

## **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 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	15
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AWG	Anwendungsgebiet
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
GIP	Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
OAD	Orale Antidiabetika
PPAR-gamma	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma
PZN	Pharmazentralnummer
SGLT-2	Sodium-Glucose Cotransporter 2

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
PZN 09278961	EU/1/11/731/002	2,5 mg/850 mg	56 Filmtabletten
PZN 09278978	EU/1/11/731/005	2,5 mg/850 mg	196 Filmtabletten
PZN 09278984	EU/1/11/731/002	2,5 mg/850 mg	56 Filmtabletten (Klinikpackung)
PZN 09278990	EU/1/11/731/008	2,5 mg/1000 mg	56 Filmtabletten
PZN 09279009	EU/1/11/731/011	2,5 mg/1000 mg	196 Filmtabletten
PZN 09279015	EU/1/11/731/008	2,5 mg/1000 mg	56 Filmtabletten (Klinikpackung)

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Komboglyze® ist eine Fixkombination aus den Wirkstoffen Metforminhydrochlorid (850 mg bzw. 1000 mg) und 2,5 mg Saxagliptin (als Hydrochlorid).

Saxagliptin ist ein hochpotenter, selektiver, reversibler, kompetitiver, oral verfügbarer Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor.

Die Dipeptidyl-Peptidase-4 ist am Abbau der Inkretinhormone Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1) und Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) beteiligt. Die DPP-4-Hemmung führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von GLP-1 und GIP. Infolge dessen kommt es zu einer Verstärkung der glukoseabhängigen Stimulation der Insulinsekretion und der Hemmung der Glukagonsekretion im Pankreas. Die antihyperglykämische Wirksamkeit von Saxagliptin beruht auf der Senkung von Nüchtern-Blutzuckerwerten und postprandialer Glukosekonzentration. Es kommt zudem zu einer nachhaltigen Senkung des HbA1c (glykiertes Hämoglobin) –Wertes (AstraZeneca GmbH, 2017).

Beim Wirkstoff Metformin handelt es sich um ein Biguanid, dessen Wirkmechanismus auf der Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion, der Verminderung der intestinalen Glukoseresorption und der Verbesserung der Insulinsensitivität durch erhöhte periphere Glukoseaufnahme und –verwertung beruht. Durch die Einnahme von Metformin kommt es zu einer nachhaltigen Senkung des HbA1c-Wertes ohne Steigerung der Insulinsekretion, sodass es selten zu Hypoglykämien und zur Gewichtszunahme kommt (AkdÄ, 2009).

Durch die Kombination der beiden Wirkstoffe Metformin und Saxagliptin, die einen komplementären Wirkmechanismus haben, ergeben sich additive Effekte, die zu einer besseren Blutzuckereinstellung im Vergleich zur Metformin-Monotherapie führen (DeFronzo et al.,

---

*Metforminhydrochlorid+Saxagliptin*

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

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

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2009). In Bioäquivalenzstudien wurde gezeigt, dass die Fixkombination aus Metformin und Saxagliptin gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist (EMA, 2011a).

„Komboglyze<sup>®</sup> ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern:

- Bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind.
- In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen).
- Bei Patienten, die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden (AstraZeneca GmbH, 2017).“

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Bei den oralen Antidiabetika (OAD) kann zwischen nicht-beta-zytotrop wirkenden OAD (Metformin, Alpha-Glukosidasehemmer, Glitazone, SGLT-2-Hemmer), beta-zytotrop wirkenden OAD (Sulfonylharnstoffe, Sulfonylharnstoff-Analoga) und den DPP-4-Inhibitoren unterschieden werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Beim Wirkstoff Metformin handelt es sich um ein Biguanid, dessen Wirkmechanismus auf der Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion, der Verminderung der intestinalen Glukoseresorption und der Verbesserung der Insulinsensitivität durch erhöhte periphere Glukoseaufnahme und -verwertung beruht. Durch die Einnahme von Metformin kommt es zu einer nachhaltigen Senkung des HbA1c-Wertes ohne Steigerung der Insulinsekretion, sodass es weder zu Hypoglykämien noch zu einer Gewichtszunahme kommt. Laktatazidosen unter Metformin sind selten, verlaufen jedoch in einem hohen Prozentsatz letal. Metformin verursacht zudem häufig, vor allem zu Beginn der Behandlung, gastrointestinale Nebenwirkungen und kann Schwindel, Müdigkeit und Kopfschmerzen bewirken. Kontraindikationen für Metformin sind unter anderem Niereninsuffizienz und diabetische Ketoazidose (AkdÄ, 2009).

