherapiekosten, die wirtschaftlichste Therapieoption zur Zweitlinientherapie dar. Es handelt sich dabei um eine Pharmakotherapie, für deren Wirkstoffe ein Festbetrag gilt (Lauer-Taxe, Stand 18.09.2012). Es gibt jedoch eine Population, für die Sulfonylharnstoffe nicht gut geeignet sind, insbesondere aufgrund des Hypoglykämierisikos wie auch der möglichen Gewichtszunahme (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; Inzucchi et al., 2012), und für die DPP-4-Inhibitoren eine deutlich zweckmäßigere therapeutische Alternative darstellen, wenn Insulin noch nicht angezeigt ist.

Anmerkung:

Die nationale Versorgungs-Leitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012) steht derzeit in einem Konsultationsentwurf zur Verfügung. Hieraus sind in Zukunft neue Aspekte zu erwarten. Derzeit liegt aber noch keine abschließende, von den Experten konsentierete Fassung vor.

Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Komboglyze® (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012):

„[...] 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.“

Weiterhin (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 demnach Untergruppen von Patienten mit Typ-2 Diabetes. Wie in Abschnitt 3.1.1 dargestellt, werden die unterschiedlichen Schritte im Therapieschema in den einzelnen Kodierungen A und B detailliert dargestellt. In Kodierung A ist die Zielpopulation:

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Metformin-Monotherapie, 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 Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden und für die Insulin noch nicht angezeigt ist.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Therapieziele

Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, ist Diabetes mellitus Typ 2 eine chronisch progrediente Erkrankung. Vor allem durch mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen sowie Neuropathien kommt es zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei den Betroffenen. Mit wenigen Ausnahmen ist Diabetes mellitus medikamentös therapiebedürftig (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Als Therapieziele für den Typ-2-Diabetes mellitus gelten auf der Basis der evidenzbasierten Empfehlungen der AkdÄ:

- Reduktion der Morbidität und Mortalität einschließlich des kardiovaskulären Risikos
- Verhinderung diabetesbedingter, akuter und chronischer Komplikationen
- Beseitigung von Symptomen durch Verbesserung der Stoffwechseleinstellung
- Behandlung und Besserung von Begleiterkrankungen

- Verbesserung der Lebensqualität
- Beseitigung der sozialen Diskriminierung

Diese Therapieziele stimmen mit anderen Empfehlungen, wie beispielsweise der unter Schirmherrschaft der WHO und der internationalen Diabetesvereinigung 1989 verabschiedeten St. Vincent Deklaration (Regionalbüros von WHO und IDF, 1989) überein. Es besteht insbesondere auch Übereinstimmung mit den Zielen, die im Rahmen der nationalen Disease Management Programme (DMP) verfolgt werden. Das IQWiG hat kürzlich 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 deren therapeutischer Bedarf dargestellt.

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

Eine zentrale Rolle für die Erreichung der Ziele spielt die Normalisierung des Blutzuckerstoffwechsels. In den Leitlinien der DDG und der AkdÄ besteht Konsens, dass die Therapieziele individuell an den Patienten angepasst werden sollen, da sie u. a. von Faktoren wie Morbidität, Alter, Lebenserwartung, eingeschränkter Lebensqualität und Kooperation des Patienten abhängen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Allgemeiner Konsens besteht auch

dahingehend, dass der Erfolg der Behandlung mit einem Antidiabetikum, also die Qualität der Blutzuckereinstellung, anhand des HbA1c-Wertes gemessen wird (siehe Abschnitt 3.2.1), wobei natürlich auch hyperglykämische Stoffwechselentgleisungen zu vermeiden sind. Bei der Erreichung dieses Ziels mit hochwirksamen Arzneimitteln sind jedoch die Nebenwirkungen der Therapie zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere für die Hypoglykämie, die seit den großen Studien wie ADVANCE, ACCORD und VADT bei der pharmakologischen Behandlung des Diabetes mellitus in den Fokus der wissenschaftlichen Diskussion gelangte (Turnbull et al., 2009). Auch für die Ziele Mortalität und kardiale Morbidität werden die bei den Patienten auftretenden schweren Hypoglykämien insbesondere auf Basis der ADVANCE- und VADT-Studie als Risikofaktor diskutiert (Bloomgarden, 2008). Konsequenterweise finden die Hypoglykämien bei den Zielen im deutschen DMP ((Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011b), S. 68) eine explizite Hervorhebung.

Aufgrund der uneinheitlichen Definition 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 Diabetes mellitus Typ 2 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 richtig wahrgenommen wird, 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 weiterer Risikofaktor für Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen sowie für das Auftreten schwerer Hypoglykämien (Mokan et al., 1994). Es sind eine Reihe von Risikofaktoren für das Auftreten von Hypoglykämien bekannt. In der Literatur werden höheres Lebensalter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen (z. B. Herzversagen, Schlaganfall bzw. transiente zerebrale Durchblutungsstörungen), die diabetische autonome Neuropathie, eine eingeschränkte Wahrnehmung der Hypoglykämie-Symptomatik bedingt durch Alter, Alkoholkonsum oder Einnahme bestimmter Medikamente (z. B. Betablocker oder zentral wirksame Arzneimittel) sowie unregelmäßige bzw. vergessene Einnahme von Mahlzeiten als Risikofaktoren für das Auftreten einer Hypoglykämie beschrieben (Zammit und Frier, 2005; Klausmann, 2010; Frier et al., 2011; Tschöpe et al., 2011). Das Auftreten von Hypoglykämien hängt besonders auch von der Art der medikamentösen Behandlung ab. Bekanntermaßen ist die Hypoglykämierate bei insulinotropen Substanzen, insbesondere bei den langwirksamen Sulfonylharnstoffen, sowie unter Insulintherapie erhöht (Zammit und Frier, 2005; Barnett et al., 2010; Tschöpe et al., 2011). Hier besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf in der Erreichung des definierten Therapieziels Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien). So zeigten sich in der detaillierten Auswertung der DMP-Teilnehmer einer großen regionalen Krankenkasse für das Jahr 2010 eine Rate von ~1,0% an schweren Hypoglykämien - wobei die Häufigkeit schwerer Hypoglykämien insbesondere klar von der Art der antidiabetischen Therapie abhängig war (Hagen et al., 2011).

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 mussten (Lundkvist et al., 2005). Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Typ-2-Diabetes 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).

In einer aktivkontrollierten Studie mit Glipizid zeigte sich für Saxagliptin und Metformin hinsichtlich der Effektivität bei der Blutzuckersenkung eine Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Sulfonylharnstoff (siehe Modul 4A). In dieser Studie war die Kombinationstherapie Saxagliptin und Metformin (Komboglyze®) hinsichtlich Hypoglykämien und Gewichtszunahme der Kombination aus Glipizid und Metformin statistisch signifikant überlegen. Die Kombinationstherapie Saxagliptin und Metformin (Komboglyze®) ist gut verträglich. So war insbesondere die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, die zum Studienabbruch führten, vergleichbar (Modul 4A).

Adipositas und Kombination von Risikofaktoren bei Diabetes mellitus

Hinsichtlich der Makroangiopathie (Mortalität, Morbidität) ist zu bedenken, dass spezifisch beim Diabetiker eine Vielzahl von bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren begleitend auftreten, wie ein höheres Lebensalter, falsche Ernährung, Bewegungsmangel, Rauchen sowie die unter dem Begriff metabolisches Syndrom zusammengefassten Merkmale wie abdominale Adipositas, Insulinresistenz, Hyperinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz, Dyslipoproteinämie, Albuminurie und essentielle arterielle Hypertonie (Kellerer und Häring, 2011).

Vor allem das metabolische Syndrom trägt bei Patienten mit Diabetes Typ 2 wesentlich zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei (AkdÄ, 2009). Unter diesen Gesichtspunkten sollte eine therapiebedingte Gewichtszunahme auf jeden Fall vermieden werden, idealerweise sollte eine Gewichtsabnahme erfolgen. Einige Therapieoptionen sind diesbezüglich günstig, etwa OAD wie Metformin oder DPP-4-Inhibitoren (Matthaei et al., 2009). Einige andere Klassen sind ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe und Glitazone (Matthaei et al., 2009), weshalb auch in

diesem Punkt ein therapeutischer Bedarf besteht und dies wird u. a. auch im Appendix der DDG-Leitlinie als Schlussfolgerung aus den Studien ADVANCE und ACCORD gezogen (Matthaei et al., 2009). Analog fasst es die AkdÄ zusammen (AkdÄ, 2009). Im direkten Vergleich gegen Glipizid konnte für Saxagliptin eine Gewichtsabnahme gezeigt werden, während die Sulfonylharnstoff-Gruppe im Mittel zunahm. Der Unterschied war über 52 und 104 Wochen statistisch signifikant (siehe Modul 4A). Für die Patienten selbst scheint die Gewichtssenkung beim Diabetes mellitus eine ähnlich wichtige Rolle zu spielen wie die Blutzuckereinstellung (Porzolt et al., 2010). Der sehr große therapeutische Bedarf im Bereich Adipositas bei Diabetes mellitus lässt sich faktisch auch daraus ableiten, dass das IQWiG im Auftrag des G-BA eine Leitliniensynopse und eine Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten mit dem Ziel eines möglichen DMP-Moduls erstellt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011a). Auch die aktuellen Konsensus-Empfehlungen von ADA und EASD betonen die Bedeutung des Gewichtseffekts sowie der Verbesserung der kardiovaskulären Risikokonstellation (Inzucchi et al., 2012). In der Nationalen Versorgungsleitlinie (Konsultationsfassung) wird entsprechend bei einem Body-Mass-Index von 27 – 35 kg/m² eine Gewichtsabnahme von 5% und bei einem BMI >35 kg/m² eine Abnahme von >10% empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012). Die Auswertung der DMP-Teilnehmer in einer bevölkerungsreichen Region in Deutschland für das Jahr 2010 bestätigt die hohe Rate an übergewichtigen Patienten: nur ca. 16% haben einen BMI unter 25 kg/m² (Hagen et al., 2011).

	Alter in Jahren						Geschlecht		insg.
	≤65		66–75		≥76		w	m	
	w	m	w	m	w	m	w	m	
... auffällig									
Sensibilität	9,4	12,2	16,6	20,6	23,2	27,0	16,3	18,5	17,4
Pulsstatus	3,4	4,8	6,3	9,6	10,8	14,4	6,8	8,6	7,7
Fußstatus	2,8	3,9	4,1	5,4	5,7	6,9	4,2	5,1	4,6
BMI (kg/m²)									
<18,5	0,3	0,2	0,4	0,1	0,8	0,3	0,5	0,2	0,3
≥18,5 bis <25	11,0	10,4	15,0	13,8	24,1	21,5	16,6	14,0	15,3
≥25 bis <30	26,3	36,9	34,7	44,9	39,3	48,9	33,4	42,4	37,9
≥30 bis <35	29,0	31,3	29,8	29,3	24,8	23,0	27,9	28,8	28,3
≥35 bis <40	18,4	13,7	13,4	8,9	8,4	5,2	13,5	10,1	11,8
≥40	15,0	7,6	6,7	3,0	2,7	1,1	8,2	4,5	6,4
Raucher	19,2	25,3	7,5	11,3	3,2	5,9	10,0	16,0	13,0

Patienten mit mindestens einer Folgedokumentation (mit aktueller Gewichtsangabe): 431.230 (418.875); alle Angaben in Prozent; Mehrfachangaben (außer beim BMI) möglich

Abbildung 5: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2010 am DMP Diabetes in einer Region

Quelle: (Hagen et al., 2011), S. 48

Kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität

Aufgrund der Ergebnisse einiger großen Studien (UKPDS, ACCORD, ADVANCE und VADT) werden die kardiovaskulären Effekte einer antihyperglykämischen Therapie derzeit besonders kontrovers diskutiert (Einecke, 2008): In ACCORD war ein Trend zu häufigeren letalen kardiovaskulären Ereignissen unter der dort angewendeten Behandlung erkennbar. Insbesondere bei bestimmten OAD wie Rosiglitazon sowie einigen Sulfonylharnstoffen haben sich Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Zwischenfälle ergeben (Richter et al., 2007; Schramm et al., 2011).

Wegen dieser unklaren Datenlage hatte die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA im Jahr 2008 eine neue Leitlinie herausgegeben, nach der für neue Antidiabetika zum Zeitpunkt der Zulassung deren kardiovaskuläre Unbedenklichkeit gezeigt werden muss (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidance/ucm071624.pdf>). Dazu werden die Ergebnisse klinischer zulassungsrelevanter Studien aus Phase II und III gepoolt. Diese Analysen wurden für Saxagliptin durchgeführt. Dabei zeigten die bisher vorliegenden Daten keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm148109.pdf>; <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM148101.pdf> (Links verifiziert 18.09.2012). Entsprechende prospektive Outcomes-Studien laufen (insbes. NCT01086280; NCT01107886).

