

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 B

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von erwachsenen
Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und
Bewegung in Add-on Kombination mit Insulin*

**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	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	44
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	49
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	65
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	68
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	72
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	72
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	74
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	83
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan	84
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	85
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	85
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus	28
Tabelle 3-2: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 1998 bis 2004.....	33
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-4: Prävalenz Typ-2-Diabetes (IMS: 18-74-Jährige; Hoffman F. et al.: 18-79-Jährige).....	35
Tabelle 3-5: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten nach Therapie (Jahr 2011).....	37
Tabelle 3-6: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten unter Kombinationstherapie mit Insulin (Jahr 2011)	38
Tabelle 3-7: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten unter Kombinationstherapie mit Insulin und Zielpopulation (Jahr 2011).....	41
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-15: 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).....	63
Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	66

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (DDG).....	15
Abbildung 2: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (AkdÄ)	16
Abbildung 3: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2010 am DMP Diabetes in einer Region	22
Abbildung 4: Begleiterkrankungen und Ereignisse von Teilnehmern 2010 am DMP Diabetes in einer Region	23
Abbildung 5: Effekte von GLP-1	25
Abbildung 6: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes	39
Abbildung 7: Leitsubstanzquote Antidiabetika für 2012	70

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), 2011). 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 Glimепирid) bestimmt. Für die Indikation der Kombinationstherapie mit Insulin (Add-on zu Insulin) erfolgte für die Einzelsubstanz Saxagliptin am 13.08.2012 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012) ein Beratungsgespräch mit dem gemeinsamen Bundesausschuss. 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 B, der Kombinationstherapie von Komboglyze[®] (Saxagliptin+Metformin) mit Insulin (Add-on zu Insulin), ist nach den Vorgaben von § 6 der Verfo des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2011) sowie den Empfehlungen des Beratungsgesprächs vom 13.08.2012 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012) die zweckmäßige Vergleichstherapie für Insulin plus Komboglyze[®]:

Humaninsulin+Metformin

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 G-BA auf Antrag vom 20.06.2011 (vervollständigt am 29.06.2011) hat am 11.08.2011 stattgefunden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2011), Vorgangsnummer: 2011-B-020. Auf Antrag vom 15.06.2012 hat am 13.08.2012 ein Beratungsgespräch zu Saxagliptin stattgefunden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012), das das Anwendungsgebiet 3B von Komboglyze[®] (Saxagliptin+Metformin) beinhaltet:

Vorgangsnummer: 2012-B-027

Darin wurde eine entsprechende Anfrage folgendermaßen beantwortet:

„In der Kombinationstherapie Saxagliptin mit Insulin mit oder ohne Metformin ist die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin plus Metformin. Es wird darauf hingewiesen, dass dies gilt, soweit Metformin gemäß Fachinformation geeignet ist, was nach den vorliegenden Unterlagen zum Anwendungsgebiet der Fall ist. Wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist, ist eine Therapie nur mit Humaninsulin die zweckmäßige Vergleichstherapie.“

Die Niederschrift des G-BA zum Beratungsgespräch (finale Fassung) ist dem Dossier in Modul 5 beigefügt.

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.

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

Zusätzlich wird als alternative Vergleichstherapie in Modul 3 bei der Darstellung der Kosten die Kombination aus Metformin mit einem DPP-4-Inhibitor mit aufgeführt, da diese in den beobachteten Patientenzahlen (siehe Tabelle 3-7 in Abschnitt 3.2.4) einen wichtigen Stellenwert hat. Es besteht zudem eine theoretisch mögliche Substituierung dieser Patienten durch Komboglyze® als Fixkombination, wie auch bereits im Anwendungsgebiet für Komboglyze® festgelegt: „[...] oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.“ (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012)

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.

Die zugrunde gelegte Literatur beruht hauptsächlich auf der Verfahrensordnung des G-BA. Angaben aus den jeweiligen Fachinformationen 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] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2012. Fachinformation Komboglyze.
- [2] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2011. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-20, Metformin-Saxagliptin (fixe Kombination).
- [3] 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.

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 Faktoren gemeinsam auf, was als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet wird (Kellerer M, 2011). Durch das Zusammenwirken verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren besteht beim Diabetes ein besonderes Risiko hinsichtlich Mikro- und Makroangiopathie ((Kellerer M, 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 (Häussler et al., 2010), (Matthaei et al., 2009), (Kellerer M, 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 Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) (Matthaei et al., 2009) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (AkdÄ, 2009) soll zeitnah die Pharmakotherapie mit Metformin, soweit verträglich und nicht kontraindiziert, begonnen werden. Metformin wird 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 Lipoprotein-(LDL)-Cholesterins heute als orales Antidiabetikum (OAD) der ersten Wahl angesehen (AkdÄ, 2009; Matthaei et

al., 2009). Im weiteren Verlauf der Erkrankung ist jedoch in aller Regel eine Kombinationstherapie angezeigt (AkdÄ, 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 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 1 beinhaltet ein Flussdiagramm zum oben beschriebenen Therapiealgorithmus. Der analoge Therapiealgorithmus der AkdÄ ist in Abbildung 2 dargestellt und zeigt bereits im Flussdiagramm die Untergliederung in Prioritäten noch stärker.

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG
Update vom Oktober 2008

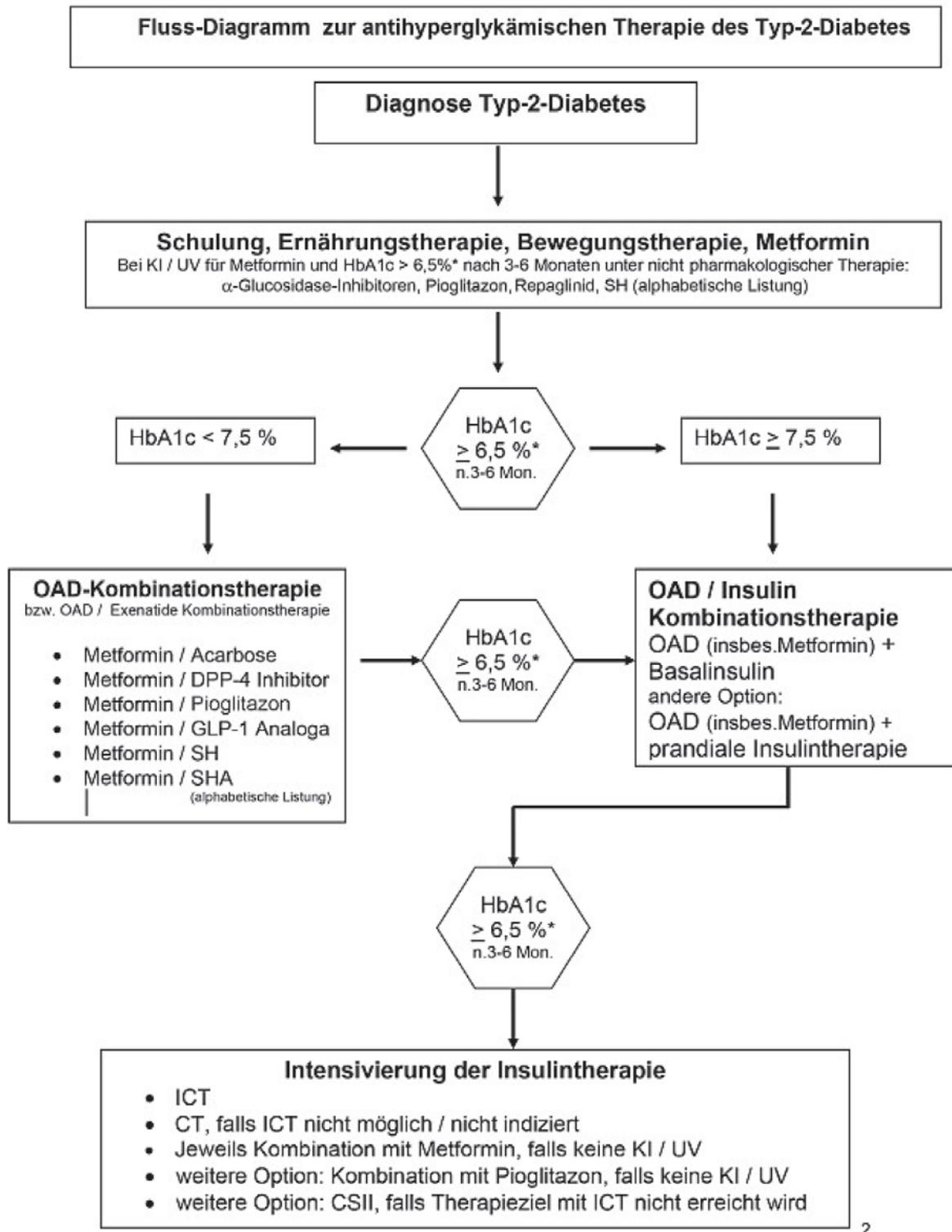


Abbildung 1: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (DDG)