Alpha-Glukosidasehemmer (in Deutschland sind Acarbose und Miglitol erhältlich) sind Enzyminhibitoren, die die Aufspaltung von Di- und Oligosacchariden im Darm verhindern und somit die Glukoseaufnahme ins Blut reduzieren (Matthaei et al., 2009). Durch mehrere

---

*Metforminhydrochlorid+Saxagliptin*

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

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

Untersuchungen wurde gezeigt, dass Acarbose neben der postprandialen Hyperglykämie auch die Nüchtern-Blutzuckerwerte und den HbA1c-Wert reduziert. Diese antihyperglykämische Wirkung ist allerdings geringer als die der Sulfonylharnstoffe (Van de Laar FA, 2005). Ernsthafte Nebenwirkungen bei der Therapie mit Alpha-Glukosidasehemmern werden selten beobachtet, jedoch treten gerade bei Therapiebeginn gastrointestinale Beschwerden in Form von Flatulenz und Bauchkrämpfen auf. Dies kann zum Absetzen der Medikation durch den Patienten führen (AkdÄ, 2009). Allerdings hat in Deutschland die Verordnung von Alpha-Glukosidasehemmern seit 1996 kontinuierlich abgenommen. Sie spielen hinsichtlich der verordneten Tagesdosen heute nur noch eine untergeordnete Rolle (Freichel und Mengel, 2016).

Glitazone (Pioglitazon) sind selektive Agonisten des Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-gamma (PPAR-gamma) und aktivieren die Transkription von Genen, die am Glukose- und Lipidmetabolismus beteiligt sind. Sie erhöhen die Insulinempfindlichkeit in Muskel, Fettgewebe und Leber, reduzieren das intraabdominelle Fett, steigern die Glukoseaufnahme und Glykogensynthese bei gleichzeitiger Senkung des Insulinspiegels und der hepatischen Glukoseproduktion (AkdÄ, 2009). Aufgrund möglicher Risiken in Form von Myokardinfarkten sowie Frakturen bei der Therapie mit dieser Wirkstoffklasse, ist Pioglitazon in Deutschland seit 2011 nur noch in medizinisch begründeten Einzelfällen zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig (G-BA, 2010).

Die antihyperglykämische, insulinunabhängige Wirksamkeit der SGLT-2-Inhibitoren (Dapagliflozin als erster Vertreter dieser Klasse) beruht auf der selektiven und reversiblen Inhibition des SGLT-2-Proteins, welches an der Rückresorption von Glukose aus dem Primärharn beteiligt ist. Trotz vorhandener Hyperglykämie bei Typ-2-Diabetes wird die im Glomerulum filtrierte Glukose weiterhin resorbiert. Durch die Senkung der renalen Glukose-Rückresorption führt die Einnahme von SGLT-2-Inhibitoren zur Glukose-Ausscheidung über den Harn und dadurch zu einer Senkung des Nüchtern-Blutzuckers und des HbA1c-Wertes bei Typ-2-Diabetes Patienten (Lee und Han, 2007; Han et al., 2008; Nauck et al., 2011).