In weiterführenden Analysen (siehe Modul 4A und 5) zeigte sich, dass Komboglyze® ein positives kardiovaskuläres Profil im Vergleich zu Sulfonylharnstoff hat. Angesichts des kardiovaskulären Gesamtrisikoprofils der Patienten erscheint dies als sehr relevanter Punkt. So zeigt die Auswertung der DMP-Teilnehmer in einer bevölkerungsreichen Region in Deutschland für das Jahr 2010, dass mehr als jeder vierte eingeschriebene Teilnehmer an einer koronaren Herzkrankheit erkrankt ist oder war:

	Alter in Jahren						Geschlecht		insg.
	≤65		66–75		≥76		w	m	
	w	m	w	m	w	m	w	m	
arterielle Hypertonie	73,7	73,9	89,2	87,7	92,9	90,8	85,1	82,4	83,8
Fettstoffwechselstörung	59,2	62,7	68,9	68,2	67,0	65,7	65,0	65,3	65,2
koronare Herzkrankheit	10,7	20,2	21,8	37,0	34,9	47,9	22,2	32,1	27,1
Herzinfarkt	2,1	6,0	4,2	10,8	6,6	14,3	4,2	9,5	6,9
chronische Herzinsuffizienz	2,5	3,7	6,7	8,4	15,9	15,5	8,2	7,9	8,0
arterielle Verschlusskrankheit	3,5	6,6	7,6	14,8	11,9	19,8	7,6	12,4	10,0
Schlaganfall	2,5	3,4	5,0	7,5	8,3	10,9	5,2	6,5	5,8
diabetische Neuropathie	11,9	14,3	20,2	24,5	26,8	30,4	19,5	21,4	20,4
diabetische Retinopathie	6,6	7,0	11,2	12,3	15,4	14,7	11,0	10,5	10,7
diabetische Nephropathie	5,7	7,0	8,8	11,9	12,8	16,9	9,0	10,9	9,9
Dialyse	0,3	0,3	0,4	0,6	0,4	0,7	0,4	0,5	0,4
Erblindung	0,2	0,2	0,3	0,3	0,6	0,6	0,4	0,3	0,3
Amputation	0,3	0,7	0,4	1,3	0,6	1,5	0,4	1,1	0,8
Asthma bronchiale	6,2	3,5	4,1	2,5	2,9	2,2	4,4	2,8	3,6
chronisch obstruktive Atemwegserkrankung	7,8	8,0	8,6	11,2	8,9	13,5	8,4	10,4	9,4

alle Patienten: 449.444; alle Angaben in Prozent; Mehrfachangaben möglich

Abbildung 6: Begleiterkrankungen und Ereignisse von Teilnehmern 2010 am DMP Diabetes in einer Region

Quelle: (Hagen et al., 2011), S. 47

Belastung des Patienten und Lebensqualität

Zunächst ist das Nebenwirkungsprofil einer Substanz, insbesondere in Bezug auf die bereits diskutierten Hypoglykämien, wichtig für die Lebensqualität des Patienten. So sind insbesondere für die Hypoglykämien und den Gewichtseffekt Korrelationen mit der Lebensqualität bekannt (Marrett et al., 2009). Daneben spielen auch weitere Faktoren für die Belastung des Patienten durch eine Therapie eine Rolle. Letztlich ist das Ziel, für den Patienten eine möglichst geringe Beeinträchtigung seiner Lebensqualität durch die Erkrankung und mögliche Folgeerkrankungen, aber auch durch die Therapie selbst zu erreichen. Entsprechend sind einfach zu handhabende Therapieregime – bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit unter Studienbedingungen – unter Alltagsbedingungen vorteilhaft, weil damit auch die Therapie-Adhärenz verbessert werden kann (Odegard und Capoccia, 2007). So führt beispielsweise in der Regel eine einmalige tägliche Gabe zu besserer Adhärenz als eine zweimalige tägliche Gabe (Odegard und Capoccia, 2007; Saini et al., 2009), wenngleich die Präferenzstärke von Patienten hierfür im Vergleich zu beispielsweise Effektivität geringer ist (Porzolt et al., 2010). Dennoch bleibt die Komplexität von Therapieregimen ein zu berücksichtigender Punkt gerade bei chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus. Schließlich ist die Vereinfachung der Therapie -auch hinsichtlich der Anzahl gleichzeitig einzunehmender Tabletten/Medikamente- ein Baustein zu besserer Adhärenz der Patienten (Odegard und Capoccia, 2007). Spezifisch für die Fixkombination von DPP-4 Inhibitoren sind positive Effekte auf Therapieergebnisse und Compliance beschrieben (Benford et al., 2012). Dies kann erklären, weshalb beispielsweise in der Klasse

der DPP-4 Inhibitoren in Deutschland ein hoher Anteil als Fixkombination eingesetzt wird (siehe Tabelle 3-10 in Abschnitt 3.2.3). Komboglyze® als fixe Kombination aus Saxagliptin und Metformin kann bei Diabetes Mellitus zur Vereinfachung der Therapie beitragen. Hingegen steht für die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin und Sulfonylharnstoffe keine Fixkombination zur Verfügung.

Ein weiterer, verwandter Gesichtspunkt soll an dieser Stelle zumindest kurz angeschnitten werden: das Ziel soziale Diskriminierung zu vermeiden wie von der AkdÄ genannt (AkdÄ, 2009). 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 Blut- und Harnzuckermessungen. 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 als Ausnahme vom Verordnungsausschluss der Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine instabile Stoffwechsellage angegeben (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2011a). Laut dem von der Kassenärztlichen Vereinigung dazu veröffentlichten Verordnungshinweis ist eine instabile Stoffwechsellage u. a. gegeben bei Einstellungen oder Therapieumstellungen auf OAD mit hohem Hypoglykämierisiko wie Gliniden oder Sulfonylharnstoffen (Neye, 2011). Entsprechend können hier zusätzliche Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung entstehen. Wird der Patient mit diesen Kosten belastet, so kann das einen negativen Einfluss auf seine Adhärenz haben. Für Komboglyze® sind – wie für einige andere OAD-Klassen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009) – keine solchen zusätzlichen Kontrollen notwendig (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012).

DPP-4-Inhibitoren: relevanter Wirkmechanismus

DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) hemmen die enzymatische Degradation der Inkretinhormone GLP-1 (Glucagon-like-Peptide-1) sowie Glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). Insbesondere das Peptidhormon GLP-1 spielt im Rahmen des sog. 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 Betazellen bei gleichzeitiger Hemmung der Glukagonproduktion in den Alphazellen. 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. Einen Überblick der verschiedenen Wirkmechanismen gibt folgende Abbildung:

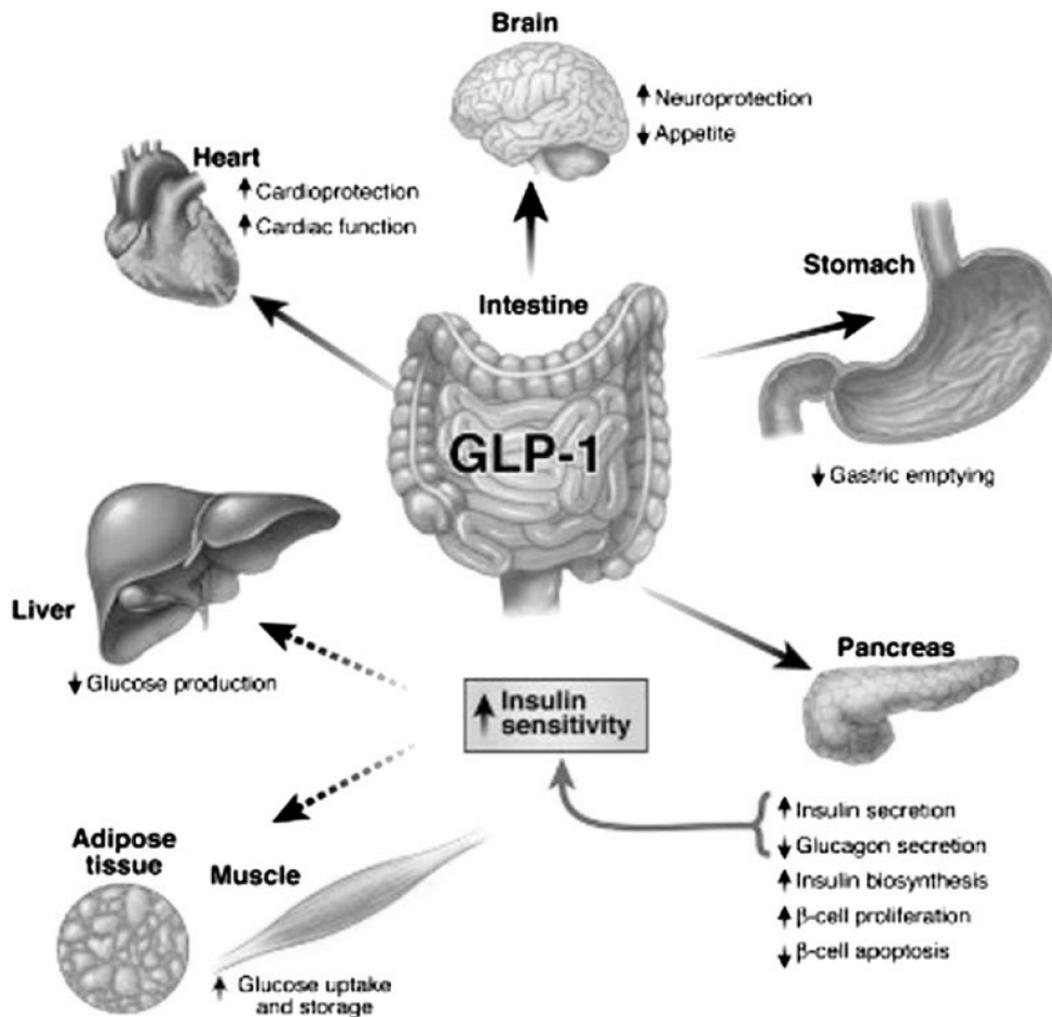


Abbildung 7: Effekte von GLP-1

Aus: (Gallwitz, 2010)

DPP-4-Inhibitoren sind eine relativ junge OAD-Klasse; wobei Sitagliptin als erster Vertreter seit 2007 in Europa zugelassen ist (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2012). 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), 2010; Ahren, 2011).

Hinzu kommt, dass DPP-4-Inhibitoren auch positive Effekte auf die Erhaltung der Betazell- sowie Alphazellfunktion des Pankreas zu haben scheinen, während Sulfonylharnstoffe den Verlauf von Diabetes am wenigsten verlangsamen. So wurde in den klinischen Studien konsistent über die Verbesserung der Marker für die Pankreasfunktion (z.B. Homeostasis Model Assessment (HOMA)- β , Insulin/Proinsulin Verhältnis, postprandiale Glukagonkonzentration) berichtet (Cox et al., 2010). Bei Versuchen mit Nagetieren konnte des Weiteren gezeigt werden, dass Gliptine die Betazellmasse durch Verhinderung der Apoptose und Anhebung der Replikationsrate dieser Zellen erhöhen (Mu et al., 2006), während bei Sulfonylharnstoffen in vitro die Apoptose 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 Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Campbell, 2009). Die beobachteten Effekte stellen eine mögliche Erklärung für den während des Behandlungsverlaufs mit Sulfonylharnstoffen auftretenden Wirkungsverlust dar. Im Gegensatz dazu konnte ein positiver Effekt von DPP-4-Inhibitoren 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). Hinsichtlich der Langzeiteffekte sind weitere Daten über die bestehenden klinischen Studien hinaus nötig.

Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Komboglyze[®] (Saxagliptin/Metformin) setzt in einem Bereich der oralen Diabetes-Therapie an, der durch die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten nicht zufriedenstellend ausgefüllt werden konnte. Diabetes mellitus Typ 2 ist eine Erkrankung mit progredientem Verlauf. Das in den Leitlinien gesetzte Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung unter Vermeidung der Nebenwirkungen Hypoglykämie sowie Gewichtszunahme ist mit der Kombination von Metformin und einem Sulfonylharnstoff aufgrund des Wirkmechanismus und der nachlassenden Wirkung der Sulfonylharnstoffe im Behandlungsverlauf oft nicht erreichbar. Die Kombinationstherapie Saxagliptin und Metformin (Komboglyze[®]) hat in einer aktivkontrollierten Studie eine vergleichbare antihyperglykämische Wirksamkeit nachgewiesen, dabei aber eine überlegene Sicherheit hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien gezeigt. Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoff kam es zu keiner Gewichtszunahme sondern zu einer Abnahme und zu einem statistisch signifikanten Gewichtsunterschied beider Gruppen (Zusatznutzen für Saxagliptin), was das Gesamtrisikoprofil insbesondere für kardiovaskuläre Komplikationen günstig beeinflussen kann. Analysen der Studien zur kardiovaskulären Sicherheit von Saxagliptin/Metformin haben keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ergeben, sondern Hinweise auf ein positives kardiovaskuläres Profil von Komboglyze[®] im Vergleich zu Sulfonylharnstoff. Aufgrund der einfachen Anwendung ohne zusätzliche Blutzuckerkontrollen und als Fixkombination mit geringerer Tablettenzahl kann Komboglyze[®] zur Therapiezufriedenheit und zu besserer Lebensqualität der Patienten mit

Typ-2-Diabetes beitragen. Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoff ist der blutzuckersenkende Effekt langfristig anhaltend (siehe Modul 4).