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

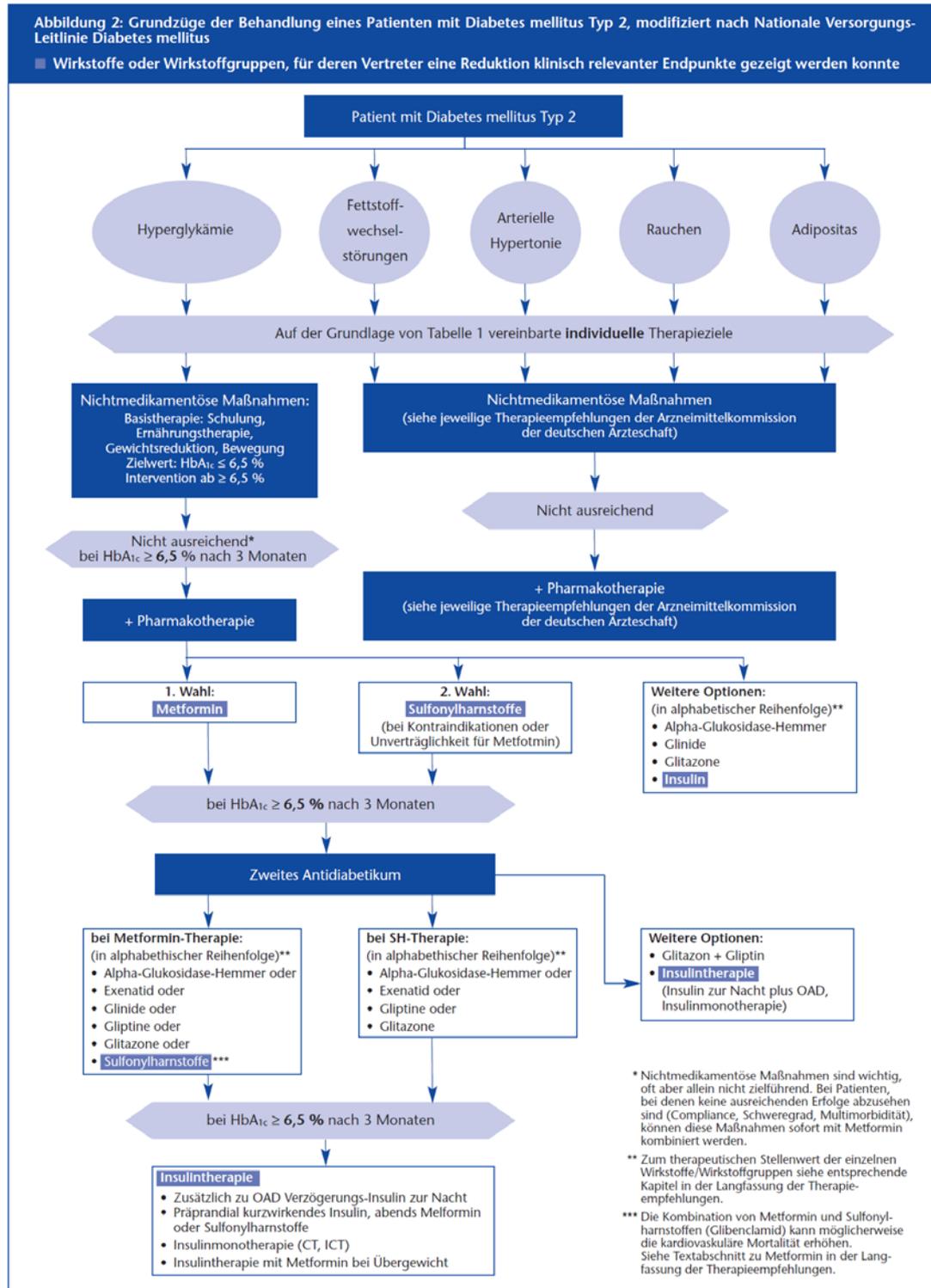


Abbildung 2: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (AkdÄ)

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

In den evidenzbasierten Leitlinien der DDG und der AkdÄ 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 orientiert werden und die Vor- und Nachteile sowie Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen der Substanzen (Matthaei et al., 2009) individuell abgewogen werden. Die Bedeutung des Nebenwirkungsprofils wie Gewichtszunahme und Hypoglykämierisiko insbesondere bei der Wahl von OAD wird auch in dem aktuellen Positionspapier 2012 von der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) betont (Inzucchi et al., 2012).

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.

Insulin

Insulin kommt als Therapieoption zum Einsatz, wenn das HbA1c-Therapieziel trotz nicht pharmakologischer Therapie und der Gabe von oralen Antidiabetika nicht erreicht wird (AkdÄ, 2009). Dabei ist die Therapiekombination mit oralen Antidiabetika möglich bzw. sinnvoll (insbesondere Metformin, bei Fehlen von Kontraindikationen/Unverträglichkeiten).

Prinzipiell kommen als Schemata infrage (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009):

- NPH-Insulin oder langwirksame Insulinanaloga (Insulin Glargin/Insulin Detemir) vor dem Schlafengehen.
- schnellwirksames Insulin zu den Hauptmahlzeiten (evtl. in Kombination mit Basalinsulin zur Nacht)
- 2× täglich Mischinsulin (NPH-Insulin+schnellwirksames Insulin)
- Gegebenenfalls ist das Insulinregime auch weiter zu intensivieren (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009).

Zielpopulation

Die Zielpopulation in Kodierung B 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 B ist die Zielpopulation:

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

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 World Health Organisation (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 Stoffwechsellagen,
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 Stoffwechsellagen 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 (Zammitt 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 (Zammitt 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). Für Saxagliptin (bzw. Komboglyze[®]) besteht aufgrund des Wirkprinzips nur ein geringes substanzbezogenes Hypoglykämierisiko (siehe Abschnitt 4.8. in (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012)).

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 M, 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 über 52 Wochen eine Gewichtsneutralität gezeigt werden, während die Sulfonylharnstoff-Gruppe im Mittel zunahm (für detaillierte Analysen siehe Modul 4). Für die Patienten selbst scheint die Gewichtssenkung beim Diabetes mellitus eine ähnlich wichtige Rolle zu spielen wie die Blutzuckereinstellung (Porzsolt 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 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 3: 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/Guidances/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/En>

[docrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM148101.pdf](#) (Links verifiziert 18.09.2012). Entsprechende prospektive Outcomes-Studien laufen (insbes. NCT01086280; NCT01107886).

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 4: 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 3-7 in Abschnitt 3.2.3). Komboglyze[®] als fixe Kombination aus Saxagliptin und Metformin kann bei Diabetes Mellitus zur Vereinfachung der Therapie beitragen.

