

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Metforminhydrochlorid+Saxagliptin  
(Komboglyze<sup>®</sup> 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)  
(Komboglyze<sup>®</sup> 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

AstraZeneca GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 21.07.2017

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
1.1 Administrative Informationen.....	4
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	15
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	24

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	4
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	5
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	5
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	8
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CV	Kardiovaskulär
Dapa	Dapagliflozin
DPP4i	Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor
EMA	European Medicines Agency
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP	Glucagon-Like Peptide
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
Met	Metformin
NW	Nebenwirkungen
Saxa	Saxagliptin
SGLT-2	Sodium-Glucose Cotransporter 2 (Natrium-Glukose-Kotransporter 2)
SU	Sulfonylharnstoff
T2D	Typ-2-Diabetes
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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.

### 1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca GmbH
<b>Anschrift:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Name:</b>	Dr. Julia Büchner
<b>Position:</b>	Vice President Pricing & Market Access
<b>Adresse:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
<b>Telefon:</b>	04103 70 8 3233
<b>Fax:</b>	04103 70 87 3233
<b>E-Mail:</b>	<u><a href="mailto:Julia.Buechner@astrazeneca.com">Julia.Buechner@astrazeneca.com</a></u>

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca AB
<b>Anschrift:</b>	SE – 151 85 Södertälje Schweden

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Metformin+Saxagliptin
<b>Handelsname:</b>	Komboglyze®
<b>ATC-Code:</b>	A10BD10

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

Komboglyze® ist eine oral verfügbare Fixkombination aus dem Biguanid Metformin (Met) und Saxagliptin (Saxa), einem Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor (DPP4i), der den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1) und Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide hemmt. Diese Hormone stimulieren in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme die Insulinsekretion und hemmen die Glukagonsekretion. Auf diese Weise senkt Saxa den Nüchternblutzucker und die postprandiale Glukosekonzentration. Met hemmt die hepatische Glukoseproduktion, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität. Beide Substanzen weisen jeweils ein niedriges Hypoglykämie-Risiko auf, welches sich bei Kombination der beiden Substanzen nicht erhöht. Beide Wirkstoffe wirken zudem gewichtsneutral.

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

Die DPP4i in fixer Kombination mit Met unterscheiden sich von anderen zur Behandlung von Typ-2-Diabetes (T2D) zur Verfügung stehenden Therapien:

- Met (oral, hemmt die hepatische Glukoseproduktion, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität),

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Sulfonylharnstoffe (SU) / SU-Analoga (oral, glukoseunabhängige Steigerung der Insulinsekretion),
- Inhibitoren des Natrium-Glukose-Kotransporters 2 (SGLT-2; oral, bewirken die Ausscheidung von Glukose über die Nieren),
- GLP-1-Analoga (Injektion, Inkretinmimetika),
- Insulin (Injektion, Insulinsubstitution),
- Glitazone (oral, steigern die Insulinsensitivität),
- $\alpha$ -Glukosidasehemmer (oral, vermindern die Glukoseaufnahme aus dem Darm).