In der Anwendung zeigt Saxagliptin im Vergleich zur gesetzten Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff in wesentlichen Punkten eine bessere Erfüllung des therapeutischen Bedarfs. Außerdem gilt es zu bedenken, dass es in dieser Zielpopulation einen Anteil von Patienten gibt, für die eine Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 3.2.4). Diese Einschränkung bezieht sich hauptsächlich auf die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung von Sulfonylharnstoffen, die Hypoglykämie. Auch hinsichtlich der unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen auftretenden Gewichtszunahme bestehen Einschränkungen für deren Anwendung. Hier bestehen andere Therapiealternativen, wie beispielsweise die DPP-4-Inhibitoren. Aufgrund der dargestellten Situation sieht AstraZeneca/Bristol-Myers Squibb bei der Patientenpopulation, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden kann, einen besonderen Zusatznutzen von Saxagliptin bzw. Komboglyze®.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Datenlage zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt. Diabetes ist in Deutschland nicht meldepflichtig und es existieren keine bundesweiten vollständigen Register (Häussler et al., 2010). Derzeit gibt es nur beschränkt bundesweite Aussagen zur Diabeteshäufigkeit und zu den Neuerkrankungen (Häussler et al., 2010). Der letzte vollständig veröffentlichte Bundes-Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (RKI) mit repräsentativen Bevölkerungsstichproben stammt aus dem Jahr 1998 (Thefeld, 1999). In dieser Untersuchung zur Prävalenz des Diabetes mellitus wurden über 7000 Personen in Deutschland mittels Fragebogen und anschließend durch einen Arzt befragt. Damals waren 4,7% bzw. 5,6% der untersuchten Männer bzw. Frauen von Diabetes mellitus betroffen. Aufgrund der Ergebnisse aktuellerer regionaler Studien oder telefonischer Bevölkerungsbefragungen (Selbstangaben ohne ärztliche Bestätigung) ist aber davon auszugehen, dass es seit dem Zeitpunkt der Datenerhebung durch den Bundes-Gesundheitssurvey zu einem bundesweiten Anstieg der Prävalenz und Inzidenz gekommen ist (Hauner et al., 2007; Rathmann et al., 2009; Häussler et al., 2010). Die ersten Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des RKI (Kurth, 2012) unterstützten mit aktuellen Daten von rund 7,2% Prävalenz für Diabetes mellitus bei Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren diese Daten.

In einer Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie der DDG zur Prävalenzeinschätzung im aktuellen International Diabetes Federation (IDF)-Atlas wird darauf hingewiesen, dass es aktuell keine bevölkerungsbezogenen Schätzungen zur Diabetesprävalenz gibt, die bundesweite Aussagen erlauben (Rathmann et al., 2011). Weiterhin wird in dieser Stellungnahme angemerkt, dass die Prävalenzeinschätzungen somit nur aus aktuellen populationsbasierten Studien abgeleitet werden können. Allerdings wird die im IDF-Atlas durchgeführte Prävalenzschätzung von 12% für Diabetes mellitus in Deutschland als methodisch fragwürdig erachtet, da Daten aus regionalen Studien mit heterogenem Design und heterogenen Altersgruppen auf die gesamtdeutsche Bevölkerung extrapoliert wurden und dabei auch die regionalen Unterschiede hinsichtlich der Diabetes-Prävalenz nicht berücksichtigt wurden. In der Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie der DDG 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. 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 hochqualitative Daten zur Schätzung von Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland, auf der Basis der publizierten Literatur herangezogen. Eine Übersicht über die analysierten epidemiologischen Studien (Sortierung nach Publikationsjahr) befindet sich in Tabelle 3-4.

Tabelle 3-4: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz- bzw. Inzidenz-Daten zu Diabetes Typ 2
Bundesgesundheitsurvey 1998 RKI ² (Thefeld, 1999)	7.124 Teilnehmer, 18-79 Jahre	Repräsentative Stichprobe, Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch einen Arzt	Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: 5,2% Inzidenz: k. A. ³	Nein
Telefonischer Gesundheitsurvey 2003 (Burger und Tiemann, 2005)	8.318 Teilnehmer, deutschsprachige 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 Gesundheitsurvey 2004 (Ellert et al., 2006)	7.341 Teilnehmer deutschsprachige 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 Hessen/KV ⁴ Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004 (Hauner et al., 2007)	310.000 Versicherte pro Jahr	Zufallsstichprobe mit einem Auswahlsatz von 18,75%. Standardisierung auf die deutsche Wohnbevölkerung	Behandlungsprävalenzen	Prävalenz: 4,8-6,5% (1998-2004) Inzidenz: k. A.	Nein

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz- bzw. Inzidenz-Daten zu Diabetes Typ 2
DETECT ⁵ Studie 2003-2007 (Wittchen et al., 2007)	55.518 Patienten (Hauptstudie)	Bundesweite Zufallsstichprobe von 3.795 Arztpraxen (Allgemeinärzte, praktische Ärzte und Internisten), Vorstudie (Qualifikation der Ärzte) Hauptstudie mit Stichtagserhebung: Selbstauskunft, ärztliche Untersuchung und Befragung, aktuelle Laborwerte Randomisierte Teilstichprobe (n=7.519) 12-Monats- und 5-Jahres-Follow-up: klinische und labortechnische Untersuchung	u. a. Stichtagsprävalenzen von Diabetes mellitus Typ1+2	Prävalenz: 15,3% Inzidenz: k. A.	Ja (14,7%), (allerdings Diskrepanz bei den Angaben im Text und in der Abbildung)
KORA ⁶ Kohortenstudie S4/F4 (Rathmann et al., 2009)	1.353 Teilnehmer im Alter von 55-74 Jahre	Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes auf der Grundlage eines oralen Glukosetoleranztests Erhebungszeitraum 1999-2001 und Follow-up 2006-2008	Inzidenz des Typ-2-Diabetes in der älteren Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: k. A Inzidenz: 15,8 pro 1000 Personenjahre	Ja
GEDA ⁷ 2009 (Lange und Ziese, 2010)	21.626 Teilnehmer, 18 Jahre und ältere Wohnbevölkerung Deutschlands	Untersuchungszeitraum Juli 2008 bis Juni 2009, computerunterstützte telefonische Befragung (Selbstauskunft)	12-Monats- und Lebenszeitprävalenz des Diabetes mellitus nach Altersgruppen, Geschlecht, sozialer Schicht unterteilt	Prävalenz: 8,8% Inzidenz: k. A	Nein

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz- bzw. Inzidenz-Daten zu Diabetes Typ 2
Bertelsmann Healthcare Monitor (Hoffmann und Icks, 2011)	~1.500 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 ⁷ 2010 (Robert Koch-Institut (Hrsg), 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
DEGS ⁸ 2012 RKI (Kurth, 2012)	7.116 Teilnehmer, 18-79 Jahre	Repräsentative Stichprobe, Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch einen Arzt	Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: 7,2% Inzidenz: k. A.	Nein

¹Gesamtprävalenz für alle Diabetes-Typen und für beide Geschlechter

²RKI: Robert Koch Institut

³k. A.: keine Angaben

⁴KV: Kassenärztliche Vereinigung

⁵DETECT: Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment

⁶KORA: Cooperative Health Research in the Region of Augsburg

⁷GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell

⁸DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (erste Ergebnisse)

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., 2009), können als repräsentativ für Deutschland angesehen werden. Die KORA Studie liefert aber Angaben zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes und wurde 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%) kommt die Angabe aus der AOK Hessen Versichertenstichprobe für das Jahr 2004 (7,9%) (Hauner et al., 2007) am nächsten. Diese Studie wird auch im deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2011 sowie im Weißbuch Diabetes in Deutschland (Häussler et al., 2010) zu Prävalenzangaben herangezogen.

Bei der AOK Versichertenstichprobe wurden retrospektiv aus GKV-Daten einer 18,75% Zufallsstichprobe in Hessen alle Versicherten mit Diabetes identifiziert und alle medizinischen Leistungen bei diesen Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe

ausgewertet (Fall-Kontroll-Studie) (Hauner et al., 2007). Da keine aktuelleren Daten voll publiziert vorliegen, erscheint die auf die deutsche Wohnbevölkerung hochgerechnete Diabetes-Gesamtprävalenz von 7,9% (Frauen 8,1%, Männer 7,6%) aus dem Jahr 2004 als Schätzer am ehesten angemessen. 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.

In Deutschland leiden 5-10% der Diabetes-Patienten an Typ-1-Diabetes, mit einem Erkrankungsgipfel im Alter von 10-15 Jahren (Icks et al., 2005; Hauner, 2011). Der Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes wird im Allgemeinen mit 80-90% angegeben (Icks et al., 2005; Häussler et al., 2010; Hauner, 2011). Andere Diabetesformen sind weitaus seltener und zahlenmäßig unbedeutend (Hauner, 2011). Im vorliegenden Dossier wird daher der Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes an der Diabetes-Gesamtprävalenz mit 85% angenommen (Mittelwert der Angabe 80-90%). Bei einer angenommenen Gesamtbevölkerung von 81,21 Millionen (Statistisches Bundesamt, 2012) entspricht dies einer Zahl von ca. 6,4 Millionen Diabetikern (alle Formen; $7,9\% \cdot 81,21 \text{ Mio}$), davon sind ca. 5,5 Millionen Patienten dem Typ-2-Diabetes zuzurechnen ($85\% \cdot 6,4 \text{ Mio}$).

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 Millionen Diabetiker. Diese Zahl ist prinzipiell in Einklang mit den oben auf der Basis epidemiologischer Studien ermittelten ~5,5 Millionen Diabetikern (Gesamtpopulation), könnte aber die Prävalenz eher überschätzen: Das Gutachten stellt „auffällige“ Prävalenzanstiege ((Drösler et al., 2011), S. 178ff) für Diabetes fest. Deshalb bleibt unklar, wie valide letztlich diese Zahl und vor allem die ~6 Millionen Diabetiker für das Jahr 2009 sind. Das Gutachten stellt dazu fest: „demographische Alterung erklärt somit etwa ein Viertel der Zuwachsrate bei den Diagnosen aus der vertragsärztlichen Versorgung. Ein ähnlich großer demographischer Effekt ist auch bei den Krankenhausdiagnosen sichtbar.“ ((Drösler et al., 2011), S. 178ff). Damit wird deutlich, dass Kodiereffekte sowohl im ambulanten als auch stationären Bereich einen deutlichen Einfluss auf die Daten haben. Zusammenfassend unterstützen trotz dieser Unsicherheiten dennoch die Daten aus dem morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich unsere Überlegungen zur Epidemiologie. Auch die ersten Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des RKI (Kurth, 2012) unterstützten mit aktuellen Daten von rund 7,2% Prävalenz für Diabetes mellitus bei Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren die bisherigen Überlegungen.

Abhängigkeit vom Alter, Inzidenz

Die Häufigkeit des Diabetes mellitus nimmt in Abhängigkeit vom Lebensalter zu. Anhand der Behandlungsprävalenzen ist erkennbar (Hauner et al., 2007), dass es nach dem 40. Lebensjahr bei Männern und Frauen zu einem deutlichen Anstieg der Diabeteshäufigkeit kommt, der bis zum 80. Lebensjahr anhält. Diese Beobachtungen decken sich mit den Daten der GEDA Studie 2009 (Lange und Ziese, 2010) und 2010 (Robert Koch-Institut (Hrsg), 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 Lebenszeitprävalenz auf 7,7% (GEDA 2010: 7,9%) bei den Frauen und auf 9,1% (GEDA 2010: 9,8%) bei den Männern. Ab einem Lebensalter von 65 Jahren steigt die Prävalenz bei Frauen und Männern überproportional mit dem Lebensalter an (GEDA 2009: Lebenszeitprävalenz: Frauen 20,1%, Männer 20,7%; GEDA 2010: Lebenszeitprävalenz: Frauen 18,1%, Männer 20,7%). Der Anstieg der Prävalenz ist auf den Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes zurückzuführen: diese Erkrankung manifestiert sich in der Regel ab dem 40. Lebensjahr. Der Typ-1-Diabetes tritt vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen oder jungen Erwachsenen auf (Icks et al., 2005). Hinsichtlich des höheren Lebensalters wurde in der DETECT Studie (Wittchen et al., 2007) die Prävalenz der gesicherten Arztdiagnosen (Diabetes mellitus Typ 2) nach Alter (von 18 bis >75 Jahre) für das Jahr 2003 untersucht (Pieper et al., 2005). Dabei zeigte sich, dass die Gruppe der über 75-jährigen insgesamt 27,9% der Patienten mit Diabetes ausmacht (Männer: 28,7%, Frauen: 27,5%) (Berechnung aus (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2011) Modul 3, S. 51).