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. 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. Spezifisch 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 Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) sowie Glucose-dependent insulinotropic 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:

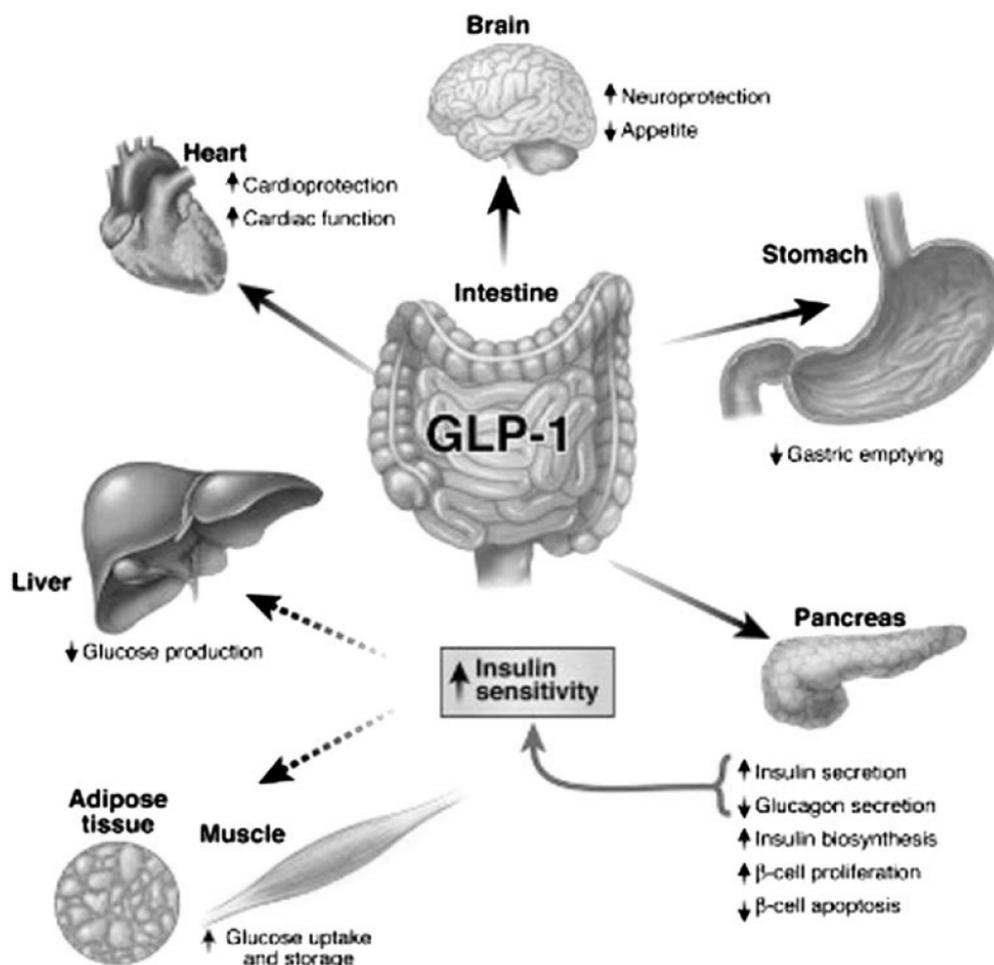


Abbildung 5: Effekte von GLP-1

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 (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). So 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 den bestehenden Optionen, auch unter Einsatz von Metformin und Insulin im Behandlungsverlauf nicht immer erreichbar. Die Kombinationstherapie Saxagliptin und Metformin (Komboglyze[®]) zusätzlich zu Insulin hat in einer kontrollierten Studie eine antihyperglykämische Wirksamkeit nachgewiesen, wobei keine relevanten Einschränkungen der Sicherheit beobachtet wurden – insbesondere hinsichtlich des Auftretens von Hypoglykämien. Es kommt zu keiner statistisch signifikanten Gewichtszunahme, was das Gesamtrisikoprofil insbesondere für kardiovaskuläre Komplikationen günstig beeinflussen kann. Gepoolte Analysen der Studien zur kardiovaskulären Sicherheit von

Saxagliptin/Metformin haben keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ergeben. Aufgrund der einfachen Anwendung als Fixkombination mit geringerer Tablettenzahl kann Komboglyze® zur Therapiezufriedenheit und zu besserer Lebensqualität der Patienten mit Typ-2-Diabetes beitragen.

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 RKI mit repräsentativen Bevölkerungstichproben 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 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 3-1.

Tabelle 3-1: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz¹	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 Arzt	Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: 5,2% Inzidenz: k. A. ³	Nein
Telefonischer Gesundheitssurvey 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 Gesundheitssurvey 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%)

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz- bzw. Inzidenz-Daten zu Diabetes Typ 2
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
DETECT ⁵ Studie 2003-2007 (Wittchen et al., 2007)	55.518 Patienten (Hauptstudie)	Bundesweite Zufallsstichprobe von 3795 Arztpraxen (Allgemeinärzte, praktische Ärzte und Internisten), Vorstudie (Qualifikation der Ärzte) Hauptstudie mit Stichtagserhebung: Selbstauskunft, ärztliche Untersuchung und Befragung, aktuelle Laborwerte Randomisierte Teilstichprobe (n=7519) 12-Monats- und 5-Jahres-Follow-up: klinische und labortechnische Untersuchung	u. a. Stichtagsprävalenzen von Diabetes mellitus 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

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz- bzw. Inzidenz-Daten zu Diabetes Typ 2
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
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 2012 RKI ⁸ (Kurth, 2012)	7.116 Teilnehmer, 18-79 Jahre	Repräsentative Stichprobe, Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch Arzt	Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: 7,2% Inzidenz: k. A. ³	Nein

¹Gesamtprävalenz für alle Diabetes-Typen und für beide Geschlechter²RKI: Robert Koch Institut³k. A.: keine Angaben⁴KV: Kassenärztliche Vereinigung⁵DETECT: Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment⁶KORA: Cooperative Health Research in the Region of Augsburg⁷GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell⁸DEGS: 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 Cooperative Health Research in the Region of Augsburg (KORA) 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 Allgemeinen Ortskrankenkasse (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 Daten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) 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 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 Arzt Diagnosen (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 1000 Personenjahre, bei den gleichaltrigen Frauen bei 11,3 pro 1000 Personenjahre. Dies entspricht einer Zahl von 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der älteren deutschen Bevölkerung (Rathmann et al., 2009).

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 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: 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 das 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 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 Prozent 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 rund ~125 Tausend neuen Patienten mit Diabetes (alle Formen; ~0,15%*81,21 Mio.). Der Anstieg ist damit deutlich

geringer als in der Tabelle 3-2 oben dargestellt, aber mit rund 2% Anstieg der Patientenzahl pro Jahr immer noch deutlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung B: Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <i>Kombinationstherapie</i> Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Insulin	Kodierung B: 113.849 (Maximale Population)

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

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

Die Berechnungen in Tabelle 3-3 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 Intercontinental Marketing Services (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 3-1), 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 3-4: 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 81,2 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 2x850 mg Metformin täglich enthält (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012). Deshalb wurde die Zielpopulation daraufhin überprüft, ob mindestens 2x850 mg (1700 g 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 3-7.