Die Klasse der DPP4i nimmt einen festen Platz in der Therapiekaskade von Patienten mit Typ-2-Diabetes ein. Im Kontext einer patientenindividuellen Behandlung stellen die DPP4i sowohl für die Patienten wie auch für den Arzt eine essenzielle Therapiealternative dar und sind somit ein wichtiger Bestandteil in der deutschen Versorgungslandschaft.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Komboglyze ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern: <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin<sup>b</sup>, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind [...].</li> </ul>	26.06.2017	C
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Die Indikationserweiterung betrifft nur die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin). Die Zulassung für die Kombinationstherapie mit Insulin wurde am 24.10.2012 durch die Europäische Kommission erteilt und bereits vom G-BA bewertet. Im vorliegenden Dossier wird demnach nur das Anwendungsgebiet Kombinationsbehandlung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) betrachtet (siehe Modul 2, Abschnitt 2.2.1).		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
<p>Komboglyze® ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind.</li> <li>• Bei Patienten die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.</li> </ul>	24.11.2011 <sup>a</sup>
<p>Komboglyze® ist auch als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin<sup>b</sup>, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind[...].</li> </ul>	18.02.2013 (Kombinationstherapie mit SU <sup>c</sup> )  24.10.2012 (Kombinationstherapie mit Insulin)
<p>a: Die Kombinationstherapie Met+Saxa (Zweifachtherapie) betrifft das bereits durch den G-BA bewertete AWG-A (siehe Modul 2, Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2). Die Zulassung für die Zweifachtherapie wurde bereits am 24.11.2011 durch die Europäische Kommission erteilt.</p> <p>b: Die Kombinationstherapie mit Insulin betrifft das bereits durch den G-BA bewertete AWG-B (siehe Modul 2, Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2). Die Zulassung für die Kombinationsbehandlung mit Insulin wurde bereits am 24.10.2012 durch die Europäische Kommission erteilt.</p> <p>c: Die Zulassung für die Kombinationstherapie mit SU wurde am 18.02.2013 durch die Europäische Kommission erteilt. Dieser Teilbereich (Dreifachkombination mit SU) des neu zugelassenen AWG-C war ebenfalls bereits Gegenstand eines vorangegangenen Verfahrens und wird nun in das neue AWG-C integriert. Dieses berücksichtigt die Kombination von Met+Saxa mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) (siehe Modul 2, Abschnitt 2.2.2).</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; Met: Metformin; Saxa: Saxagliptin; SU: Sulfonylharnstoff</p>	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin (Komboglyze®) mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</b>	Humaninsulin+Metformin

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Für Komboglyze® in der Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) hat kein Beratungsgespräch stattgefunden.

Analog zur Einstufung des Gemeinsamer Bundesausschusses (G-BA) aus dem Beratungsgespräch zum Wirkstoff Saxa (2012-B-027) und dem Beschluss des G-BA vom Dezember 2016 (Vorgangsnummer 2016-07-01-D-243) in einem vergleichbaren AWG, wird **für die Dreifach-Kombinationstherapie Met+Humaninsulin** als die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) gesehen. Auch im Beschluss zu Komboglyze® in der Dreifachkombination mit SU (Vorgangsnummer 2013-04-01-D-063) wurde Met+Humaninsulin als zVT bestätigt.

In Bezug auf die Art des Insulins vertritt AstraZeneca die Auffassung, dass neben Humaninsulin auch Analoginsulin einzuschließen ist. Die Zulassung der europäischen Arzneimittel-Agentur

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(European Medicines Agency, EMA) für Onglyza® in Kombination mit Insulin basiert auf Studien mit Insulinanaloga und impliziert damit die therapeutische Gleichwertigkeit. Des Weiteren sieht auch der G-BA in seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Insulin degludec die Gleichwertigkeit von Humaninsulin und Insulinanaloga als gegeben an.

In einer aktuellen Beratung (2017-B-017) hat der G-BA neben Met+Humaninsulin auch **Empagliflozin+Humaninsulin, für Patienten mit manifester kardiovaskulärer (CV) Vorerkrankung**, als zVT definiert. Der G-BA führt dazu die Operationalisierung für eine manifeste CV Vorerkrankung der EMPA-REG Outcome-Studie an (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.2). Demnach wird davon ausgegangen, dass für Patienten mit manifester CV Vorerkrankung auch für die Bewertung von Met+Saxa im vorliegenden AWG Empagliflozin+Insulin als zVT als Option neben Met+Insulin angesehen werden kann.

Als zVT wird im vorliegenden Dossier für den Nachweis des Zusatznutzens Met+Insulin herangezogen.

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Für die Kombinationstherapie von Komboglyze® mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die sich für einen Vergleich gegenüber der vom G-BA definierten zVT eignen.

Gleichwohl zeigten sich für Komboglyze® im vorliegenden Anwendungsgebiet (Dreifach-Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln [außer Insulin]) im Rahmen der Zulassungsstudien diverse Vorteile gegenüber einer Placebo-Behandlung in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin). Demnach kann im Hinblick auf die hier zu bewertenden Kombinationen von einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Patienten ausgegangen werden. Auch die Zulassungsbehörden bestätigten basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudien CV181-168 und D1680L00006 ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Dreifach-Kombinationstherapie Saxa+Dapagliflozin(Dapa)+Met (CV181-168), sowie für die Dreifach-Kombinationstherapie Saxa+Met+SU (D1680L00006).