Die Diabetesprävalenz ist auch abhängig von der sozialen Schichtzugehörigkeit. Befragungen zur schulischen und beruflichen Ausbildung der GEDA Studie zeigten eine zunehmende Diabetesprävalenz mit abnehmendem Bildungsstatus. 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, 2010). Detaillierte Zahlen für Berechnungen liegen nicht vor.

Zur Inzidenz des Diabetes mellitus bei der erwachsenen Gesamtbevölkerung liegen derzeit keine bundesweiten, aktuellen Daten vor (Häussler et al., 2010). Aktuelle Daten zur Inzidenz bei Patienten mit Typ-2-Diabetes existieren für die Altersgruppe von 55-74 Jahren (Rathmann et al., 2009). Bei Männern in diesem Altersbereich 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).

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 aus der AOK Versichertenstichprobe herangezogen. Demnach ist die Prävalenz des diagnostizierten Diabetes mellitus seit 1998 bis zum Jahr 2004 um 33% angestiegen (Hauner et al., 2007). Eine Übersicht zur Prävalenzentwicklung seit 1998 und eine Berechnung des relativen Anteils für Typ-2-Diabetes (85% der jeweiligen Gesamtprävalenz) auf dieser Basis ist in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 1998 bis 2004

Jahr	Standardisierte Diabetes-Gesamtprävalenz (%) – Behandlungsprävalenz standardisiert auf Wohnbevölkerung (Hauner et al., 2007)	Prävalenz des Diabetes Typ 2 (%) (errechnet aus 85% der Behandlungsprävalenz)
1998	5,9	5,0
1999	6,1	5,2
2000	6,5	5,5
2001	6,9	5,9
2002	7,5	6,4
2003	7,9	6,7
2004	7,9	6,7
Anstieg der Prävalenz (%) im Zeitraum von 1998 bis 2004	33%	34%

Auch in aktuellen Auswertungen von Studien des RKI wird ein signifikanter Anstieg der Diabetesprävalenz in Deutschland beschrieben (Heidemann et al., 2011). Als Ursachen für diesen Anstieg wird neben dem demografischen Wandel unter anderem auch eine bessere Identifikation von Diabetikern durch Ärzte, eine höhere Sensibilität für chronische Erkrankungen bei Ärzten und in der Bevölkerung sowie eine bessere Diagnosestellung durch Disease-Management-Programme (DMP) diskutiert (Häussler et al., 2010). Der Zuwachs wird v. a. auf eine Zunahme des Typ-2-Diabetes zurückgeführt (Hauner, 2011). Insgesamt ist daher damit zu rechnen, dass die Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 auch in den kommenden fünf Jahren ansteigen wird. So gibt es jedes Jahr in der älteren Bevölkerung etwa 300.000 Neuerkrankungen mit Typ-2-Diabetes (Hauner, 2012).

Aktuelle Daten der DEGS Studie des RKI liegen in einer Vorabveröffentlichung vor. Hier zeigt sich vom 1998 bis 2011 ein Anstieg der Zahl von erkannten Menschen mit Diabetes von 5,2% auf 7,2% der Bevölkerung (Kurth, 2012). Auf der Basis dieser Daten ist mit einem jährlichen Anstieg der Gesamt-Prävalenz von ~0,15% zu rechnen (2% in 13 Jahren), wobei Demographieeffekte bereits beinhaltet sind. Das entspräche jährlich ~125.000 neuen Patienten mit Diabetes (alle Formen; ~0,15% * 81,21 Mio). Der Anstieg ist damit deutlich geringer als in der Tabelle 3-5 oben dargestellt, aber mit rund 2% Anstieg der Patientenzahl pro Jahr immer noch deutlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung A: Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Kombinationstherapie Saxagliptin+ Metformin (Komboglyze®)	Kodierung A: 615.814 (Maximale Population)

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran.

Die Berechnungen in Tabelle 3-6 beruhen auf folgenden Grundlagen:

Validierung der IMS Daten

Um die Anzahl der Patienten abschätzen zu können, für die eine Behandlung mit Komboglyze® in den jeweiligen Indikationsgebieten infrage kommen, wurden Daten aus dem IMS® Disease Analyzer (Data COMPLETE 12/2011) ausgewertet. Der IMS® Disease Analyzer greift auf komplette Patientenakten von Patienten innerhalb einer Praxis zurück. Das Tool beinhaltet mehr als 2.500 Praxen und über 3.100 Ärzte (Allgemeinärzte und viele Facharztgruppen) mit insgesamt ca. 17 Millionen Patientenakten, die teilweise bis 1992 zurückverfolgt werden können. Für die Generierung der Daten wurden 920 Praxen hausärztlich tätiger Allgemeinärzte, Praktiker sowie Internisten eingeschlossen. Die Daten wurden im Zeitraum von Januar 2001 (für longitudinale Analysen) bis Dezember 2011 erhoben, für Prävalenzdaten wurde das Jahr 2011 herangezogen (Altmann, 2012).

Zunächst wurde die Repräsentativität des Datensatzes überprüft. Hierzu wurde für die Jahre 2001 bis 2011 jeweils die Diabetes-Prävalenz aller 18- bis 74-jährigen berechnet und auf Deutschland hochgerechnet. Diese Daten wurden dann mit publizierten Daten zur Diabetesprävalenz in Deutschland in dieser Altersgruppe verglichen (Hoffmann und Icks, 2011). Diese Publikation bot die beste Vergleichbarkeit (Tabelle 3-4), da sie zum einen Angaben zu verschiedenen Jahren macht und zum anderen die Studienpopulation auf eine zumindest ähnliche Altersgruppe eingeschränkt war (18- bis 79-jährige).

Da in der Publikation von Hoffmann F. et al. nur Angaben zur Diabetesprävalenz insgesamt gemacht wurden (Typ 1 und Typ 2 kombiniert), wurde analog – wie bereits dargestellt – die Prävalenz für Diabetes Typ 2 auf einen Anteil von 85% an der Gesamtdiabetikerzahl geschätzt. Die Ergebnisse der Prävalenzschätzungen im Vergleich:

Tabelle 3-7: Prävalenz Typ-2-Diabetes (IMS: 18-74-jährige; Hoffman F. et al.: 18-79-jährige)

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

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

Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen, die auf eine gute Repräsentativität des IMS[®] Disease Analyzer 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.

Patientenzahl der Zielpopulation

Als Bevölkerung in Deutschland werden 81,21 Millionen Personen (Statistisches Bundesamt, 2012) angenommen.

Es besteht eine Prävalenz des Diabetes mellitus Typ 2 von 5,5 Millionen Patienten (Herleitung siehe oben, kurz: Diabetes-Gesamtprävalenz der Gesamtbevölkerung von 7,9% (Hauner et al., 2007), davon sind 85% Typ 2 Diabetiker (Icks et al., 2005; Häussler et al., 2010; Hauner, 2011)).

Die Behandlungszahlen der Typ-2-Diabetiker nach Therapiestufe werden unten weiter differenziert (Altmann, 2012). Einschränkend muss gemäß Zulassung zunächst das Alter berücksichtigt werden, da eine Einschränkung der Zielpopulation auf ein Lebensalter von ≥ 18 Jahren besteht (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012). Schließlich muss berücksichtigt werden, dass mit Komboglyze[®] eine Fixkombination mit Metformin besteht, die gemäß zugelassener Tagesdosierung mindestens 2×850 mg Metformin täglich enthält (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012). Deshalb wurde die Zielpopulation daraufhin überprüft, ob mindestens 2×850 mg (1700 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. Wie oben bereits dargestellt, werden 90% GKV-Versicherte angenommen (Bundesgesundheitsministerium, 2012). Die Einzelschritte der Ermittlung der Patientenzahl sind im Detail den folgenden Tabellen zu entnehmen, insbes. Tabelle 3-10.

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 2011 herangezogen. Unter den Patienten, die in diesem Zeitraum die Praxen besucht haben, waren auf Deutschland hochgerechnet 6.640.712 Typ-2-Diabetiker (verifiziert anhand gesicherter Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 bzw. Verordnung aus dem OAD-Markt). Davon wurden 5.242.485 Patienten medikamentös behandelt im MAT (Moving Annual Total, rollierender Zwölf-Monats-Wert) (Stand 12/2011). Mit Alter ≥ 18 Jahre wurden 5.240.121 Patienten behandelt. Ausgehend von dieser Patientenzahl wurden die medikamentösen Behandlungen weiter differenziert und daraus die oben angegebenen Zahlen berechnet (Details zur Methodik und Berechnung, siehe Referenzen). Basierend auf den IMS-Zahlen wurde lediglich noch die beschriebene Anpassung für Nicht-GKV-Versicherte (10%, siehe oben) vorgenommen. Die Anpassung an die Zielpopulation von Komboglyze[®] ist bei den IMS-Daten durch die Patientencharakteristika (über das Alter und die minimale Metformindosis) berücksichtigt.

Tabelle 3-8: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten nach Therapie (Jahr 2011)

Therapieregime	Hochgerechnete Population für Deutschland (+)
Orale Therapie (jede #)	3.595.920
- Davon Monotherapie	2.541.143
- Davon Zweifachtherapie	913.134
- Davon Dreifachtherapie	141.643
Insulintherapie	
Insulin Monotherapie	882.284
Kombination Insulin+ein OAD	527.448
Kombination Insulin+ein OAD (#)	527.449
Kombination Insulin+zwei OAD (#)	158.270

Daten für 2011 aus (Altmann, 2012)

(+) Prävalenz ≥ 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-Analoga

Diese in Tabelle 3-8 genannten Patientenpopulationen differenzieren sich nach Disease Analyzer Daten (Altmann, 2012) wie folgt weiter:

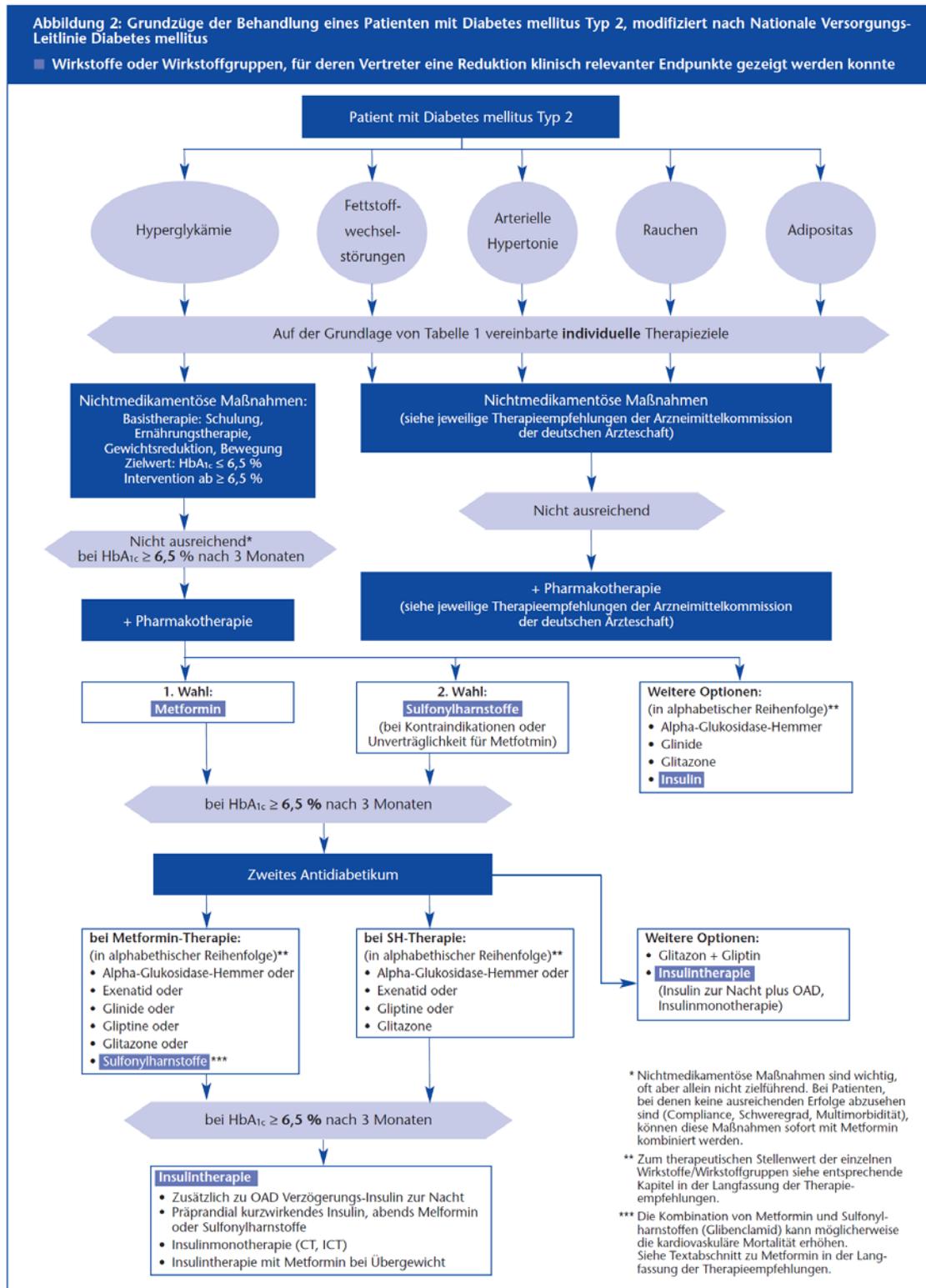
Tabelle 3-9: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten mit oraler Zweifach-Kombinationstherapie (Jahr 2011)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland (*)
OAD Zweifach-Kombinationstherapie Gesamt	913.143
- davon Metformin+Sulfonylharnstoffe	371.621
- davon Metformin+DPP4-Inhibitor	416.379
- davon Metformin+sonstige	75.254
- davon sonstige	49.889