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 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 3-5: 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 (#)	527.449
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 3-5 genannten Patientenpopulationen differenzieren sich nach Disease Analyzer Daten (Altmann, 2012) wie folgt weiter:

Tabelle 3-6: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten unter Kombinationstherapie mit Insulin (Jahr 2011)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland (*)
Kombination Insulin mit einem OAD (#)	527.449
Insulin+Metformin	416.143
Insulin+Sulfonylharnstoffe	60.440
Insulin+Glitazone	5.280
Alpha-Glukosidasehemmer+Insulin	5.398
DPP-4-Inhibitoren+Insuline	25.137
Glinide+Insuline	15.051
Kombination Insulin mit zwei OAD (#)	158.270
Alpha-Glukosidasehemmer+DPP-4-Inhibitoren+Insuline	355
Alpha-Glukosidasehemmer+Insuline+Metformin	2.640
Alpha-Glukosidasehemmer+Insuline+ Sulfonylharnstoff	1.537
Alpha-Glukosidasehemmer+Insuline+ Glitazone	39
DPP-4-Inhibitoren+Metformin in Fixkombination+Insuline	54.766
DPP-4-Inhibitoren+Glinide+Insuline	1.340
DPP-4-Inhibitoren+Insuline+Metformin	16.351
DPP-4-Inhibitoren+Insuline+ Sulfonylharnstoffe	3.664
DPP-4-Inhibitoren+Insuline+Glitazone	512
Glinide+Insuline+Metformin	9.614
Glinide+Insuline+Sulfonylharnstoffe	236
Glinide+Insuline+Glitazone	236
Insuline+Metformin+Sulfonylharnstoffe	59.849
Insuline+Metformin+Glitazone	3.073
Insuline+Sulfonylharnstoffe+Glitazone	473
Insuline+Metformin+Glitazone in Fixkombination	3.585

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.

(#) Kombinationen mit GLP-1 Analoga sind nicht mit eingeschlossen, da die Indikation von Komboglyze® nur die Kombination mit Insulin und oralen Antidiabetika einschließt (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012).

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

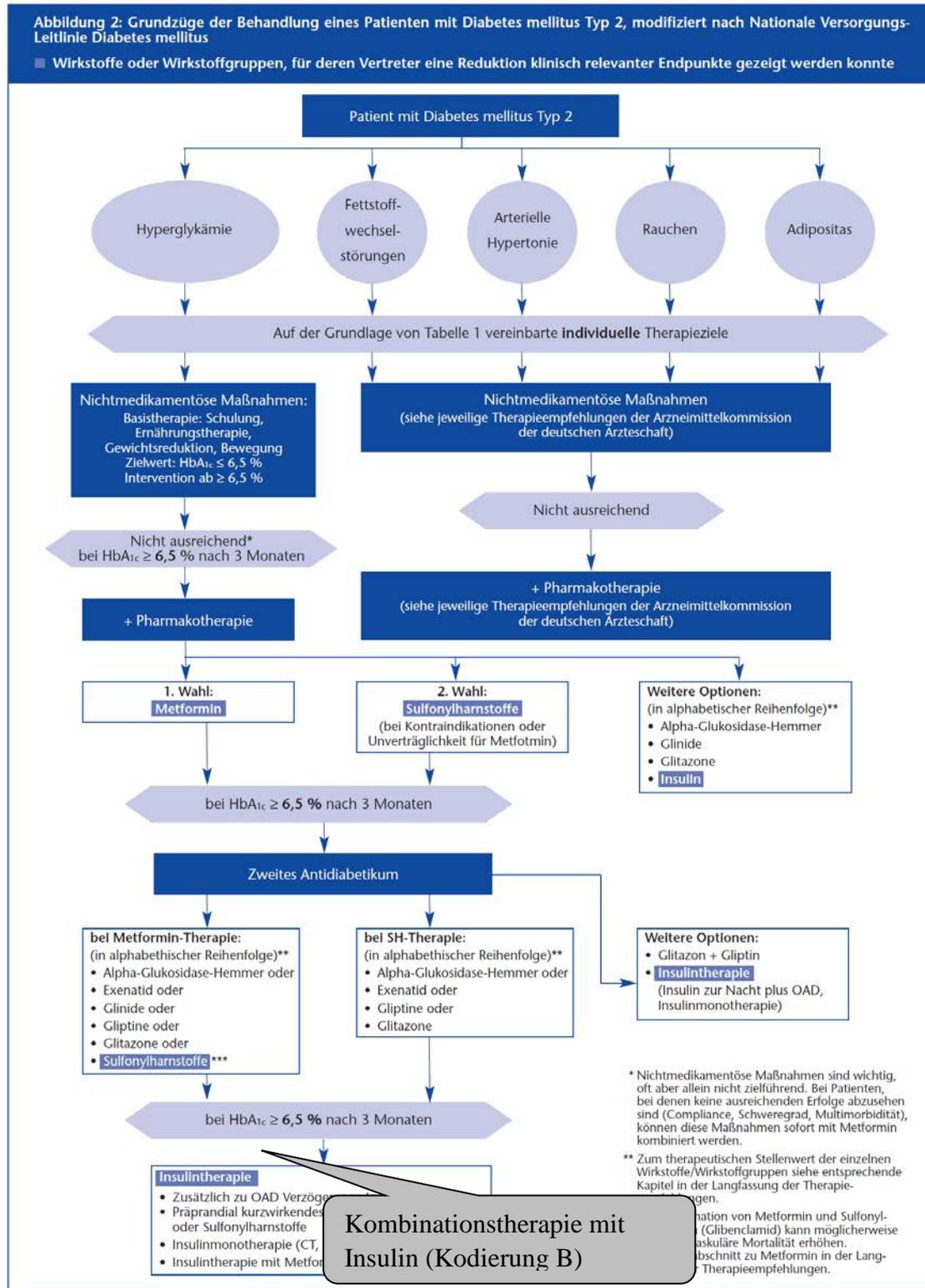


Abbildung 6: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes

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

Zielpopulation der Kombinationstherapie sind in Kodierung B „auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.“ (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012). Entsprechend muss Insulin und Metformin im bisherigen Regimen eingesetzt werden. Dies ist auch die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012). Maximale Zielpopulation der Kombinationstherapie mit Insulin sind in Kodierung B nach den Empfehlungen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012): Patienten, die eine Kombinationstherapie Saxagliptin zusammen mit Metformin (Komboglyze®) und Insulin erhalten.

Dies entspricht im größtmöglichen Umfang allen Patienten, die Insulin in Kombination mit Metformin und einem weiteren OAD erhalten. Patienten die die Zweifachkombination Insulin+Metformin erhalten, wurden in der Berechnung der Zielpopulation nicht berücksichtigt, da dies eine Abweichung von der Therapielinie darstellen würde.

Tabelle 3-7: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten unter Kombinationstherapie mit Insulin und Zielpopulation (Jahr 2011)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation Deutschland (*) für	Zielpopulation mit Tagesdosis Metformin ≥ 1.700 mg (#)	Zielpopulation in der GKV (90% der Patienten)
Kombination Insulin mit einem OAD (#)	527.449		
Kombination Insulin mit zwei OAD (#)	158.270	126.498	113.849
Alpha-Glukosidasehemmer+DPP-4-Inhibitoren+Insuline	355 (§)		
Alpha-Glukosidasehemmer+Insuline+Metformin	2.640	2.002	1.802
Alpha-Glukosidasehemmer+Insuline+Sulfonylharnstoffe	1.537 (§)		
Alpha-Glukosidasehemmer+Insuline+Glitazone	39 (§)		
DPP-4-Inhibitoren+Metformin in Fixkombination+Insuline	54.766	54.766	49.289 (+)
DPP-4-Inhibitoren+Glinide+Insuline	1.340 (§)		
DPP-4-Inhibitoren+Insuline+Metformin	16.351	11.169	10.052 (+)
DPP-4-Inhibitoren+Insuline+Sulfonylharnstoff	3.664 (§)		
DPP-4-Inhibitoren+Insuline+Glitazone	512 (§)		
Glinide+Insuline+Metformin	9.614	7.272	6.545
Glinide+Insuline+Sulfonylharnstoffe	236 (§)		
Glinide+Insuline+Glitazone	236 (§)		
Insuline+Metformin+Sulfonylharnstoffe	59.849	45.399	40.859
Insuline+Metformin+ Glitazone	3.073	2.305	2.075
Insuline+Sulfonylharnstoffe+Glitazone	473 (§)		
Insuline+Metformin+ Glitazone in Fixkombination	3.585	3.585	3.227
Davon Summe nicht mit Metformin vorbehandelt (§)	8.392 (Summe von §)		

Daten für 2011 aus (Altmann, 2012)

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

(§) Kennzeichnet nicht mit Metformin behandelte Patientengruppen. Aufgrund der Zulassung von Komboglyze® (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012) als Fixkombination mit Metformin kommen diese Gruppen ohne vorheriges

Metformin nicht für die Zielpopulation in Betracht.