In der doppelblinden Phase-III-Studie CV181-168 wurde eine Dreifachtherapie bestehend aus Saxa (5 mg täglich) mit Met und Dapa verglichen mit einer Therapie bestehend aus einem Placebo und einer Kombination aus Dapa und Met.

Für die Studienpopulation der Studie CV181-168 konnte unter Behandlung mit der Dreifachkombination Saxa+Dapa+Met eine statistisch signifikant bessere Reduktion des HbA1c-Wertes im Vergleich zur Kombination mit Placebo festgestellt werden. Insgesamt erreichten mehr Patienten unter der Dreifachtherapie einen HbA1c-Wert von unter 7% als unter einer Placebo-Behandlung. Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Schwere Hypoglykämien traten bis Woche 52 bei keinem Patienten auf. Es zeigte sich eine vergleichbare leichte Gewichtsreduktion in beiden Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, waren die beiden Behandlungsgruppen nach 52 Wochen vergleichbar.

---

*Metforminhydrochlorid+Saxagliptin*

*(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)*

*(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der doppelblinden Phase-III-Studie D1680L00006 wurde eine Kombinationstherapie aus Saxa (5 mg täglich) mit Met und SU verglichen mit einer Kombinationstherapie aus einem Placebo mit Met und SU.

Für die Studienpopulation der Studie D1680L00006 konnte unter Behandlung mit der Dreifachkombination Saxa+Met+SU eine statistisch signifikant bessere Reduktion des HbA1c-Wertes im Vergleich zu Placebo festgestellt werden. Insgesamt erreichten mehr Patienten unter Kombinations-Behandlung mit Saxa+Met+SU einen HbA1c-Wert von unter 7% als unter einer Placebo-Behandlung. Hinsichtlich des Anteils an Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie waren die beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Schwere Hypoglykämien traten bei keinem Patienten auf. Es zeigte sich eine vergleichbare geringfügige Gewichtsveränderung in beiden Behandlungsgruppen. Hinsichtlich der Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, der Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren die beiden Behandlungsgruppen nach 24 Wochen vergleichbar.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin (Komboglyze®) mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</b>	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie*

*Metforminhydrochlorid+Saxagliptin*

*(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)*

*(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)*

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Für die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die sich für einen Vergleich gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie eignen.

Der medizinische Nutzen von Met+Saxa (Komboglyze®) in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) wurde mittels der Methodik der evidenzbasierten Medizin sowie anhand patientenrelevanter Endpunkte für die Dreifach-Kombinationstherapie Saxa+Dapa+Met, sowie für die Dreifach-Kombinationstherapie Saxa+Met+SU im Zulassungsprozess ausführlich dargestellt und belegt. Anhand der in den Zulassungsstudien prädefinierten primären Endpunkte bestätigten die Zulassungsbehörden ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Dreifach-Kombinationstherapie Met+Saxa (Komboglyze®) mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin).

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

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

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

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Komboglyze®. Im AWG-C des vorliegenden Dossiers ist diese folgendermaßen definiert:

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit T2D, die unter einer Therapie mit Met und einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin), zusammen mit einer Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und deshalb zusätzlich ein weiteres blutzuckersenkendes Arzneimittel erhalten. Bei diesem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel kann es sich beispielsweise um SU, GLP-1-Analoga oder SGLT-2-Inhibitoren handeln.

In Anbetracht der Dosierungsempfehlungen handelt es sich dabei in der Regel um Patienten, die Met in einer Dosierung von mindestens 1.700 mg/Tag (2x850 mg) erhalten. Bei Patienten mit mäßiggradig eingeschränkter Nierenfunktion kann die Met-Dosis durch einmalige statt zweimalige tägliche Gabe von Komboglyze® auf eine minimale Met-Dosis von 850 mg reduziert werden. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Glomeruläre Filtrationsrate [GFR] <30 mL/min) ist Met und damit auch Komboglyze® kontraindiziert.