Daten für 2011 aus (Altmann, 2012)

(*) Prävalenz. Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil sowie für nicht in der Zulassung des Arzneimittels abgedeckte Patienten korrigiert.

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



Handlungsleitlinie Diabetes mellitus aus Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (2. Auflage) Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1, März 2009

Abbildung 8: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes

Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der AkdÄ (AkdÄ, 2009) (mit Zielpopulation für Komboglyze® in grauen Sprechblasen hinzugefügt).

Zielpopulation der Kombinationstherapie sind in Kodierung A Patienten, 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.“ (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012). Als statische Schätzung für diese können insbesondere diejenigen Patienten gelten, die mit Metformin und Sulfonylharnstoff behandelt werden. Dies ist auch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2011b).

Andere denkbare Kombinationen, auch die häufig beobachtete Kombination Metformin plus DPP-4-Inhibitor, sind auf dieser Therapiestufe nicht die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2011b), und auch nicht nach dem Algorithmus der DMPs (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2009) auf dieser Therapiestufe im Regelfall zu wählen. Wenn man dieser Logik folgt, dann können diese Patientengruppen auch nicht die Zielpopulation in Kodierung A darstellen. Wie weiter oben dargestellt, wird die Kombination von Metformin plus DPP-4-Inhibitor im Falle einer Unverträglichkeit gegen Sulfonylharnstoff jedoch für durchaus eine angemessene Vergleichstherapie gehalten, weshalb diese hier zusätzlich mit aufgeführt ist. Aufgrund der theoretisch möglichen Ersetzbarkeit dieser Patienten durch Komboglyze® als Fixkombination wurden diese Patienten bei der Berechnung der maximal möglichen Zielpopulation mit berücksichtigt.

Tabelle 3-10: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten mit oraler Zweifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin (Jahr 2011)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland (*)	Zielpopulation (mit Tagesdosis Metformin ≥ 1.700 mg)	Zielpopulation in der GKV (90% der Patienten)
Metformin +Sulfonylharnstoffe	371.621	247.664	222.898
Alpha-Glukosidase-hemmer+Metformin	11.111	6.889	6.200 (§)
Glinide+Metformin	35.578	24.827	22.344 (§)
Metformin+Glitazone	10.480	7.192	6.473 (§)
Metformin+Glitazone in Fixkombination	18.085	18.085	16.277 (§)
DPP-4-Inhibitoren+ Metformin in Fixkombination	325.838	325.838	293.254 (§)
DPP-4-Inhibitoren+ Metformin	90.541	53.743	48.369 (§)
Summe	863.254	684.238	615.814

Daten für 2011 aus (Altmann, 2012)

(*) Prävalenz in der Zielpopulation (Alter ≥ 18 Jahre, sonst keine Einschränkungen berücksichtigt)

(§) Kennzeichnet nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff) behandelte Patientengruppen.

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: 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
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)	Erheblich +	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. Als alternative orale Vergleichstherapie kommen z. B. DPP-4-Inhibitoren infrage.	

(+) Die Einstufungen des Zusatznutzen-Ausmaßes wurden für dieses Dossier in Anlehnung an die vom IQWiG im Anhang A der Nutzenbewertung von Ticagrelor vom 4. Oktober 2011 beschriebenen Methodik vorgenommen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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. Im G-BA Beratungsgespräch vom 11.08.2011 wurde darauf hingewiesen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2011b), dass diese Patientenpopulation an geeigneter Stelle im Dossier dargestellt werden soll. 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 4A (4.4.2 und 4.4.3) wurde der Zusatznutzen von Komboglyze® für die in Tabelle 3-11 genannten Patientengruppen bestimmt.

3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

Als Grundlage zur Erstellung dieses Kapitels wurden die aktuellen und für Deutschland gültigen evidenzbasierten Therapieleitlinien für Diabetes mellitus Typ 2 der DDG sowie der AkdÄ und die darin angeführten Referenzen herangezogen. Die dritte deutsche Leitlinie, die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) für Typ-2-Diabetes des ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin wird gerade überarbeitet (Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012). Zudem wurde auch nach internationalen und anerkannten Leitlinien recherchiert und auf die Berichte und Bewertungen des IQWiG zurückgegriffen. Spezifische Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wurden zudem den jeweiligen aktuellen Fachinformationen und den in den medizinischen Datenbanken verfügbaren Reviews und Übersichtsarbeiten entnommen.

Zu speziellen Fragestellungen, wie Langzeiteffekte der Blutzuckerkontrolle auf diabetesbedingte Endpunkte sowie das Auftreten von Hypoglykämien bei der antihyperglykämischen Therapie, wurde nach verfügbaren Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken und dem multizentrischen, prospektiven DiaRegis-Register gesucht (<http://www.herzinfarktforschung.de/index.php/publikationen.html>). Für die Studien zu kardiovaskulären Ereignissen wird auf die Literaturrecherche in Modul 4B (4.3.2.3.1.2) verwiesen.

Wie schon 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 4B (4.3.1.1.2) identifiziert.

Zur Epidemiologie wurde nach speziell für Deutschland gültigen und aktuellen Publikationen gesucht. Dazu wurden die Internetseiten des RKI zur Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie (http://www.rki.de/cln_234/nn_205760/DE/Content/GBE/gbe_node.html?nnn=true), der DDG sowie der Gesamtorganisation diabetesDE (http://profi.diabetesde.org/ge_sundheitsbericht/2011/) 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 2010) identifiziert. In der Rangfolge wurde analog zur Evidenzhierarchie der evidenzbasierten Medizin von nationalen, offiziellen Quellen, wie dem statistischen Bundesamt, zu stärker regionalen bzw. lokalen Daten, wie Daten von einzelnen Krankenkassen, vorgegangen. Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe – falls notwendig – gefüllt. Eine Plausibilitätsüberprüfung der zitierten Quellen auf der Basis der anderen zugänglichen Datenquellen erfolgte jeweils.

Für die Berechnung der Größe der Zielpopulation von Komboglyze® wurde durch die Firma IMS Health eine Sonderstudie zur Behandlungssituation von Patienten mit Typ-2-Diabetes basierend auf den Daten des IMS® Disease Analyzers durchgeführt. Die entsprechenden Quellen finden sich in Modul 5 (Altmann, 2012).

3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

Referenzliste

- [1] Ahren, B. 2011. Are sulfonylureas less desirable than DPP-4 inhibitors as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes? *Current diabetes reports*, 11, 83-90.
- [2] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [3] Altmann, V. 2012. IMS Disease Analyzer - Diabetesanalysen im Rahmen des Value Dossiers.
- [4] 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.
- [5] Benford, M., Milligan, G., Pike, J., et al. 2012. Fixed-dose combination antidiabetic therapy: real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. *Advances in therapy*, 29, 26-40.
- [6] Bloomgarden, Z. T. C. 2008. Glycemic control in diabetes: a tale of three studies. *Diabetes care*, 31, 1913-9.

- [7] Boehringer Ingelheim International GmbH. 2011. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Linagliptin (Trajenta®). Verfügbar: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/20/>.
- [8] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2012. Fachinformation Komboglyze, Stand 02/2012.
- [9] Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. Version 1.0. Konsultationsfassung. 2012. Verfügbar: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro/pdf/nvl_t2nephro_lang.pdf [Aufgerufen am 18.09.2012].
- [10] Bundesgesundheitsministerium. 2012. Krankenversicherung - Funktionen und Aufgaben. Verfügbar: <http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/grundprinzipien/funktionen-und-aufgaben.html>.
- [11] Burger, M. & Tiemann, F. 2005. Diabetes mellitus in Deutschland.
- [12] Campbell, R. K. 2009. Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies. *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA*, 49 Suppl 1, S3-9.
- [13] Chernew, M. E., Shah, M. R., Wegh, A., et al. 2008. Impact of decreasing copayments on medication adherence within a disease management environment. *Health Aff (Millwood)*, 27, 103-12.
- [14] Cox, M. E., Rowell, J., Corsino, L., et al. 2010. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: safety, tolerability, and efficacy. *Drug, healthcare and patient safety*, 2, 7-19.
- [15] Davis, R. E., Morrissey, M., Peters, J. R., et al. 2005. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 21, 1477-83.
- [16] 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. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 19, 60-64.
- [18] Drösler, S., Hasford, J., Kurth, B.-M., et al. 2011. Evaluationsbericht zum Jahresausgleich 2009 im Risikostrukturausgleich.
- [19] Ehlers, A. P. F. 2011. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. *Kliniker*, 40, 296-299.
- [20] Einecke, D. 2008. Langfristiger Überlebensvorteil. *MMW-Fortschr. Med.*, 150, 14-16.
- [21] Ellert, U., Wirz, J. & Ziese, T. 2006. Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle) Deskriptiver Ergebnisbericht.
- [22] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes care*, 34 Suppl 2, S132-7.
- [23] Gallwitz, B. 2010. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Pediatr Nephrol*, 25, 1207-17.
- [24] 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*, 35, 1542-1569.
- [25] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2010. 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. 1-13.
- [26] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011a. 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.
- [27] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011b. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-20, Metformin-Saxagliptin (fixe Kombination).
- [28] Hagen, B., Altenhofen, L., Groos, S., et al. 2011. *Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein* [Online]. Adresse: http://www.kvno.de/60neues/2012/dmp_qualibericht2010/index.html [Aufgerufen am 30.09.2012].
- [29] 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.
- [30] Hauner, H. 2011. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011*, 8-13.
- [31] Hauner, H. 2012. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2012*, 8-13.
- [32] 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.
- [33] Heidemann, C., Du, Y. & Scheidt-Nave, C. 2011. Diabetes mellitus in Deutschland.
- [34] 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.
- [35] Icks, A., Rathmann, W., Rosenbauer, J., et al. 2005. Diabetes mellitus.
- [36] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011a. *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/v09-02-behandlung-der-adipositas-bei-patientinnen.986.html?tid=1251&phlex_override_command=element&random=d4e235 [Aufgerufen am 18.01.2012].
- [37] 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/v09-04-systematische-leitlinienrecherche-und.986.html?tid=1253&phlex_override_command=element [Aufgerufen am 18.01.2012].

- [38] 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*.
- [39] Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., et al. 2006. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine*, 355, 2427-43.
- [40] 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.
- [41] Klausmann, G. 2010. Hypoglykämien bei Diabetikern Erkennen, vorbeugen, behandeln. *Ars Medici*, 24, 996-998.
- [42] Kurth, B. M. 2012. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*.
- [43] Lange, C. & Ziese, T. 2010. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie 2009*, 4, 32-64.
- [48] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2011. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 6, S131-S136.
- [49] Merck Sharp & Dohme Ltd. 2012. Fachinformation Januvia.
- [50] Mokan, M., Mitrakou, A., Veneman, T., et al. 1994. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes care*, 17, 1397-403.
- [51] 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.
- [52] Neye, H. 2011. Verordnungshinweis: Teststreifen für Diabetiker – häufig gestellte Fragen.
- [53] Odegard, P. S. & Capoccia, K. 2007. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ*, 33, 1014-29; discussion 1030-1.
- [54] Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., et al. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 358, 2560-72.
- [55] Pieper, L., Wittchen, H. U., Glaesmer, H., et al. 2005. [Cardiovascular high-risk constellations in primary care. DETECT Study 2003]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 48, 1374-82.