(#) Komboglyze® als Fixkombination mit Metformin enthält gemäß zugelassener Tagesdosierung mindestens 2x850 mg=1700 mg Metformin täglich (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012)

(+) Teilpopulation von 59.341, die in den beobachteten Patientenzahlen bereits mit einer Kombination aus DPP-4 Inhibitor als Add-on zu Insulin und Metformin behandelt wird

3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <i>Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Insulin</i>	Erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter Insulin und Metformin zusammen mit Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen	Gering +	113.849 *

(+) 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.

(*) Beinhaltet eine Teilpopulation von 59.341, die in den beobachteten Patientenzahlen bereits mit einer Kombination aus DPP-4 Inhibitor als Add-on zu Insulin und Metformin behandelt wird (siehe Tabelle 3-7)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation. Die Definitionen der Zielpopulation mit Insulintherapie entspricht derjenigen, die vom G-BA empfohlen wurde (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2012) und wie sie aus der Zulassung für Komboglyze® abgeleitet werden kann. Aufgrund der in 3.1.2 und 3.2.4 dargestellten Situation sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und der Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in Modul 4 A (4.4.2 und 4.4.3), wurde der Zusatznutzen von Komboglyze® für die in Tabelle 3-8 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>).

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/gesundheitsbericht/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 et al., 2010) identifiziert. In der Rangfolge wurde analog zur Evidenzhierarchie der evidenzbasierten Medizin von nationalen, offiziellen Quellen, wie dem statistischen Bundesamt, zu stärker regionalen bzw. lokalen Daten, wie Daten von einzelnen Krankenkassen, vorgegangen. Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe – falls notwendig – gefüllt. Eine Plausibilitätsüberprüfung der zitierten Quellen erfolgte jeweils auf der Basis der anderen zugänglichen Datenquellen.

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. *International journal of clinical practice*, 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. *Adv Ther*, 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.
- [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. *Current medical research and opinion*, 21, 1477-83.
- [16] DeFronzo, R. A., Hissa, M. N., Garber, A. J., et al. 2009. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes care*, 32, 1649-55.
- [17] Del Guerra, S., Marselli, L., Lupi, R., et al. 2005. Effects of prolonged in vitro exposure to sulphonylureas on the function and survival of human islets. *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. *Klinikerzt*, 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) 2012. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-027, Saxagliptin zur Behandlung des Diabetes Mellitus Typ 2.
- [27] 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].
- [28] 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.
- [29] Hauner, H. 2011. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011*, 8-13.
- [30] Hauner, H. 2012. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2012*, 8-13.

- [31] 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.
- [32] Heidemann, C., Du, Y. & Scheidt-Nave, C. 2011. Diabetes mellitus in Deutschland.
- [33] Hoffmann, F. & Icks, A. 2011. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. *Diabet Med*, 28, 919-23.
- [34] Icks, A., Rathmann, W., Rosenbauer, J., et al. 2005. Diabetes mellitus.
- [35] 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].
- [36] 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].
- [37] 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*.
- [38] Kellerer M, H. H. 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.
- [39] Klausmann, G. 2010. Hypoglykämien bei Diabetikern Erkennen, vorbeugen, behandeln. *Ars Medici*, 24, 996-998.
- [40] Kurth, B. M. 2012. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*.
- [41] Lange, C. & Ziese, T. 2010. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«.
- [42] Lundkvist, J., Berne, C., Bolinder, B., et al. 2005. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *Eur J Health Econ*, 6, 197-202.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Matthaiei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie 2009*, 4, 32-64.
- [46] Matthaiei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2011. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 6, S131-S136.

- [47] Merck Sharp & Dohme Ltd. 2012. Fachinformation Januvia.
- [48] Mokan, M., Mitrakou, A., Veneman, T., et al. 1994. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes care*, 17, 1397-403.
- [49] 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.
- [50] Odegard, P. S. & Capoccia, K. 2007. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ*, 33, 1014-29; discussion 1030-1.
- [51] 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.
- [52] Porzolt, 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.
- [53] 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.
- [54] 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)
- [55] 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.
- [56] Reinauer, H. & Scherbaum, W. 2009. Diabetes mellitus Neuer Referenzstandard für HbA1c. *Deutsches Ärzteblatt*, 106;17, 805-806.
- [57] Richter, B., Bandeira-Echtler, E., Bergerhoff, K., et al. 2007. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006063.
- [58] Robert Koch-Institut (Hrsg). 2012. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«.
- [59] Saini, S. D., Schoenfeld, P., Kaulback, K., et al. 2009. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care*, 15, e22-33.
- [60] 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. *European heart journal*, 32, 1900-8.
- [61] Statistisches Bundesamt. 2012. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für 2011 nach Modell1-W1. Verfügbar: <http://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>
- [62] Thefeld, W. 1999. [Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population]. *Gesundheitswesen*, 61 Spec No, S85-9.
- [63] 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.
- [64] 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.
- [65] 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>.
- [66] World Health Organisation (WHO). 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.
- [67] 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 3-9: 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)
<i>Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Insulin</i>	Alle Patienten der Zielpopulation	Komboglyze® oral: zweimal täglich je eine Filmtablette mit 2,5 mg Saxagliptin und 850 mg bzw. 1000 mg Metforminhydrochlorid Insulin: langwirksam, einmal täglich DDD (40 I.E.) [†]	kontinuierlich (2x365=730 Tabletten; und täglich DDD=40 I.E. Insulin*)	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)
Kombinationstherapie Insulin und Metforminhydrochlorid	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Insulin: langwirksam, einmal täglich DDD (40 I.E.) ⁺ Metformin: oral zweimal täglich je eine Tablette mit Metforminhydrochlorid à 1000 mg	kontinuierlich (2x365=730 Tabletten und täglich DDD=40 I.E. Insulin*)	365
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®) als Add-on zu Insulin und Metformin	Alternative Vergleichstherapie	Sitagliptin: oral einmal täglich eine Filmtablette mit 100 mg Sitagliptin Metformin: oral zweimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 1000 mg Insulin: langwirksam, einmal täglich DDD (40 I.E.) ⁺	kontinuierlich (3x365=1095 Tabletten und täglich DDD=40 I.E. Insulin*)	365
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) als Add-on zu Insulin und Metformin (Fixkombination; z.B. Janumet®)	Alternative Vergleichstherapie	Fixkombination Sitagliptin/Metformin: oral zweimal täglich je eine Filmtablette mit 50 mg Sitagliptin und 850 bzw. 1000 mg Metforminhydrochlorid Insulin: langwirksam, einmal täglich DDD (40 I.E.) ⁺	kontinuierlich (2x365=730 Tabletten) und täglich DDD=40 I.E. Insulin*)	365

+ es bestehen eine Vielzahl möglicher Anwendungsschemata für Insulin

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

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

Komboglyze® wird zweimal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 5 mg Saxagliptin und 1700 mg bzw. 2000 mg (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012).

Insulin bildet in Kodierung B eine gemeinsame Basis sowohl für die Zielpopulation als auch für die Vergleichstherapie. Es besteht prinzipiell eine Vielzahl an möglichen Insulinschemata, was eine Vergleichbarkeit erschwert. Deshalb wird für die Darstellung in Modul 3 analog dem Arzneiverordnungsreport (Mengel, 2011) die DDD Dosis für Insulin als Ausgangsbasis verwendet.