Beta-zytotrop wirkende OAD (Sulfonylharnstoffe und Sulfonylharnstoff-Analoga) stimulieren die Sekretion von Insulin durch Hemmung der Adenosintriphosphat (ATP)-regulierten Kaliumkanäle in der Plasmamembran der Beta-Zellen des Pankreas (Zimmerman, 1997; Matthaai et al., 2009). Eine noch vorhandene Funktionsfähigkeit des Inselorgans ist daher Voraussetzung für die Anwendung dieser Medikamente. Der HbA1c-Wert wird durch die Einnahme gesenkt. Es besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien und Gewichtszunahme im Vergleich zu anderen OAD (AkdÄ, 2009; Gallwitz und Häring, 2010). Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sowie ein erhöhtes Krebsrisiko besteht (AMS GmbH, 2014; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen kommt es, nach anfänglich meist gutem Ansprechen, im Lauf der Behandlung meist zu einem Wirkverlust und Wiederanstieg des HbA1c, dem sogenannten „Sekundärversagen“. Ursächlich für ein Sekundärversagen ist die Reduktion der insulinproduzierenden Betazellmasse und der damit einhergehende Verlust der Funktionsfähigkeit (Gallwitz et al., 2011). Wenn die

Eigenproduktion von Insulin nicht weiter angeregt werden kann, wird eine Insulintherapie notwendig.

Neben den OAD gibt es die Inkretinmimetika als injizierbare Therapieformen, die eingesetzt werden, ehe Insulin benötigt wird. Dabei handelt es sich um die GLP-1-Analoga Exenatide, Liraglutid, Lixisenatid, Albiglutid und Dulaglutid. Inkretinmimetika wirken aufgrund ihrer zum humanen GLP-1 analogen Struktur blutzuckersenkend. Sie stimulieren glukoseabhängig die Abgabe von Insulin und hemmen die Ausschüttung von Glukagon. Es konnte gezeigt werden, dass GLP-1-Analoga den HbA1c-Wert senken und das Körpergewicht reduzieren. Allerdings treten bei 50% der Patienten gastrointestinale Nebenwirkungen wie Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen und Diarrhö auf (AkdÄ, 2009; Matthaai et al., 2009).

Wenn die genannten Therapieoptionen nicht mehr ausreichen, wird eine Behandlung mit Insulin notwendig. Hierdurch kann eine Insulinresistenz überwunden werden. Weiterhin wird die Glukoseaufnahme nach der Mahlzeit gefördert und die Glukosetoxizität vermindert. Insulin korrigiert auch andere Stoffwechselstörungen, wie z. B. die erhöhte Lipolyse, und hat einen günstigen Effekt auf die Blutfette und das Gerinnungssystem. Allerdings birgt Insulin das Risiko von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme der Patientin oder des Patienten (AkdÄ, 2009; Matthaai et al., 2009).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
<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>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>	nein	26.06.2017	C
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die Indikationserweiterung betrifft nur die Add-on Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin). Die Zulassung für die Kombinationstherapie mit Insulin wurde am 24.10.2012 durch die Europäische Kommission erteilt (European Commission, 2012) und bereits vom G-BA bewertet (G-BA, 2016a). Im vorliegenden Dossier wird demnach nur das Anwendungsgebiet Kombinationsbehandlung mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) betrachtet (siehe ausführliche Erläuterung in untenstehendem Absatz).</p>			

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.*

Dieser Dossier-Einreichung liegt eine Typ-II Variation zur Indikationserweiterung für die Fixkombination aus Saxagliptin und Metformin (Komboglyze®) zugrunde (EMA, 2017a; European Commission, 2017). Die Add-on Kombinationstherapie wurde von einer Add-on Behandlung zu Metformin+Insulin bzw. Metformin+Sulfonylharnstoff auf eine Add-on Behandlung zu Metformin und weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln (einschließlich Insulin) ausgeweitet. Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) sprach sich am 18.05.2017 für eine Zulassungserweiterung von Komboglyze für die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln einschließlich Insulin aus (EMA, 2017a). Die Zulassung für die Indikationserweiterung wurde am 26.06.2017 erteilt (European Commission, 2017).