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

Die Behandlung des T2D erfordert eine speziell auf die patientenindividuelle Konstitution zugeschnittene Therapie. Aufgrund der heterogenen Charakteristika von T2D-Patienten ist deshalb zur Erreichung der Behandlungsziele eine Vielfalt an Therapieoptionen notwendig. Die häufigsten Nebenwirkungen (NW) der bislang zur Verfügung stehenden Arzneimittel sind

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hypoglykämien, die im schlimmsten Fall auch zum Tode führen können (unter SU, Gliniden, Insulin) und Gewichtszunahmen, die die Insulinresistenz und das CV Risiko erhöhen (unter SU, Gliniden, Insulin, Glitazonen). DPP-4i+Met haben die o.g. NW nicht oder in deutlich geringerem Maße. Die DPP4i sind eine wichtige Therapiealternative für Patienten mit T2D, da diese zu einer langfristigen Blutzuckersenkung ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko führen. Im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ist die Klasse der DPP4i auch bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz einsetzbar.

Die Patienten profitieren darüber hinaus von einem längeren Zeitraum ohne den Einsatz von Insulin. Die Insulintherapie stellt häufig einen Einschnitt in der Therapie dar und ist mit belastenden Folgen für den Lebensalltag der Patienten verknüpft. Eine Verzögerung der Insulintherapie ist auch für die Krankenkassen in ihrer Rolle als Kostenträger ein bedeutender Vorteil einer DPP4i-Therapie. Darüber hinaus ist die Komplexität von Therapieregimen ein zu berücksichtigender Punkt bei chronischen Erkrankungen wie dem Diabetes mellitus. Saxa in der fixen Kombination mit Met kann durch die zweimalige tägliche orale Gabe nur einer Tablette zur Vereinfachung der Therapie beitragen und somit zu einer verbesserten Therapieadhärenz führen.

Im Hinblick auf die Erfüllung individueller Patientenpräferenzen, die Sicherstellung der Therapiefreiheit der behandelnden Ärzte sowie der Abdeckung des therapeutischen Bedarfs einer Volkskrankheit stellt Komboglyze® einen wichtigen Faktor innerhalb der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zur Behandlung des T2D dar.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin (Komboglyze®) mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</b>	<b>130.794 bis 142.566</b> (Maximale Population) <sup>c</sup>  Variante 1 (V1): Kombinationstherapie Met+Saxa mit SU: 97.701 bis 106.646  Variante 2 (V2): Kombinationstherapie Met+Saxa mit SGLT-2: 12.684 bis 14.022  Variante 3 (V3): Kombinationstherapie Met+Saxa mit GLP-1: 11.190 bis 13.004
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Prävalenz mit Alter <math>\geq 18</math>. Die maximale Population umfasst alle Patienten, die eine Dreifachtherapie (Met und zwei weitere Antidiabetika [außer Insulin]) erhalten. Untergrenze: keine Einschränkung der Met-Dosis. Obergrenze: Met-Dosis mindestens 1.700 mg/Tag</p> <p>c: Die maximale Population umfasst alle Patienten, die eine Dreifachtherapie (Met und zwei weitere Antidiabetika [außer Insulin]) erhalten, genau einmal. Für die Dreifachkombinationen werden, neben der maximalen Population, die drei bedeutendsten Kombinationstherapien weiter betrachtet. Diese Varianten (V1-V3) beinhalten Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Met, dem genannten Wirkstoff (SU, GLP-1 oder SGLT-2) und einem weiteren Antidiabetikum (außer Insulin) erhalten. Dieses weitere Antidiabetikum könnte durch Saxa ersetzt werden. Da Patienten bis zu zwei der genannten Wirkstoffe (neben Met) bekommen können, können Patienten in bis zu zwei Varianten enthalten sein. Durch enthaltene Doppelzählungen sind diese Zahlen nicht zu addieren.</p> <p>Met: Metformin; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; Saxa: Saxagliptin; SGLT-2: Natrium-Glucose Cotransporter 2; SU: Sulfonylharnstoff</p>		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin (Komboglyze®) mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</b>	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die <b>unter einer Kombinationstherapie aus Metformin und einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)</b> zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen oder bereits mit Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden, unter Ausschluss von Patienten mit einer GFR <30 mL/min.	Zusatznutzen nicht belegbar	<b>130.794 bis 142.566</b>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin				