Metformin wird zweimal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 2000 mg (Merck, 2010).

Die Tagesdosis für Metformin wie auch diejenige für Insulin 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.

Zusätzlich wird als alternative Vergleichstherapie die Kombination aus Metformin mit einem DPP-4-Inhibitor mit aufgeführt, da diese in den beobachteten Patientenzahlen (siehe Tabelle 3-7 in Abschnitt 3.2.4) einen wichtigen Stellenwert hat. Es besteht eine theoretisch mögliche Substituierung dieser Patienten durch Komboglyze[®] als Fixkombination. Beispielhaft wird sich bei der DPP-4-Inhibitoren-Klasse auf Sitagliptin als dem erstzugelassenen Vertreter der Klasse bezogen, der auch den höchsten Verordnungsanteil hat (Mengel, 2011). Sitagliptin wird einmal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 100 mg, die Fixdosiskombinationstherapie mit Metformin (Janumet[®], enthält Sitagliptin 50 mg) wird zweimal täglich eingenommen (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2011; Merck Sharp & Dohme Ltd., 2012).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-9). Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: 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®) mit Insulin</i>	Alle Patienten der Zielpopulation und mit Zusatznutzen	365
Kombinationstherapie Insulin und Metforminhydrochlorid	Alle Patienten der Vergleichstherapie	365
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®) als Add-on zu Insulin und Metformin	Alternative Vergleichstherapie	365
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) als Add-on zu Insulin und Metformin (Fixkombination; z.B. Janumet®)	Alternative Vergleichstherapie	365

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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)
<i>Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Insulin</i>	Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten=365 DDD DDD=5 mg Saxagliptin (=2 Tabletten à 2,5 mg)+1700 mg Metforminhydrochlorid (=2 Tabletten à 850 mg) bzw. 2000 mg Metforminhydrochlorid (=2 Tabletten à 1000 mg)

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)
Insulintherapie als Basistherapie in Kombination mit Komboglyze®	Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD+Differenz Insulindosis DDD=40 I.E. (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2011) Differenz beim Insulinverbrauch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: -1,86 I.E. (52 Wochen)
Metforminhydrochlorid	Jahresdurchschnittsverbrauch : 365 DDD 2000 mg Metforminhydrochlorid (=2 Tabletten à 1000 mg)
Insulintherapie als Vergleichstherapie	Jahresdurchschnittsverbrauch : 365 DDD DDD = 40 I.E. (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2011)
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®) als Add-on zu Insulin und Metformin	<u>Oral:</u> Jahresdurchschnittsverbrauch 365 DDD (1095 Tabletten) DDD=100 mg Sitagliptin (=1 Tablette à 100 mg) +2000 mg Metforminhydrochlorid (=2 Tabletten à 1000 mg) Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten Sitagliptin Jahresdurchschnittsverbrauch Metformin: 365 DDD <u>Insulin:</u> Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD+Differenz Insulindosis DDD=40 I.E. (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2011) Differenz beim Insulinverbrauch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: Annahme wie bei Saxagliptin
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) als Add-on zu Insulin und Metformin (Fixkombination; z.B. Janumet®)	<u>Oral:</u> Jahresdurchschnittsverbrauch 365 DDD (730 Tabletten) DDD=100 mg Sitagliptin (=2 Tabletten à 50 mg) +170 mg Metforminhydrochlorid (=2 Tabletten à 850 mg) bzw. 2000 mg Metforminhydrochlorid (=2 Tabletten à 1000 mg) <u>Insulin:</u> Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 DDD+Differenz Insulindosis

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung: Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	DDD=40 I.E. (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2011) Differenz beim Insulinverbrauch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: Annahme wie bei Saxagliptin

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 Glimepirid (7 mg) entspricht der galenischen Formulierung als mikrokristalline Substanz (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2011).

Angaben zur Insulindosis

Wie in Modul 4B auf der Basis von RCT-Daten gezeigt wird, besteht ein Unterschied in der Insulindosis zwischen der mit Saxagliptin und Metformin (Komboglyze[®]) zusätzlich zu Insulin versus der mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie therapierten Gruppe. Dieser Punkt muss bei den Behandlungskosten angemessen berücksichtigt werden. Als Schätzer für die bei den Kosten betrachteten 1 Jahres-Zeiträume eignen sich am ehesten die 52 Wochen Daten aus der RCT (Studie CV181057). Eine Insulindosis-Titrierung muss bei der Betrachtung der Insulindosis in die Analyse mit eingeschlossen werden – sie ist ja eben gerade relevant – weshalb die Repeated-Measurements-Analyse hier geeignete Zahlen liefert. Aus Modul 4 B, Tabelle 4-33 ergibt sich nach 52 Wochen ein Unterschied von -1,86 I.E zugunsten der mit Saxagliptin behandelten Gruppe. Dieser Unterschied war zwar nach 52 Wochen nicht statistisch signifikant, nach 24 Wochen hingegen schon. Deshalb erscheint eine Angabe bei den erwarteten Kosten gerechtfertigt. Die Patienten in Studie CV181057 (siehe Modul 4B) hatten Ausgangsdosierungen von Insulin von ~53 I.E., während die DDD 40 I.E. beträgt. Die Berechnung von Kosten erfolgt im Dossier prinzipiell auf der Basis von DDD und nicht auf der Basis real oder in RCT beobachteten Dosierungen. Um eine transparente Darstellung zu gewährleisten, werden die Kostenunterschiede aus der im Therapieregime mit Saxagliptin eingesparten Insulindosis als Extrazeile in den folgenden Tabellen eingefügt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-12 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 3-12: 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
<i>Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Insulin</i>	Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Packung mit 196 Tabletten: 187,67 € (PZN 9278978) Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Packung mit 196 Tabletten: 187,67 € (PZN 9279009)	163,20 €
Insulintherapie	59,14 €(FB) Durchstechflasche (Wirkstärkenäquivalenzfaktor 40, Packungsgröße 50 St):	€57,09
Metforminhydrochlorid	18,29 €(FB) Metforminhydrochlorid 1000 mg, Packung mit 180 Tabletten	€16,24
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®) als Add-on zu Insulin und Metformin	Januvia® 100 mg Packung mit 98 Tabletten: 187,67 € Metforminhydrochlorid 1000 mg Packung mit 180 Tabletten: 18,29 €(FB)	163,20 € 16,24 €

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
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) als Add-on zu Insulin und Metformin (Fixkombination; z.B. Janumet®)	Janumet® 50 mg/850 mg Packung mit 196 Tabletten: 187,67 € Janumet® 50 mg/1000 mg Packung mit 196 Tabletten: 187,67 €	163,20 €

FB: Festbetrag (GKV-Spitzenverband, 2011)

* Eine gesetzliche Änderung der Höhe des fixen Apothekenzuschlags ist zum 01.01.2013 geplant.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-12 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 Euro 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:

$$187,67 \text{ €} - 22,42 \text{ €} - 2,05 \text{ €} = 163,20 \text{ €}$$

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 01.01.2013 geplant. Da diese Änderung noch nicht rechtswirksam ist, wurde sie nicht berücksichtigt.