Die Fachinformation von Komboglyze® (AstraZeneca GmbH, 2017) legt fest:

„Komboglyze® ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern:

- Bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind.
- In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 bezüglich vorhandener Daten für verschiedene Kombinationen).
- Bei Patienten, die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.“

Aufgrund der in Deutschland und international angewandten medizinischen Therapiekaskade (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.1) sowie der Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) in den Beratungsgesprächen (G-BA (Brunschiefer), 2011; G-BA (Klipper), 2012; G-BA (Löbker), 2014) und bisherigen Beschlüssen (G-BA, 2013; G-BA, 2016b; G-BA, 2016a) wird das Anwendungsgebiet (AWG) zur Nutzenbewertung der Evidenz zu Komboglyze® wie folgt unterteilt:

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungs- gebiet	Bezeichnung	Zulassung	zugehörige Nutzenbewertungs- verfahren
AWG-A	<b><u>Zweifachtherapie:</u></b> Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin (Komboglyze®)</b>	24.11.2011	Verfahren vom 15.11.2012 (Beschluss befristet) Verfahren vom 01.07.2016 (Neubewertung nach Fristablauf)
AWG-B	<b><u>Dreifachtherapie mit Insulin:</u></b> Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus– <b>Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin (Komboglyze®) mit Insulin</b>	24.10.2012	Verfahren vom 15.11.2012 (Beschluss befristet) Verfahren vom 01.07.2016 (Neubewertung nach Fristablauf)
AWG-C	<b><u>Dreifachtherapie ohne Insulin:</u></b> Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin (Komboglyze®) mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)</b>	Metformin +Saxagliptin +Sulfonylharnstoff: 18.02.2013  Metformin +Saxagliptin +weitere Antidiabetika: 26.06.2017	Teilanwendungsgebiet Metformin +Saxagliptin +Sulfonylharnstoff: berücksichtigt im Verfahren vom 01.04.2013 (Beschluss unbefristet)  Gesamtes AWG: aktuelles Verfahren

Zu den bereits zugelassenen Kombinationstherapien mit Metformin (Zweifachtherapie, AWG-A) und mit Insulin (mit oder ohne Metformin, AWG-B) wurde für Komboglyze® bereits ein Dossier eingereicht und bewertet (G-BA, 2016a). Die Zulassung für die Zweifachtherapie wurde bereits am 24.11.2011 durch die Europäische Kommission erteilt (European Commission, 2011). Die Zulassung für die Kombinationsbehandlung mit Insulin wurde am 24.10.2012 durch die Europäische Kommission erteilt (European Commission, 2012). Demnach ist nur die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, AWG-C) von der Indikationserweiterung betroffen. Ein Teilbereich dieses AWG, die Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, war bereits Gegenstand eines vorangegangenen Verfahrens (G-BA, 2013) und wird nun in das neue AWG integriert. Dieses berücksichtigt die Kombination von Metformin+Saxagliptin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin).

Detaillierte Angaben zur Zulassung von Komboglyze® in Europa sind im „CHMP Extension of Indication Variation Assessment Report“ enthalten (EMA, 2017b). Weitere zulassungsrelevante Informationen und Dokumente sind online auf der Internetseite der European Medicines Agency (EMA) veröffentlicht.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete**

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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>	<p>18.02.2013 (Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff<sup>c</sup>)</p> <p>24.10.2012 (Kombinationstherapie mit Insulin)</p>
<p>a: Die Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin (Zweifachtherapie) betrifft das durch den G-BA bereits bewertete AWG-A (G-BA, 2016a). Die Zulassung für die Zweifachtherapie wurde bereits am 24.11.2011 durch die Europäische Kommission erteilt (European Commission, 2011).</p> <p>b: Die Kombinationstherapie mit Insulin betrifft das bereits durch den G-BA bereits bewertete AWG-B (G-BA, 2016a). Die Zulassung für die Kombinationsbehandlung mit Insulin wurde bereits am 24.10.2012 durch die Europäische Kommission erteilt (European Commission, 2012).</p> <p>c: Die Zulassung für die Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff wurde am 18.02.2013 durch die Europäische Kommission erteilt (European Commission, 2013). Dieser Teilbereich (Dreifachkombination mit Sulfonylharnstoff) des neu zugelassenen AWG-C war ebenfalls bereits Gegenstand eines vorangegangenen Verfahrens (G-BA, 2013) und wird nun in das neue AWG-C integriert. Dieses berücksichtigt die Kombination von Metformin+Saxagliptin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin).</p> <p>AWG: Anwendungsgebiet; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