### **1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapie- kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie- kosten GKV insgesamt in Euro	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinations- therapie Metformin+ Saxagliptin (Komboglyze®) mit anderen blutzucker- senkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</b>	Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid) Alle Patienten der Zielpopulation Variante 1 (97.701 bis 106.646 Patienten)	Metformin+ Saxagliptin: 253,41 €-506,83 € Glibenclamid: 25,79 €-80,06 €  Summe: 279,20 €-586,89 €	<b>27.278.119 €- 62.589.471 €</b>
		Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und SGLT-2-Inhibitor (Dapagliflozin) Alle Patienten der Zielpopulation Variante 2 (12.684 bis 14.022 Patienten)	Metformin+ Saxagliptin: 253,41 €-506,83 € Dapagliflozin: 402,54 €  Summe: 655,95 €-909,37 €	<b>8.320.070 €- 12.751.186 €</b>
		Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und GLP-1-Analoga (Dulaglutid) Alle Patienten der Zielpopulation Variante 3 (11.190 bis 13.004 Patienten)	Metformin+ Saxagliptin: 253,41 €-506,83 € Dulaglutid: 1.240,98 € zusätzliche GKV- Leistungen: 11,86 €  Summe: 1.506,25 €- 1.759,67 €	<b>16.854.938 €- 22.882.749 €</b>
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1; SGLT-2: Sodium-Glucose Cotransporter 2				

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
<p>Für die Dreifachkombination werden die Kosten für die drei bedeutendsten Kombinationen betrachtet; durch enthaltene Doppelzählungen sind diese Zahlen nicht zu addieren<sup>a</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Variante 1 (V1): Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin mit SU: <b>27.278.119 € - 62.589.471 €</b></li> <li>• Variante 2 (V2): Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin mit SGLT-2: <b>8.320.070 € - 12.751.186 €</b></li> <li>• Variante 3 (V3): Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin mit GLP-1: <b>16.854.938 € - 22.882.749 €</b></li> </ul>
<p>a: Für die maximale Population kann aufgrund der Vielzahl an möglichen Kombinationen und der Reihenfolge der erhaltenen Wirkstoffe in der Dreifachkombination keine Gesamtsumme der Kosten berechnet werden. Für die Dreifachkombinationen werden die Kosten für die drei bedeutendsten Kombinationstherapien weiter betrachtet. Diese Varianten (V1-V3) beinhalten Patienten, die eine Kombinationstherapie mit Met, dem genannten Wirkstoff (SU, GLP-1 oder SGLT-2) und einem weiteren Antidiabetikum (außer Insulin) erhalten. Dieses weitere Antidiabetikum könnte durch Saxa ersetzt werden. Da Patienten bis zu zwei der genannten Wirkstoffe (neben Met) bekommen können, können Patienten in bis zu zwei Varianten enthalten sein. Demnach wird auf eine Summierung der Angaben verzichtet, da dies eine Überschätzung der Kosten darstellen würde.</p> <p>GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1; Met: Metformin; Saxa: Saxagliptin, SGLT-2: Sodium-Glucose Cotransporter 2; SU: Sulfonylharnstoff</p>

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie Metformin+ Saxagliptin (Komboglyze®) mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</b>	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die <b>unter einer Kombinationstherapie aus Metformin und einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)</b> zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen oder bereits mit Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden, unter Ausschluss von Patienten mit einer GFR <30 mL/min.	Nicht zutreffend <sup>b</sup>	Nicht zutreffend <sup>b</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Für die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) liegen keine direkt vergleichenden Studien vor, die sich für einen Vergleich gegenüber der vom G-BA definierten zVT eignen.