- [56] Porzsolt, F., Clouth, J., Deutschmann, M., et al. 2010. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health and quality of life outcomes*, 8, 125.
- [57] 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.
- [58] 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/redaktion/news/Stellungnahme_AG_EPI_310511.pdf (18.11.11)
- [59] 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.
- [60] Reinauer, H. & Scherbaum, W. 2009. Diabetes mellitus Neuer Referenzstandard für HbA1c. *Deutsches Ärzteblatt*, 106;17, 805-806.
- [61] Richter, B., Bandeira-Echtler, E., Bergerhoff, K., et al. 2007. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006063.
- [62] Robert Koch-Institut (Hrsg). 2012. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«.
- [63] 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.
- [64] Schramm, T. K., Gislason, G. H., Vaag, A., et al. 2011. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*, 32, 1900-8.
- [65] Statistisches Bundesamt. 2012. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für 2011 nach Modell1-W1. Verfügbar: <http://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>
- [66] Thefeld, W. 1999. [Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population]. *Gesundheitswesen*, 61 Spec No, S85-9.
- [67] 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. *Cardiovasc Diabetol*, 10, 66.
- [68] Turnbull, F. M., Abraira, C., Anderson, R. J., et al. 2009. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 52, 2288-98.
- [69] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352, 837-53.
- [70] 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. *Prävention und Versorgungsforschung*. [Online]. Verfügbar: <http://www.detect-studie.de>.
- [71] World Health Organisation (WHO). 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.
- [72] 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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

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

Tabelle 3-12: 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	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Kombinationstherapie Saxagliptin +Metformin (Komboglyze®)	Alle Patienten der Zielpopulation	oral: zweimal täglich je eine Filmtablette mit 2,5 mg Saxagliptin und 850 mg bzw. 1.000 mg Metforminhydrochlorid	kontinuierlich (2×365=730 Tabletten)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
Metforminhydrochlorid	Alle Patienten der Vergleichstherapie (siehe unten)	oral: zweimal täglich je eine Tablette mit Metforminhydrochlorid à 1.000 mg	kontinuierlich (2×365=730 Tabletten)	365
Kombinationstherapie aus Glibenclamid und Metforminhydrochlorid (Variante 1)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	oral: zweimal täglich je eine Tablette mit Metforminhydrochlorid à 1.000 mg und einmal täglich zwei Tabletten mit Glibenclamid à 3,5 mg	kontinuierlich (4×365=1.460 Tabletten)	365
Kombinationstherapie aus Glimepirid und Metforminhydrochlorid (Variante 2)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	oral: zweimal täglich je eine Tablette mit Metforminhydrochlorid à 1.000 mg und einmal täglich eine Tablette mit Glimepirid à 2 mg	kontinuierlich (3×365=1.095 Tabletten)	365
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z. B. Januvia®) und Metforminhydrochlorid	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Sitagliptin: oral einmal täglich eine Filmtablette mit 100 mg Sitagliptin Metformin: oral zweimal täglich je eine Tablette mit 850 bzw. 1000 mg Metforminhydrochlorid	kontinuierlich (3×365=1.095 Tabletten)	365
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) und Metforminhydrochlorid (Fixkombination; z.B. Janumet®)	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	oral: zweimal täglich je eine Filmtablette mit 50 mg Sitagliptin und 850 bzw. 1000 mg Metforminhydrochlorid	kontinuierlich (2×365=730 Tabletten)	365

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 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 (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012). Als Vergleichstherapie sind die in Deutschland am häufigsten verordneten Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid jeweils in der Kombination mit Metformin aufgeführt. Die Tagesdosen für Glibenclamid, Glimepirid und Metformin entstammen der amtlichen Fassung der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC) mit

festgelegten Tagesdosen (DDDs) für 2011 (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2011) und den aktuellen Fachinformationen.

Wie in Abschnitt 3.2.4 dargestellt, kann bei einer Subpopulation die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht angewendet werden. Für diese wird derzeit vor allem eine Kombination aus Metformin mit einem DPP-4-Inhibitor eingesetzt (siehe Darstellung der Patientenzahlen in 3.2.4). Entsprechend wird diese Kombination in Tabelle 3-12 mit aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus entstammen den aktuellen Fachinformationen (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2011; Merck Sharp & Dohme Ltd., 2012).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-12). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<i>Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)</i>	Alle Patienten der gesamten Zielpopulation und mit Zusatznutzen	365
Metforminhydrochlorid	Alle Patienten der Vergleichstherapie (siehe unten)	365
Kombinationstherapie aus Glibenclamid und Metforminhydrochlorid (Variante 1)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	365
Kombinationstherapie aus Glimepirid und Metforminhydrochlorid (Variante 2)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	365
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z. B. Januvia®) und Metforminhydrochlorid	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	365
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) und Metforminhydrochlorid (Fixkombination; z. B. Janumet®)	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	365

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung: Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Kombinationstherapie Saxagliptin +Metformin (Komboglyze®)	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)
Metforminhydrochlorid	Jahresdurchschnittsverbrauch : 365 DDD Metforminhydrochlorid (=2 Tabletten à 1.000 mg, entspricht einer DDD (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2011), 730 Tabletten Jahresdurchschnittsverbrauch)
Kombinationstherapie aus Glibenclamid und Metforminhydrochlorid (Variante 1)	Jahresdurchschnittsverbrauch : 365 DDD (1.460 Tabletten) DDD=7 mg Glibenclamid (=2 Tabletten à 3,5 mg) +2000 mg Metforminhydrochlorid (=2 Tabletten à 1000 mg)
Kombinationstherapie aus Glimepirid +Metforminhydrochlorid (Variante 2)	Jahresdurchschnittsverbrauch : 365 DDD (1.095 Tabletten) DDD=2 mg Glimepirid (=1 Tablette à 2 mg)+2.000 mg Metforminhydrochlorid (=2 Tabletten à 1.000 mg)
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®) und Metforminhydrochlorid	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD (1.095 Tabletten) DDD=100 mg Sitagliptin (=1 Tablette à 100 mg) +2.000 mg Metforminhydrochlorid (=2 Tabletten à 1.000 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten Sitagliptin Jahresdurchschnittsverbrauch Metformin: 365 DDD

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung: Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) und Metforminhydrochlorid (Fixkombination; z.B. Janumet®)	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD (730 Tabletten) DDD=100 mg Sitagliptin (=2 Tabletten à 50 mg) +700 mg Metforminhydrochlorid (=2 Tabletten à 850 mg bzw. 2.000 mg Metforminhydrochlorid (=2 Tabletten à 1.000 mg)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 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 zu Daily Defined Doses (DDD)

Die Daten beruhen auf Angaben zu den Tagesdosen (Daily Defined Dosis, DDD) der jeweiligen Wirkstoffe wie im ATC-Index für 2011 angeführt sowie auf den Fachinformationen. Für die DDD-Angaben wird die vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) veröffentlichte amtliche deutsche Fassung zugrunde gelegt (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2011). Die in der Tabelle angegebene DDD für Glimperid (7 mg) entspricht der galenischen Formulierung als mikrokristalline Substanz (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2011).

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

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten * (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)	Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Packung mit 196 Tabletten: 187,67 € (PZN 9278978) Komboglyze® 2,5 mg/1.000 mg Packung mit 196 Tabletten: 187,67 € (PZN 9279009)	163,20 €
Metforminhydrochlorid	Metforminhydrochlorid 1.000 mg Packung mit 180 Tabletten: 18,29 €(FB)	16,24 €
Kombinationstherapie aus Glibenclamid plus Metforminhydrochlorid (Variante 1)	Glibenclamid 3,5 mg Packung mit 180 Tabletten: 14,45 €(FB) Metforminhydrochlorid 1.000 mg Packung mit 180 Tabletten: 18,29 €(FB)	12,40 € 16,24 €
Kombinationstherapie aus Glimepirid plus Metforminhydrochlorid (Variante 2)	Glimepirid 2 mg Packung mit 180 Tabletten: 26,69 €(FB) Metforminhydrochlorid 1.000 mg Packung mit 180 Tabletten: 18,29 €(FB)	24,64 € 16,24 €
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®) und Metforminhydrochlorid	Januvia® 100 mg Packung mit 98 Tabletten: 187,67 € Metforminhydrochlorid 1.000 mg Packung mit 180 Tabletten: 18,29 €(FB)	163,20 € 16,24 €
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) und Metforminhydrochlorid (Fixkombination; z. B. Janumet®)	Janumet® 50 mg/850 mg Packung mit 196 Tabletten: 187,67 € Janumet® 50 mg/1.000 mg Packung mit 196 Tabletten: 187,67 €	163,20 €

FB: Festbetrag (GKV-Spitzenverband, 2011) * Eine gesetzliche Änderung der Höhe des fixen Apothekenzuschlags ist zum 1.1.2013 geplant.

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

In Tabelle 3-15 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils in der größten verfügbaren Packungsgröße dargestellt. Da es sich bei Diabetes mellitus Typ 2 um eine chronische Erkrankung mit einer notwendigen andauernden Medikamenteneinnahme handelt, wird davon ausgegangen, dass in der Regel auch Großpackungen vom Arzt verschrieben werden. In einem anderen Verfahren für ein OAD ist das IQWiG in seiner Dossierbewertung dieser Argumentation explizit gefolgt ((Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011), S. 21).

Alle Berechnungen für Komboglyze® Filmtabletten sind auf Basis der ab 01.01.2012 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der neuen, nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ab 2012 gültigen Großhandelszuschläge durchgeführt worden. Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß §130 und §130a SGB V wie folgt berechnet: GKV-relevanter Arzneimittelpreis = Apothekenabgabepreis abzüglich Herstellerrabatt und abzüglich Apothekenrabatt. Gemäß §130 SGB V, Abs. 1 wurde ein fixer Apothekenabschlag in Höhe von 2,05 € kalkuliert. Der Herstellerrabatt beträgt 16% des Herstellerabgabepreises (netto), bei generischen Substanzen 10%.

Die Kosten für Komboglyze® betragen als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 196 Tabletten 187,67 €. Hiervon sind 16% (vom Herstellerabgabepreis von 140,14 €, d.h. 22,42 €) gesetzlicher Herstellerrabatt und 2,05 € Apothekenabschlag abzuziehen. Somit ergeben sich:

187,67 € - 22,42 € - 2,05 € = 163,20 €

Analog dazu wurden die Preise für die anderen am Markt befindlichen Arzneimittel berechnet. Die Kosten für Arzneimittel mit Festbeträgen wurden anhand der für 2012 gültigen Festbeträge auf Basis der veröffentlichten Daten des GKV-Spitzenverbandes berechnet (GKV-Spitzenverband, 2011). Vom Festbetrag wurde jeweils nur der Apothekenabschlag abgezogen, da für Arzneimittel mit Festbetrag nach §35 oder §35a SGB V auf der Basis von §130a Abs 3 SGB keine Abgabe nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V gilt. Zwar kann für festbetragsregelte Substanzen dennoch nach §130a Abs. 3b ein 10%iger Abschlag anfallen, jedoch sind Arzneimittel vom Herstellerrabatt ausgeschlossen, deren Apothekeneinkaufspreis einschließlich Mehrwertsteuer mindestens um 30% niedriger als der jeweils gültige Festbetrag liegt. Aufgrund dieser Variabilität in der Berechnung und da laut Lauer-Taxe heute für die Substanzen kein Herstellerrabatt besteht, wird nicht von 10% Abschlag für festbetragsregelte Substanzen bei den Kosten für die GKV ausgegangen.