Für die Arzneimittelkosten von Insulin wurde die kostengünstigste Durchstechflasche gemäß Festbetragsliste angenommen (GKV-Spitzenverband, 2011), obgleich in der Realität Kosten pro DDD von 1,25 € beobachtet werden (Mengel, 2011), da verschiedene Insuline eingesetzt werden. Damit ergäben sich für ein Jahr bei einer DDD pro Tag Jahrestherapiekosten von 456,25 € (Apothekenverkaufspreis) versus den vom Antragsteller konservativerweise für Tabelle 3-12 zugrunde gelegten 431,72 €

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 3-13 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 3-13: 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®) mit Insulin</i>	Alle Patienten der Zielpopulation	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	1-4x 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
Metformin	Alle Patienten der Zielpopulation und Vergleichstherapie	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	1-4x pro Jahr*	Ggf. in den jeweiligen Therapieregimen beinhaltet
Insulintherapie	Alle Patienten der Zielpopulation und Vergleichstherapie	Nadeln / Zubehör zur Applikation des Insulins	täglich 1x; bei Basalinsulin+ OAD mind. 1x täglich	365
		Blutzuckermessung: Teststreifen	Täglich ca. 1x	365
		Blutzuckermessung: Lanzetten	Täglich ca. 1x	365
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®) als Add-on zu Insulin und Metformin	Alternative Vergleichstherapie	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	1-4x pro Jahr*	4*
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) als Add-on zu Insulin und Metformin (Fixkombination; z.B. Janumet®)	Alternative Vergleichstherapie	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	1-4x 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 3-13 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 4 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).

Insulintherapie

Es bestehen mehrere prinzipielle Möglichkeiten der Insulintherapie. Gemäß Leitlinien der DDG (Matthaei et al., 2009) bietet die Kombination von Metformin mit Insulin „besonders günstige Effekte auf die Stoffwechseleinstellung“. Da dieser Fall zudem der Zielpopulation und der vom G-BA festgesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, wird hierauf fokussiert.

Aus Sicht des Ressourcenverbrauchs gilt stark vereinfacht: Möglich ist die sogenannte basal unterstützte orale Therapie, die aus der einmaligen Gabe eines langwirksamen Basalinsulins und eines OAD besteht. Weiterhin eine konventionelle Insulintherapie, bei der zwei Injektionen aus Mischinsulin erfolgen. Schließlich eine supplementäre Insulintherapie, bei der eine (dreimal tägliche) Gabe eines kurzwirksamen Insulins zu den Mahlzeiten erfolgt. Bei allen Verabreichungsformen ist eine Kombination mit einem OAD zumindest theoretisch denkbar. Im Sinne einer konservativen Annahme und der häufigen medizinisch Praxis folgend, wird von einer nur einmal täglichen Gabe eines langwirksamen Basalinsulins zusätzlich zum OAD (Metformin/Saxagliptin) ausgegangen.

Die Applikation des Insulins erfolgt per Fertigspritze oder Insulin-Pen. Die Leitlinie der DDG (Matthaei et al., 2009) stellt hierzu fest, „In der Regel erfolgt die Insulinapplikation heute mit Insulin-Pens.“ Für diese Anwendung sind Nadeln notwendig, die pro Injektion – beim angenommenen Basalinsulin-Schema also einmal pro Tag – anfallen.

Blutzuckermessungen erfolgen bei der Insulintherapie in der Regel durch den Patienten selbst. Für die Kombination OAD+Insulin gilt (Matthaei et al., 2009): „Bei Patienten mit konventioneller Insulintherapie sind ein bis zwei Messungen pro Tag meist ausreichend – bei

stabiler Stoffwechseleinstellung und konstanter Ernährung können auch deutlich weniger Messungen durchgeführt werden. Bei Kombinationstherapie mit einem Bedtime-Insulin und oralen Antidiabetika reicht meist eine Nüchternblutzuckerbestimmung zur weiteren Insulindosistitrierung aus.“ In einer konservativen Schätzung wird von im Mittel einer Messung pro Tag ausgegangen (365 pro Jahr). Epidemiologisch wurden hingegen an einer Versicherten-Stichprobe – über alle Diabetiker – 665 Messungen pro Jahr beobachtet (Hauner et al., 2007), das sind ~1,8 Messungen pro Tag. Deshalb erscheint die Annahme von einer Messung pro Tag als konservative Annahme. Bei jeder Blutzuckermessung sind in der Regel auch sterile Einmal-Lanzetten, also eine pro Messung, notwendig.

Alternative Vergleichstherapie 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 3-14 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-13 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung¹	Kosten pro Einheit in Euro¹
Kreatinin	0,25
Nadeln zur Applikation des Insulins	0,269
Blutzuckermessung: Teststreifen	0,50
Blutzuckermessung: Lanzetten	0,113

¹Erläuterungen und Begründung siehe unten

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-14 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 3-14 aufgeführten Einzelleistungen mit ihren entsprechenden EBM-(Einheitlicher Bewertungsmaßstab) Ziffern und den vorgegebenen Euro-Preisen zusammen. Für die Kreatininbestimmung ist die EBM Ziffer 32066 zutreffend, die mit 0,25 € bereits in Euro bewertet ist (<http://www.kbv.de> Zugriff 18.09.2012).

Anmerkung:

Blutentnahmekosten erscheinen für Kodierung B angesichts einer Patientenpopulation mit intensiver behandlungsbedürftigem Diabetes mellitus und damit verbundenen regelmäßigen, häufigen Arztbesuchen für weniger relevant. Zudem unterscheiden sich die Gruppen hier nicht wesentlich, sodass durch diesen Punkt keine Verzerrung der Ergebnisse erfolgt. Deshalb wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit auf eine Aufführung dieser Kosten verzichtet.

Insulinbezogene Kosten

Auf der Basis der publizierten Literatur finden sich für Deutschland nur wenige, in peer-Review Journalen veröffentlichte Daten zu den Kosten der Insulin-Applikation und den Kosten der notwendigen Kontrollen. In einer relativ aktuellen Publikation aus 2009 finden sich mit Kostenbasis 2008 (Bretzel et al., 2009):

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

Nach Validierung der genannten Kosten durch andere Quellen (u. a. Freihandsuche in KV-Informationen sowie Preisrecherche bei Versandapotheken) werden diese Werte als realistische Schätzer gesehen - die Kosten für die Blutzuckerteststreifen allerdings als für zu hoch angegeben: hier existieren teilweise Rabattverträge bzw. Preis-Volumenvereinbarungen. Beispielhaft wurden diese als Übersicht (05/2011, gültig ab 12/2011) von der Kassenärztlichen Vereinigung Westfalen-Lippe veröffentlicht (Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL), 2011). Für die Primärkassen beinhalten diese Verträge eine Preisspanne (günstigere Gruppe B) von 18,00 € netto-21,42 € brutto für 50 Teststreifen bis zu 20,85 € netto-24,81 € brutto. Das entspricht Stückpreisen brutto zwischen 0,4284 € und 0,4962 €. Die Preisgruppe A liegt brutto zwischen 27,67 € und 31,06 €, d. h. 0,5534 € und 0,6212 €. Die Vereinbarungen mit den anderen Kassenarten liegen in ähnlicher Größenordnung bzw. eher etwas höher. Angesichts dieser Vereinbarungen wird deshalb ein mittlerer Wert pro Teststreifen von 0,50 € als ein realistischer mittlerer Schätzer gesehen. Dies entspricht auch analog der EBM-Pauschale 32880 (Laborpauschale für Untersuchungen im Zusammenhang mit der Gebührenordnungsposition 01732), die mit 0,50 € bewertet ist. Wird die quantitative Glukosebestimmung nach EBM Ziffer 32025 in der Arztpraxis erbracht, so werden unter bestimmten Voraussetzungen sogar 1,60 € vergütet, wobei dabei Gerätekosten für die Trockenchemie mit abgedeckt werden sollen.