---

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

(Komboglyze<sup>®</sup> 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Komboglyze<sup>®</sup> 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Im Rahmen eines zentralen Zulassungsverfahrens sprach sich das CHMP am 22. September 2011 für die Erteilung einer Zulassung für Komboglyze® aus (EMA, 2011b). Am 24.11.2011 erteilte die Europäische Kommission dem Antragsteller Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca EEIG die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Komboglyze® in der Europäischen Union (EMA, 2011a; European Commission, 2011).

Am 24.10.2012 erteilte die Europäische Kommission die Zulassung für die Indikationserweiterung „Kombinationsbehandlung mit Insulin“ (EMA, 2012; European Commission, 2012).

Das CHMP sprach sich am 17.01.2013 auch für eine Zulassungserweiterung von Komboglyze® in der Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff aus (EMA, 2013). Am 18.02.2013 erteilte die Europäische Kommission dem Antragsteller Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca EEIG die Zulassung für Komboglyze® in der Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff in der Europäischen Union (European Commission, 2013).

Zu den bereits zugelassenen Kombinationstherapien mit Metformin (Zweifachtherapie, AWG-A) und mit Insulin (mit oder ohne Metformin, AWG-B) wurde für Komboglyze® bereits ein Dossier eingereicht und bewertet (G-BA, 2016a). Demnach ist nur die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, AWG-C) von der Indikationserweiterung betroffen. Ein Teilbereich dieses AWG, die Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoff, war bereits Gegenstand eines vorangegangenen Verfahrens (G-BA, 2013) und wird nun in das neue AWG integriert. Dieses berücksichtigt die Kombination von Metformin+Saxagliptin mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin).

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus können der EMA-Homepage entnommen werden ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002059/human\\_med\\_001516.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002059/human_med_001516.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)).

Informationen zum Wirkmechanismus wurden hauptsächlich dem öffentlich einsehbaren EPAR und der CHMP Summary of positive opinion für Komboglyze® entnommen.

Zur Beschreibung des Wirkmechanismus anderer Arzneimittel wurde auf Reviews und Übersichtsarbeiten zu den Wirkstoffen sowie auf die deutschen Therapieleitlinien für Typ-2-Diabetes mellitus zurückgegriffen. Das Vorgehen zur Identifikation dieser Quellen wird in Modul 3 (Abschnitt 3.2.5) beschrieben.

G-BA-Beschlüsse zu bereits erfolgten Nutzenbewertungen von Komboglyze® wurde den Webseiten des G-BA entnommen.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*, 2. Auflage
- [2] AMS GmbH. 2014. Literatur-Recherche zur Untersuchung des Sicherheitsprofils (Hypoglykämien, Gewicht, kardiovaskuläre Erkrankungen, Malignitäten) von Sulfonylharnstoffen.
- [3] AstraZeneca GmbH 2017. Fachinformation Komboglyze® (Metformin+Saxagliptin), Stand 06/2017.
- [4] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2014. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. Langfassung. 1. Auflage. Version 4. August 2013. Zuletzt geändert: November 2014.
- [5] 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.
- [6] EMA. 2011a. EPAR Assessment report for Komboglyze®. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-)