Patientenzuzahlungen wurden durchgängig nicht berücksichtigt. Eine Änderung der Höhe des fixen Apothekenzuschlags ist zum 1.1.2013 geplant. Da diese Änderung noch nicht rechtswirksam ist, wurde sie 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 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: 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
<i>Kombinationstherapie Saxagliptin +Metformin (Komboglyze®)</i>	Alle Patienten der Zielpopulation	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	1-4×pro Jahr*	4*

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
Metforminhydrochlorid	Alle Patienten der Zielpopulation und Vergleichstherapie	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	1-4×pro Jahr*	In dem jeweiligen Therapie-regimen beinhaltet
Kombinationstherapie aus Glibenclamid +Metforminhydrochlorid (Variante 1)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	Glibenclamid: Stoffwechselkontrolle in den empfohlenen regelmäßigen Abständen, insbes. Blut- und Harnzucker. Zusätzlich HbA1c, (und/oder) Fructosamin und weitere Parameter (z. B. Blutfette)	1×pro Quartal	4
	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	Metforminhydrochlorid Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	1-4×pro Jahr*	4*
Kombinationstherapie aus Glimепirid +Metforminhydrochlorid (Variante 2)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	Glimепirid: Regelmäßige Kontrolle Leberfunktion und Blutbild (Leukozyten- und Thrombozytenzahl) Kontrolle Blut- und Harnzucker, HbA1c	1×pro Quartal	4
	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	Metforminhydrochlorid Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	1-4×pro Jahr*	4*
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®) und Metforminhydrochlorid	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	1-4×pro Jahr*	4*

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
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) und Metforminhydrochlorid (Fixkombination; z.B. Janumet®)	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	1-4×pro Jahr*	4*

* Aus Gründen der Vereinfachung wurden für alle Patienten 4 Kontrollen pro Jahr mittels Kreatininbestimmung im Serum angenommen.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Komboglyze®

Gemäß der Fachinformation für Komboglyze® (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012) ist bei allen Patienten die Nierenfunktion zu überwachen. Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird wie folgt empfohlen:

„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.“

Aus Gründen der Vereinfachung wurden für alle Patienten vier Kontrollen pro Jahr mittels Kreatininbestimmung im Serum angenommen.

Metformin

Analoge Anforderungen wie für Komboglyze® ergeben sich auch aus der Fachinformation für Metformin (Glucophage®) (Merck Serono GmbH, 2010).

Sulfonylharnstoffe

Bei der Behandlung mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid (Euglucon®) sind laut Fachinformation (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2008) Stoffwechselkontrollen in den empfohlenen regelmäßigen Abständen durchzuführen. Es werden dabei insbesondere Blut-

und Harnzucker-Bestimmungen sowie zusätzlich HbA1c, Fruktosamin und Blutfettwert-Bestimmungen aufgeführt.

Für Glimperid (Amaryl®) ist eine Kontrolle der Leberfunktion und des Blutbildes (insbesondere Leukozyten- und Thrombozytenzahl) sowie eine Kontrolle des Blut- und Harnzuckers sowie des HbA1c-Wertes erforderlich (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2011). Als regelmäßiger Abstand wurde für das vorliegende Dossier eine einmal pro Quartal stattfindende Untersuchung angenommen, da in den Therapieleitlinien der DDG dies als Frequenz für die Therapieüberwachung von Patienten mit Typ-2-Diabetes, insbesondere für HbA1c, empfohlen wird (Matthaei et al., 2009). Dies wurde deshalb auch als Untersuchungshäufigkeit für die anderen Stoffwechselfparameter angenommen.

Alternative Vergleichstherapie, wenn Sulfonylharnstoff ungeeignet: DPP-4-Inhibitor

Laut der Fachinformation für Sitagliptin (Januvia®) ist – analog zu Komboglyze® und Metformin – bei allen Patienten die Nierenfunktion zu überwachen (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2012). Dies gilt analog für Janumet® (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2011).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung¹	Kosten pro Einheit in Euro¹
Leberfunktionstest	5,25
Transaminasen	0,50
Kreatinin	0,25
Blutfette	0,50
Blutbild (Leukozyten und Thrombozytenzählung)	0,50
Blutzuckermessung (=Glukose- und HbA1c-Bestimmung)	4,25

¹Erläuterungen und Begründung siehe unten

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-17 sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt, die sich aus der Bestimmung der Laborparameter ergeben. Die Kosten der GKV-Leistungen pro Einheit

setzen sich aus den in Tabelle 3-17 aufgeführten Einzelleistungen mit ihren entsprechenden EBM-(Einheitlicher Bewertungsmaßstab) Ziffern und den vorgegebenen Euro-Preisen zusammen. Als Leberfunktionsparameter wurden die in der Literatur gängigen Laborwerte (Harris, 2005) verwendet (siehe Tabelle 3-17).

Zudem fallen Kosten für die venöse Blutentnahme an. Die venöse Blutentnahme ist prinzipiell Bestandteil der ambulanten Versichertenpauschale. Allerdings verursachen zusätzliche Blutentnahmen dennoch für die GKV über die reine Laboruntersuchung hinausgehende Kosten. So können zunächst zusätzliche Besuche beim Arzt (Komplexpauschale) notwendig werden, die sonst nicht angefallen wären. Allerdings ist dieser Effekt schwer quantifizierbar. Die Blutentnahme sowie notwendige Befund-Rückmeldungen an den Patienten werden dennoch regelmäßig zu zusätzlichen Kosten führen, selbst wenn diese vollständig in den EBM-Pauschalen einberechnet sein sollten. Diese Kosten entsprechen in der Höhe am ehesten EBM 12210 (Konsiliarpauschale für Laborärzte), die mit 225 Punkten bewertet ist. Nimmt man als Orientierungspunktwert 3,5048 Cent/Punkt an (für 2011, Zugriff 18.09.2012 unter <http://www.kvhh.net/kvhh/pages/index/p/180>; <http://www.kbv.de>), so ergeben sich für die EBM-Ziffer 12210: $225 \times 3,5048 \text{ Cent} = 7,89 \text{ Euro}$. Aus Gründen der Vereinfachung wird in diesem Dossier auf den gesonderten Ansatz der Blutentnahme verzichtet, sondern – wie in den meisten bisherigen Dossiers – nur die reinen Laborleistungen ausgewiesen. Es werden für alle Therapien Blutentnahmen notwendig – gerade auch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien –, insofern erfolgt durch diesen Punkt keine Verzerrung der Ergebnisse.

Die einzelnen Laborleistungen sind bereits in Euro bewertet im EBM-Katalog enthalten und in Tabelle 3-18 aufgelistet.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Übersicht der Einzelleistungen

Laborparameter	EBM-Ziffer	Kosten (€) *
Leberfunktion		
AP ¹	32068	0,25
Bilirubin gesamt	32058	0,25
Gamma-GT ²	32071	0,25
GOT ³	32069	0,25
GPT ⁴	32070	0,25
Thromboplastinzeit (Plasma)	32113	0,60
Albumin	32435	3,40
Niere		
Kreatinin	32066	0,25
Blutfette		
Cholesterin	32060	0,25
Triglyceride	32063	0,25
Blutbild		
Leukozyten	32036	0,25
Thrombozyten	32037	0,25
Blutzucker		
Fruktosamin	k. A.	k. A.
Glukose	32057	0,25
HbA1c ⁵	32094	4,00
Harnzucker	Nicht zutreffend	Nicht berechnungsfähig

k. A.: keine Angaben (im EBM nicht aufgeführt)

¹AP: Alkalische Phosphatase

²GT: Gamma-Glutamyl-Transferase

³GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (entspricht AST= Aspartat-Aminotransferase)

⁴GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (entspricht ALT= Alanin-Aminotransferase)

⁵HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

(*) EBM-Ziffern und ausgewiesener Euro-Betrag lt. EBM Katalog gültig ab 01/2012

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-6 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-11 (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 3-19: 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
<i>Kombinations- therapie Saxagliptin +Metformin (Komboglyze®)</i>	Alle Patienten der Zielpopulation	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	1,00	615.814 (Population: 615.814)

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
Metforminhydrochlorid	Alle Patienten der Zielpopulation und Vergleichstherapie	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	1,00	Falls nicht bereits in Kontrollen für andere Therapien beinhaltet
Kombinationstherapie aus Glibenclamid +Metforminhydrochlorid (Variante 1)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	Glibenclamid: Stoffwechselkontrolle in den empfohlenen regelmäßigen Abständen, insbes. Blut- und Harnzucker. Zusätzlich HbA1c, (und/oder) Fructosamin und weitere Parameter (z. B. Blutfette)	19,00 (Blutzucker: 4×4,25 Harnzucker: 0,00 Blutfette: 4×0,5)	11.700.466 (Population 615.814)
	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	Metforminhydrochlorid Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	1,00	615.814 (Population: 615.814)
Kombinationstherapie aus Glimpirid +Metforminhydrochlorid (Variante 2)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	Glimpirid: Regelmäßige Kontrolle Leberfunktion und Blutbild (Leukozyten- und Thrombozytenzahl) Kontrolle Blut- und Harnzucker, HbA1c	40,00 (Blutzucker: 4×4,25 Leberfunktion: 4×5,25 Blutbild: 4×0,5 Harnzucker: 0,00)	24.632.560 (Population: 615.814)
	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	Metforminhydrochlorid Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	1,00	615.814 (Population: 615.814)

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
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®) und Metforminhydrochlorid	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	1,00	392.916 (Teil-Population mit Unverträglichkeit = 392.916 Patienten) 615.814 (Population: 615.814)
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) und Metforminhydrochlorid (Fixkombination; z.B. Janumet®)	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	1,00	392.916 (Teil-Population mit Unverträglichkeit = 392.916 Patienten) 615.814 (Population: 615.814)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 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 3-6, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-11) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: 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
Komboglyze[®] (Kombinationstherapie Saxagliptin+ Metformin)	Gesamte Zielpopulation	607,84 + Zusatzkosten: 1,00	374.930.185 (Population: 615.814)
Metforminhydrochlorid	Alle Patienten der Zielpopulation und Vergleichstherapie	65,86 (730 Tabletten ×16,24 €180) (zusätzliche Kosten 1,00 € sind bei den anderen Therapien bereits berücksichtigt)	40.558.879 (falls nicht in dem jeweiligen Therapieregimen beinhaltet) (Population: 615.814)
Kombinationstherapie aus Glibenclamid +Metforminhydrochlorid (Variante 1)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	65,86 Metformin +1,00 € +69,29 (Glibenclamid, Kontrollen: 730 Tabletten ×12,40 € 180 Tabletten +19,00)	83.843.760 (Population: 615.814)
Kombinationstherapie aus Glimepirid +Metforminhydrochlorid (Variante 2)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	65,86 Metformin +1,00 € +89,96 (Glimepirid: 365 Tabletten ×24,64 € 180 Tabletten +40,00)	96.576.057 (Population: 615.814)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia[®]) und Metforminhydrochlorid	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	673,95 (365 Tabletten ×163,20 € 98 Tabletten +65,86+1,00)	239.221.694 (Teil-Population mit Unverträglichkeit =392.916 Patienten) 416.104.877 (Population 615.814)
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) und Metforminhydrochlorid (Fixkombination; z.B. Janumet[®])	Alle Patienten der Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	608,84 (730 Tabletten ×163,20 € 196 Tabletten +1,00)	239.221.694 (Teil-Population mit Unverträglichkeit =392.916 Patienten) 374.930.185 (Population: 615.814)
a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, sowie Abschnitt 3.2.4 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

Die in Tabelle 3-20 berechneten Preise beziehen sich auf die in Tabelle 3-15 angegebenen Preise für die jeweiligen Arzneimittel sowie auf die in Tabelle 3-19 angegebenen Zusatzkosten. Die Berechnungen sind zur besseren Nachvollziehbarkeit in Klammern angegeben.

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurden die in Tabelle 3-15 angegebenen Packungspreise verwendet und aus dem in Tabelle 3-14 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): 163,20 €

Benötigte Tablettenzahl pro Patient und Jahr: 730 Tabletten

Benötigte Packungen (à 196 Tabletten) pro Jahr und Patient: 3,72

→ Medikamenten-Kosten für Komboglyze[®] betragen demnach 607,84 € pro Patient und Jahr

Die Zusatzkosten für die Bestimmung der Nierenfunktion (Kreatininwert), die bei allen o. g. Arzneimitteln bzw. Wirkstoffkombinationen anfallen, wurden wie bereits dargestellt zur Vereinfachung jedoch nicht weiter in ihrer Häufigkeit differenziert. Alle laut Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel notwendigen Laboruntersuchungen wurden berücksichtigt, wie für die Zusatzkosten in Tabelle 3-19 ermittelt.

Schließlich wird darauf hingewiesen, dass klinisch relevante Ergebnisunterschiede und Kosten, die z. B. aus Ereignissen resultieren, gemäß der vorgegebenen Methodik nicht berücksichtigt werden können. 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 3000 € (von Ferber et al., 2007; Scherbaum et al., 2009)). Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, verursacht auch eine Adipositas beim Diabetes mellitus Typ 2 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 (Wille 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® kann einen wichtigen Beitrag hierzu liefern, zumal – wie weiter oben im Abschnitt 3.2.2 bereits erwähnt – neben dem blutzuckersenkenden Effekt eben auch Gewichtsneutralität besteht. Eine gute metabolische Gesamteinstellung kann für den Patienten belastende und für das Gesundheitssystem teure (von Ferber et al., 2007; Scherbaum et al., 2009) 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 sollten 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 (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012) 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 (Altmann, 2012) berücksichtigt werden, sodass in diesem Abschnitt auf die Versorgungsanteile fokussiert werden kann.