Geben Sie in Tabelle 3-15 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 3-13 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-14 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-3 (Anzahl der

Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (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 3-15: 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 Vergleichs-therapie)	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®) mit Insulin</i>	Alle Patienten der Zielpopulation	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	1,00	113.849 (Population: 113.849)
Metformin	Alle Patienten der Zielpopulation und Vergleichstherapie	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	1,00	113.849 (Population: 113.849)
Insulintherapie	Alle Patienten der Zielpopulation und Vergleichstherapie	Nadeln / Zubehör zur Applikation des Insulins	98,19 (365*0,269 €)	11.178.833 (Population 113.849)
		Blutzuckermessung: Teststreifen	182,50 (365*0,50 €)	20.777.443 (Population: 113.849)
		Blutzuckermessung: Lanzetten	41,25 (365*0,113 €)	4.696.271 (Population: 113.849)
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia®) als Add-on zu Insulin und Metformin	Alternative Vergleichstherapie	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	1,00	59.341 (Population 59.341*) 113.849 (Population: 113.849)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	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) als Add-on zu Insulin und Metformin (Fixkombination; z.B. Janumet®)	Alternative Vergleichstherapie	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	1,00	59.341 (Population 59.341*) 113.849 (Population: 113.849)

* Größe der Teilpopulation von 59.341, die in den beobachteten Patientenzahlen bereits mit einer Kombination aus DPP-4 Inhibitor als Add-on zu Insulin und Metformin behandelt wird (siehe Tabelle 3-7)

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-16 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 3-3, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)	Alle Patienten der Zielpopulation	607,84 + Zusatzkosten: 1,00	69.315.453 (Population: 113.849) 36.128.981 (Population 59.341 *)
Insulin	Alle Patienten der Zielpopulation	738,70 (365/50*57,09 €+ 98,19 €+182,50 € +41,25 €)	84.099.915 (Population: 113.849) 43.835.019 (Population 59.341 *)
	Alle Patienten der Zielpopulation (Unterschied Insulindosis)	-19,38 (-1,86 I.E./ 40 I.E.*365/50* 57,09 €)	-2.206.303 (Population: 113.849) -1.149.981 (Population 59.341 *)
Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Insulin	Alle Patienten der Zielpopulation	608,84+738,70-19,38 = 1328,16	151.209.066 (Population: 113.849) 78.814.018 (Population 59.341 *)
Metforminhydrochlorid	Alle Patienten der Vergleichstherapie	65,86+1,00 (730 Tbl*16,24 €180) (zusätzlich notwendige Kosten 1,00 €)	7.612.197 (Population: 113.849)
Insulin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	738,70 (365/50*57,09 €+ 98,19 €+182,50 € +41,25 €)	84.099.915 (Population: 113.849)
Add-on von Metformin zu Insulin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	66,86+738,70 = 805,559	91.712.112 (Population: 113.849)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin, z.B. Januvia [®]) als Add-on zu Insulin und Metformin	Alternative Vergleichstherapie	Sitagliptin: 607,84+1,00 Metformin: 65,86 Insulin: 738,70 Unterschied Insulindosis: -19,38 Gesamt: 1395,02	158.821.263 (Population: 113.849) 82.781.689 (Population 59.341 *)
Alternative Vergleichstherapie: Kombinationstherapie aus DPP-4-Inhibitor (Sitagliptin) als Add-on zu Insulin und Metformin (Fixkombination; z.B. Janumet [®])	Alternative Vergleichstherapie	Janumet [®] : 607,84+1,00 Insulin: 738,70 Unterschied Insulindosis: -19,38 Gesamt: 1328,16	151.209.066 (Population: 113.849) 78.814.018 (Population 59.341 *)
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.			

* Größe der Teilpopulation von 59.341, die in den beobachteten Patientenzahlen bereits mit einer Kombination aus DPP-4 Inhibitor als Add-on zu Insulin und Metformin behandelt wird (siehe Tabelle 3-7)

Die in Tabelle 3-16 berechneten Preise beziehen sich auf die in Tabelle 3-12 angegebenen Preise für die jeweiligen Arzneimittel sowie auf die in Tabelle 3-15 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 3-12 angegebenen Packungspreise verwendet und aus dem in Tabelle 3-11 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) fallen bei allen o. g. Arzneimitteln bzw. Wirkstoffkombinationen an, wurden wie bereits dargestellt zur Vereinfachung jedoch nicht weiter in ihrer Häufigkeit differenziert. Alle laut Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel notwendigen Zusatzkosten wurden berücksichtigt wie in Tabelle 3-15 ermittelt. Die Insulineinsparung (siehe Modul 4B, Tabelle 4-30) durch Saxagliptin/Komboglyze® oder Sitagliptin/Janumet® wurde jeweils gesondert dargestellt und bei den Kosten der Insulintherapie berücksichtigt.

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 1700 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 das die Diabetes-Arzneimitteltherapie regulierende Instrument 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 7: 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 u. a. 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 OADs 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 3-7 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 3-7 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 3-16).

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] Bretzel, R. G., Dippel, F. W., Linn, T., et al. 2009. Comparison of treatment costs in inadequately controlled type 2 diabetes in Germany based on the APOLLO trial with insulin glargine. *J Med Econ*, 12, 87-97.
- [3] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2012. Fachinformation Komboglyze.
- [4] 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.
- [5] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2009. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV) - Anforderungen an

- strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2. *Bundesanzeiger*, 35, 1542-1569.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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].
- [9] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2011. Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2012. *Dt Ärzteblatt*, 108, A2565-2570.
- [10] Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL) 2011. InVo, Information zu Verordnungen in der GKV. Preisvereinbarung und Preisliste Blutzuckerteststreifen. *Selbstverlag*, 6.
- [11] 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].
- [12] Marrett, E., Stargardt, T., Mavros, P., et al. 2009. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes, obesity & metabolism*, 11, 1138-44.
- [13] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [14] Mengel, K. 2011. Antidiabetika. In: SCHWABE U. & PFAFFRATH D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2011*. Springer.
- [15] Merck 2010. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten.
- [16] Merck Serono GmbH. 2010. Fachinformation Glucophage.
- [17] Merck Sharp & Dohme Ltd. 2011. Fachinformation Janumet.
- [18] Merck Sharp & Dohme Ltd. 2012. Fachinformation Januvia.
- [19] Scherbaum, W. A., Goodall, G., Erny-Albrecht, K. M., et al. 2009. Cost-effectiveness of pioglitazone in type 2 diabetes patients with a history of macrovascular disease: a German perspective. *Cost effectiveness and resource allocation : C/E*, 7, 9.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.

- [23] 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. *Eur J Health Econ*, 12, 205-18.
- [24] Yu, A. P., Wu, E. Q., Birnbaum, H. G., et al. 2007. Short-term economic impact of body weight change among patients with type 2 diabetes treated with antidiabetic agents: analysis using claims, laboratory, and medical record data. *Current medical research and opinion*, 23, 2157-69.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Laut der Fachinformation (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 (1700 bis 2000 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,
 - o 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 AnwendungDosierungFür 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 PatientengruppenEingeschränkte 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 Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Komboglyze oder Saxagliptin wurde bei schwangeren Frauen nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosierungen von Saxagliptin allein oder in Kombination mit Metformin gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). 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 EPAR 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 das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) zu dem Schluss, dass keine Risiko-Minimierungs-Maßnahmen notwendig sind, die über Hinweise in der Produktinformation hinausgehen. Zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“) sind in der Zusammenfassung des EU-RMPs folgende Risiken beschrieben und im EPAR aufgelistet (European Medicines Agency (EMA), 2011); siehe auch Modul 5. Als Risiken werden aufgeführt: Laktatazidose, Hypersensitivitätsreaktionen, Pankreatitis, Hepatitis, Infektionen, Gastrointestinale Nebenwirkungen, Vitamin B12 Mangel, Hautläsionen, Lymphopenie, Thrombozytopenie, Hypoglykämie, Knochenfrakturen, Schwere Haut-Reaktionen, Opportunistische Infektionen. Bei allen aufgeführten Risiken wird primär auf 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 RMP abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

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

Für 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 RMP, 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.
- [2] European Medicines Agency (EMA). 2011. European Public Assessment Report (EPAR) for Komboglyze. [Aufgerufen am 18.09.2012].