- [Public assessment report/human/002059/WC500119390.pdf](#) [Aufgerufen am 07.07.2017].
- [7] EMA. 2011b. CHMP summary of positive opinion for Komboglyze®. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002059/WC500112846.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002059/WC500112846.pdf) [Aufgerufen am 07.07.2017].
- [8] EMA. 2012. CHMP Type II variation assessment report Komboglyze®. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002059/WC500138622.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002059/WC500138622.pdf) [Aufgerufen am 07.07.2017].
- [9] EMA. 2013. CHMP Assessment Report - Type II Variation - Triple (Metformin+Saxagliptin+Sulfonylurea) - 17 January 2013. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002059/WC500144470.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002059/WC500144470.pdf) [Aufgerufen am 22.06.2017].
- [10] EMA. 2017a. CHMP: Summary of opinion (post authorisation) - Komboglyze. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion/human/002059/WC500228076.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002059/WC500228076.pdf) [Aufgerufen am 14.06.2017].
- [11] EMA. 2017b. CHMP extension of indication variation assessment report - Combination with other diabetes medicines - 18 May 2017
- [12] European Commission 2011. Commission implementing decision of of 24.11.2011 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Komboglyze - saxagliptin / metformin", a medicinal product for human use.
- [13] European Commission 2012. Commission implementing decision of 24.10.2012 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2011)8840(final) for "Komboglyze - saxagliptin / metformin", a medicinal product for human use.
- [14] European Commission 2013. Commission implementing decision of 18.2.2013 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2011)8840(final) for "Komboglyze - saxagliptin / metformin", a medicinal product for human use
- [15] European Commission 2017. Commission implementing decision (26.06.2017) amending the marketing authorisation granted by Decision C(2011)8840(final) for "Komboglyze - saxagliptin / metformin", a medicinal product for human use.
- [16] Freichel, M. & Mengel, K. 2016. Antidiabetika. In: SCHWABE U., P. D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer.
- [17] G-BA. 2010. Zusammenfassende Dokumentation über die Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Verfügbar: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17\\_AM-RL3\\_Glitazone\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1430/2010-06-17_AM-RL3_Glitazone_ZD.pdf) [Aufgerufen am 07.07.2017].
- [18] G-BA. 2013. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet). 1. Oktober 2013. Verfügbar: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2522/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin-Metformin\\_nAWG\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2522/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_nAWG_TrG.pdf) [Aufgerufen am 08.06.2017].
- [19] G-BA. 2016a. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage

- XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin/Metformin. 15. Dezember 2016. Verfügbar: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4134/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin-Metformin\\_D-244\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4134/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_D-244_TrG.pdf) [Aufgerufen am 08.06.2017].
- [20] G-BA. 2016b. Tragende Gründe zum Beschlusentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Saxagliptin. 15. Dezember 2016. Verfügbar: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4133/2016-12-15\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin\\_D-243\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4133/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_TrG.pdf) [Aufgerufen am 13.06.2017].
- [21] G-BA (Brunscher) 2011. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-020, Saxagliptin/Metformin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus.
- [22] G-BA (Löbker) 2014. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-081, Saxagliptin+Metformin.
- [23] G-BA (Klipper) 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-027, Saxagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.
- [24] Gallwitz, B. & Häring, H. U. 2010. Future perspectives for insulinotropic agents in the treatment of type 2 diabetes-DPP-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes, obesity & metabolism*, 12, 1-11.
- [25] Gallwitz, B., Joost, H. G., Klein, H., et al. 2011. Kapitel 9 - Insulinotrope orale Antidiabetika und inkretinbasierte Therapieformen. In: *Diabetologie in Klinik und Praxis*. Thieme (Verlag).
- [26] Han, S., Hagan, D. L., Taylor, J. R., et al. 2008. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. *Diabetes*, 57, 1723-9.
- [27] Lee, Y. J. & Han, H. J. 2007. Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney Int Suppl*, S27-35.
- [28] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie 2009*, 4, 32-64.
- [29] Nauck, M. A., Del Prato, S., Meier, J. J., et al. 2011. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial. *Diabetes Care*, 34, 2015-22.
- [30] Van de Laar FA, L. P., Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GEHM, Van Weel C. CD003639.pub2. 2005. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- [31] Zimmerman, B. R. 1997. Sulfonylureas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 26, 511-22.