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

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

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
Nicht zutreffend

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population

---

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
C	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinations-therapie Metformin+ Saxagliptin (Komboglyze®) mit anderen blutzucker-senkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</b>	Kombinations-therapie aus Metformin und Insulin	Alle Patienten der Vergleichstherapie maximale Population (130.794 bis 142.566 Patienten)  Variante 1 (97.701 bis 106.646 Patienten) Variante 2 (12.684 bis 14.022 Patienten) Variante 3 (11.190 bis 13.004 Patienten)	Metformin: 58,44 €- 103,48 €  Insulin: 379,31 €- 758,62 €  zusätzliche GKV-Leistungen: 220,83 €- 579,26 €  Summe: 658,58 €- 1.441,36 €	Maximale Population: 86.138.313 €- 205.488.930 €  Variante 1: 64.343.925 €- 153.715.279 € Variante 2: 8.353.429 €- 20.210.750 € Variante 3: 7.369.510 €- 18.743.445 €
		Kombinations-therapie aus Empagliflozin und Insulin	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung <sup>b</sup>	Empagliflozin: 658,93 €  Insulin: 379,31 €- 758,62 €  zusätzliche GKV-Leistungen: 220,83 €- 579,26 €  Summe: 1.259,07 €- 1.996,81 €	Es liegen keine ausreichend genauen Angaben zur Patientenzahl für eine Abschätzung der Jahrestherapie kosten vor <sup>c</sup> .

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Operationalisierung gemäß Kriterien der EMPA-REG Outcome-Studie (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2)  
c: siehe Erläuterungen in Modul 3, Abschnitt 3.2.4 und 3.3.5

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Fach- und Gebrauchsinformation empfiehlt, Komboglyze<sup>®</sup> zweimal täglich zu einer Mahlzeit einzunehmen. Patienten, die mit Met allein nicht ausreichend kontrolliert sind, sollten eine Dosis von Komboglyze<sup>®</sup> erhalten, die der Tagesgesamtdosis von 5 mg Saxagliptin entspricht, dosiert als zweimal täglich 2,5 mg, zuzüglich der bereits eingenommenen Dosis Met.

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

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie aus Met und einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel unzureichend kontrolliert sind, oder für Patienten, die mit einer Dreifach-Kombinationstherapie aus separaten Met- und Saxa-Tabletten und einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel ausreichend kontrolliert sind, sollte eine Dosis von Komboglyze<sup>®</sup> mit 2,5 mg Saxa zweimal täglich (5 mg Tagesgesamtdosis) und eine Met-Dosis ähnlich der bereits eingenommenen Dosis eingenommen werden.

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

Komboglyze<sup>®</sup> ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei einer Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen DPP4i, bei jeder Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose) oder diabetischem Präkoma, bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR <30 mL/min), bei akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, bei akuten oder chronischen Erkrankungen, die zu einer Gewebehypoxie führen können, bei Leberfunktionsstörung, akuter Alkoholvergiftung oder Alkoholismus. Während der Stillzeit ist Komboglyze<sup>®</sup> ebenfalls kontraindiziert.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kann es durch eine Kumulation von Metformin zu einer potenziell lebensbedrohlichen Laktatazidose kommen, vor allem bei Diabetikern mit signifikanter Niereninsuffizienz. Im Fall einer Laktatazidose muss Komboglyze® abgesetzt werden.

Die Anwendung von DPP4i wurde mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden: persistierende, starke Abdominalschmerzen. Besteht Verdacht auf eine Pankreatitis, muss Komboglyze® abgesetzt werden.

Komboglyze muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

Da unter Saxa Hautausschlag beobachtet wurde, wird im Rahmen der Routinebetreuung von Typ-2-Diabetes-Patienten eine Überwachung hinsichtlich Hauterkrankungen, wie z. B. Blasenbildung, Ulzeration oder Hautausschlag empfohlen.

Die Anwendung von Induktoren des Cytochroms P450 3A4 wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, und Phenytoin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Saxa reduzieren.

Die im European Public Assessment Report beschriebenen, routinemäßigen Pharmakovigilanz-Maßnahmen im Rahmen des Risk Management Plans wurden vom Committee for Medicinal Products for Human Use als adäquat zur Überwachung der Sicherheit dieses Produkts angesehen. Weitere Aktivitäten zur Risikominimierung wurden nicht als notwendig erachtet. Eine Übersicht der aktuell gültigen Maßnahmen findet sich in Modul 3.

Die Inzidenzen von Pankreatitiden, Malignomen, Überempfindlichkeitsreaktionen und anderen wichtigen, potenziellen unerwünschten Ereignissen wurden in der Langzeitsicherheitsstudie (SAVOR-TIMI 53) erfasst.