Einfluss von Steuerungsinstrumenten

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

Spezifisch bei der Diabetestherapie scheint bedeutsam, dass hier einige sehr wohldefinierte, die Versorgungsanteile regulierende Instrumente wirken. Dies sind insbesondere die DMPs und Leitsubstanzquoten. So regeln die DMPs, welche Medikamentenklassen vorrangig eingesetzt werden sollen, nämlich in der Monotherapie Glibenclamid (bei nicht übergewichtigen Patientinnen oder Patienten), Metformin (bei übergewichtigen Patientinnen oder Patienten) und Human-Insulin (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2009). Während dies nicht normativ die Medikamentenwahl beeinflusst, so beinhalten doch die Verträge in der Regel ein oder mehrere Arzneimittelklassen (z. B. Metforminanteil) als Qualitätsziel. Aufgrund der damit gekoppelten Vergütung besteht ein Anreiz für den behandelnden Arzt, diese Ziele auch umzusetzen (beispielhaft Vertrag in Nordrhein (KV Nordrhein - nordrheinische Krankenkassen/-verbände, 2010)). In der Wirkung bedeutet dies, dass der Versorgungsanteil der nicht im DMP enthaltenen Medikamente reduziert wird. Aufgrund der Komplexität und Vielzahl von Einflussfaktoren ist eine Quantifizierung für Saxagliptin/Komboglyze® in der Anwendung (Kodierungen A-B) jedoch nicht verlässlich möglich. Hingegen bestehen sehr klar definierte Vorgaben für die Diabetes-Arzneimitteltherapie regulierende Instrumente Leitsubstanzquoten (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2011).

Arzneimittelgruppe (Leitsubstanzquote) KV	A09 Antidiabetika exklusive Insuline (Sulfonylharnstoffe und Metformin)
Baden-Württemberg	88,3 %
Bayern	85,8 %
Berlin	89,9 %
Brandenburg	88,0 %
Bremen	95,1 %
Hamburg	89,7 %
Hessen	88,5 %
Mecklenburg-Vorpommern	85,9 %
Niedersachsen	90,1 %
Nordrhein	89,1 %
Rheinland-Pfalz	85,5 %
Saarland	89,6 %
Sachsen	86,0 %
Sachsen-Anhalt	87,3 %
Schleswig-Holstein	91,1 %
Thüringen	87,0 %
Westfalen-Lippe	90,8 %
Zielwert 2012	89,0 %

Abbildung 9: Leitsubstanzquote Antidiabetika für 2012

Quelle: (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2011)

Während im Einzelfall damit eine freie Therapieentscheidung möglich ist, bedeutet dies für die Gesamtversorgung und die Versorgungsanteile, dass nur ein Anteil von ca. 11% für orale Arzneimittel außerhalb der Klassen Metformin und Sulfonylharnstoffe zur Verfügung steht. Allein also durch die Leitsubstanzquote erscheint die maximale Patientenzahl für Komboglyze® bereits limitiert.

Bisher beobachtete Entwicklung

Hinzu kommt, dass realistischerweise eher eine allmähliche anstatt einer sprunghaften Versorgungsdurchdringung durch eine Behandlung mit Komboglyze® zu erwarten ist, da – selbst 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. Der Anteil der Patienten mit Diabetes vom Typ 2, die mit DPP-4-Hemmern behandelt wurden, betrug im dritten Jahr nach

Markteinführung von Sitagliptin (dem ersten Arzneimittel aus dieser Gruppe) lediglich ~10% (Altmann, 2012). Somit erwarten wir, auch vor dem Hintergrund des zu erwartenden Wettbewerbs, für Komboglyze® auch im dritten Jahr nach Markteinführung einen deutlich geringeren Versorgungsanteil als in Abschnitt 3.2.3 maximal dargestellt.

Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen

Aus den durchgeführten klinischen randomisierten Studien (siehe Modul 4) sind keine deutlich unterschiedlichen Abbruchquoten wegen unerwünschter Ereignisse für Saxagliptin/Komboglyze® beobachtet worden. Aufgrund dieser Daten lässt sich keine wesentliche Verminderung der Versorgungsanteile wegen Therapieabbruchs erwarten.

Hinsichtlich Patientenpräferenzen liegen keine verlässlichen Daten hohen Evidenzgrades vor. Spezifisch bei Komboglyze® handelt es sich um ein Medikament, das gerade erst zugelassen wurde. Jedoch ist 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 ein gewisser Grad an Patientenpräferenz für dieses Produkt innerhalb der OAD und der DPP-4 Klasse wahrscheinlich. Ein möglicher Grund dafür ist, dass die fixe Kombination aus Saxagliptin und Metformin bei Diabetes mellitus zur Vereinfachung der Therapie beitragen kann. Dies kann auch erklären, weshalb beispielsweise in der Klasse der DPP-4 Inhibitoren in Deutschland ein hoher Anteil als Fixkombination eingesetzt wird (siehe Tabelle 3-10 in Abschnitt 3.2.3). Eine verlässliche Quantifizierung dieser Effekte spezifisch für Komboglyze® ist zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht möglich.

Substitutionseffekte

Die Fachinformation von Komboglyze® (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012) beinhaltet explizit eine Population, „[...] 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 (siehe Tabelle 3-10 in 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®.

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 3-20).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

Alle Angaben zum Behandlungsmodus für die einzelnen Arzneimittel und die Angaben über die zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Einnahme dieser Medikamente wurden den jeweils gültigen Fachinformationen entnommen. Da es sich bei Diabetes mellitus Typ 2 um eine chronische Erkrankung handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf der Grundlage der Lauer-Taxen Einträge (Stand September 2012), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der ab 2012 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

Die Zusatzkosten wurden anhand der Angaben in den jeweiligen Arzneimittel-Fachinformationen und den im EBM-Katalog angegebenen Vergütungen für Laboruntersuchungen berechnet. Die Informationssuche orientierte sich auch für die Kosten analog am Vorgehen der evidenzbasierten Medizin. Von gesicherten, offiziellen Quellen absteigend zu weniger validen Datenquellen. Eine Literatursuche (Handsuche) erfolgte zusätzlich in den entsprechenden Datenbanken (Medline, Embase). Zusätzlich erfolgte bei ökonomischen Daten und Informationen immer eine Validitätsüberprüfung anhand einer Freihandsuche, insbesondere in den Informationen der kassenärztlichen Vereinigungen, GKV (insbes. Spitzenverband, dem WidO), BMG und Gutachten, aber auch den Informationen z. B. der Berufsverbände und anderer.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

Referenzliste

- [1] Altmann, V. 2012. IMS Disease Analyzer - Diabetesanalysen im Rahmen des Value Dossiers.
- [2] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2012. Fachinformation Komboglyze, Stand 02/2012.
- [3] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 2011. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011.
- [4] 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*, 35, 1542-1569.
- [5] GKV-Spitzenverband. 2011. Bekanntmachung des GKV-Spitzenverbandes vom 28.06.2011 zur Festbetragsumrechnung für verschreibungspflichtige Arzneimittel auf die ab 01.01.2012 geltende Arzneimittelpreisverordnung gemäß § 35 Abs. 9 SGB V sowie zu Zuzahlungsfreistellungsgrenzen.
- [6] Harris, E. 2005. Elevated Liver Function Tests in Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes*, 23, S. 115-119.
- [7] 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/a11-19-linagliptin-nutzenbewertung-gemaess-35a.986.html?tid=1449&phlex_override_command=element [Aufgerufen am 18.01.2012].
- [8] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2011. Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2012. *Dt Ärzteblatt*, 108, A2565-2570.
- [9] KV Nordrhein - nordrheinische Krankenkassen/-verbände. 2010. Vertrag über ein strukturiertes Behandlungsprogramm (DMP) nach § 137 f SGB V zur Verbesserung der Qualität der ambulanten Versorgung von Typ 2-Diabetikern. Verfügbar: www.kvno.de/downloads/dmp_diab2_vertrag.pdf [Aufgerufen am 12.03.2012].
- [10] 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.
- [11] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [12] Merck Serono GmbH. 2010. Fachinformation Glucophage.
- [13] Merck Sharp & Dohme Ltd. 2011. Fachinformation Janumet.
- [14] Merck Sharp & Dohme Ltd. 2012. Fachinformation Januvia.
- [15] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2008. Gebrauchsinformation: Information für den Anwender - Euglucon.

- [16] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2011. Fachinformation Amaryl.
- [17] 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 Eff Resour Alloc*, 7, 9.
- [18] 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. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 115, 97-104.
- [19] 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. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 118, 496-504.
- [20] 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.
- [21] Wille, E., Scholze, J., Alegria, E., et al. 2011. Modelling the costs of care of hypertension in patients with metabolic syndrome and its consequences, in Germany, Spain and Italy. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, 12, 205-18.
- [22] 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. *Curr Med Res Opin*, 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 (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012) 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 (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012):

„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 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. Für Patienten im Alter von 75 Jahren und älter liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor, daher muss bei einer Behandlung dieser Population entsprechend vorsichtig vorgegangen 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.

Leberinsuffizienz: Komboglyze® sollte nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen jeglichen Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP4)-Inhibitor, einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem.

Komboglyze® ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff (e) oder einen der sonstigen Bestandteile oder einer Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen jeglichen Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP4)-Inhibitor einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion,
- anaphylaktischem Schock und Angioödem
- diabetischer Ketoazidose, diabetischem Präkoma;
- mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min)
- akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, wie:
 - o Dehydratation,
 - o schwere Infektion,
 - o Schock;
- einer akuten oder chronischen Erkrankung, die zu einer Gewebhypoxie führen kann, wie:
 - o Herz- oder Lungeninsuffizienz,
 - o kürzlich stattgefundenener Myokardinfarkt,

- Schock;
- Leberfunktionsstörung
- akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus;
- Stillzeit.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

Die Fachinformation führt im Detail auf (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012):

„[....]“

4.2 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).

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) angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Komboglyze sollte nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2) 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 und 4.4). Für Patienten im Alter von 75 Jahren und älter liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit Saxagliptin vor, daher muss bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Vorsicht vorgegangen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit 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.

4.3 Gegenanzeigen

Komboglyze ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der sonstigen Bestandteile oder einer Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen jeglichen Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP4)-Inhibitor einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, anaphylaktischem Schock 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);
- 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, 4.4 und 5.2);
- akuter Alkoholvergiftung, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.5);
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 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.

Pankreatitis

Im Rahmen der Erfahrungen mit Saxagliptin seit Markteinführung sind Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden. Die Patienten sollten über das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis informiert werden: persistierende, starke Abdominalschmerzen. Nach Absetzen von Saxagliptin wurde ein Rückgang der Pankreatitis beobachtet. Wenn eine Pankreatitis vermutet wird, sollten Komboglyze und andere potenziell unter Verdacht stehende Arzneimittel abgesetzt werden.

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).

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 intravasculäre 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). Obwohl in klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet wurde, sind die Erfahrungen bei Patienten mit Diabetes-bedingten Hautkomplikationen begrenzt. 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).

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.

Ältere Patienten

Für Patienten im Alter von 75 Jahren und älter liegen sehr begrenzte Erfahrungen mit Saxagliptin vor und die Behandlung dieser Patientengruppe muss mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

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).

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hypoglykämien verursachen

Insulin ist bekannt dafür, Hypoglykämien auszulösen. Um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, kann es deshalb erforderlich sein, die Insulin-Dosis bei Kombination mit Komboglyze zu reduzieren.

4.5 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 C_{max}- und 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-DPP4-Aktivität wurden über ein Dosisintervall nicht durch Rifampicin beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

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 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 intravaskuläre 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).

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

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). 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). 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).

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). Für Metformin haben tierexperimentelle Studien keine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3) [...]"

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 oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

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

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 3.4.3 verwiesen.

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

Es bestehen keine unterschiedlichen Anforderungen für verschiedene Subgruppen.

3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

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. Bei seiner Bewertung kam der CHMP zu dem Schluss, dass keine Risiko-Minimierungsmaßnahmen 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 European Public Assessment Report (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, Lymphopenie, Thrombozytopenie, Hypoglykämie, Knochenfrakturen, Schwere Haut-Reaktionen, 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, laufen entsprechende Outcomes-Studien (insbes. NCT01086280; NCT01107886). Ergebnisse werden für 2015 erwartet (Stand: 30.09.2012 clinicaltrials.gov). Die Inzidenzen von Pankreatitiden, Malignomen, Überempfindlichkeitsreaktionen und anderen wichtigen potenziellen unerwünschten Ereignissen werden in den kardiovaskulären Outcomestudien als Sicherheitsparameter erfasst.

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

Für die dargestellten Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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 die dargestellten Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben 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.

3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

Referenzliste

- [1] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2012. Fachinformation Komboglyze, Stand 02/2012.
- [2] European Medicines Agency (EMA). 2011. European Public Assessment Report (EPAR) for Komboglyze. [Aufgerufen am 18.09.2012].