

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

AstraZeneca GmbH

Modul 3 C

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei
erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus als
Ergänzung zu Diät und Bewegung in Kombination mit
anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer
Insulin)*

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	35
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	48
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	70
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	70
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	72
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	80
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	80
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	86
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	94
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	99
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	102
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	106
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	107
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	110
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	110
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	127
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	127
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	128
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	130
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	130
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	130

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	49
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	70
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	81
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	85
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	87
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	91
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	94
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	96
Tabelle 3-9: 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).....	97
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	99

Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen

	Seite
Tabelle 3-A: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus	36
Tabelle 3-B: Lebenszeitprävalenz (Prozent, 95%-Konfidenzintervall) des bekannten Diabetes nach Altersgruppen und Geschlecht ^a	45
Tabelle 3-C: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 2011 bis 2022	48
Tabelle 3-D: Prävalenz Typ-2-Diabetes.....	51
Tabelle 3-E: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten nach Therapie (Jahr 2014)	53
Tabelle 3-F: Anzahl der Typ-2-Diabetes-Patienten in Dreifach-Kombinationstherapie mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Metformin+ zwei weitere Antidiabetika [außer Insulin]) (Jahr 2014) – Obergrenze (maximale Population)	54
Tabelle 3-G: Anzahl der Typ-2-Diabetes-Patienten in Dreifach-Kombinationstherapie mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Metformin+ zwei weitere Antidiabetika [außer Insulin]) (Jahr 2014) – Untergrenze (maximale Population)	56
Tabelle 3-H: Zielpopulation der Typ-2-Diabetes-Patienten in der GKV mit Dreifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin+Sulfonylharnstoff (Jahr 2014) – Obergrenze (V1a).....	61
Tabelle 3-I: Zielpopulation der Typ-2-Diabetes-Patienten in der GKV mit Dreifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin+Sulfonylharnstoff (Jahr 2014) – Untergrenze (V1b).....	62
Tabelle 3-J: Zielpopulation der Typ-2-Diabetes-Patienten in der GKV mit Dreifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin+SGLT-2-Inhibitoren (Jahr 2014) – Obergrenze (V2a).....	63
Tabelle 3-K: Zielpopulation der Typ-2-Diabetes-Patienten in der GKV mit Dreifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin+SGLT-2-Inhibitoren (Jahr 2014) – Untergrenze (V2b)	64
Tabelle 3-L: Zielpopulation der Typ-2-Diabetes-Patienten in der GKV mit Dreifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin+GLP-1-Analoga (Jahr 2014) – Obergrenze (V3a).....	65
Tabelle 3-M: Zielpopulation der Typ-2-Diabetes-Patienten in der GKV mit Dreifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin+GLP-1-Analoga (Jahr 2014) – Untergrenze (V3b).....	66
Tabelle 3-N: Übersicht der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und den jeweiligen Kombinationsvarianten.....	68

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes	23
Abbildung 2: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2012 am DMP Diabetes in einer Region	30
Abbildung 3: Effekte von GLP-1, dessen Abbau durch DPP-4-Inhibitoren gehemmt wird....	33
Abbildung 4: Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus nach Altersgruppen und Geschlecht ...	46
Abbildung 5: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes	59
Abbildung 6: Einfluss verschiedener Steuerungsmaßnahmen auf die Versorgungspraxis....	103

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACCORD	Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation
AHP	Analytic Hierarchy Process
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AMS	Advanced Medical Services GmbH
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse(n)
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
AUC	Area under the curve
BÄK	Bundesärztekammer
BGS	Bundes- und Gesundheitssurvey
BMI	Body-Mass-Index
BWS	Best-Worst Scaling
C _{max}	Maximalkonzentration
CYP3A4/5	Cytochrom P450 3A4/5
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CT	Konventionelle Insulintherapie
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMP	Disease-Management-Programm
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase-4
EASD	European Association for the Study of Diabetes

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FB	Festbetrag
FDA	Food and Drug Administration (US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IMS	Intercontinental Marketing Services
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IE	Internationale Einheit
k.A.	Keine Angabe
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LDL	Low Density Lipoprotein
Mio	Million
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
OAD	Orales Antidiabetikum
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
RKI	Robert Koch Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RSA	Risikostrukturausgleich
SAVOR	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patienten with Diabetes Mellitus
SGB	Sozialgesetzbuch
SGLT-2	Sodium-Glucose Cotransporter 2 (Natrium-Glukose-Kotransporter 2)
SU	Sulfonylharnstoff

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

Abkürzung	Bedeutung
TK	Techniker Krankenkasse
UE	Unerwünschtes Ereignis
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. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

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.

Dieser Dossier-Einreichung liegt eine Typ-II-Variation zur Indikationserweiterung für die Fixkombination aus Saxagliptin und Metformin (Komboglyze®) zugrunde (EMA, 2017; 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, 2017). Die Zulassung für die Indikationserweiterung wurde am 26.06.2017 erteilt (European Commission, 2017).

Bei Komboglyze® handelt es sich um eine Fixkombination aus den Wirkstoffen Saxagliptin (Dipeptidyl-Peptidase-4 [DPP-4]-Inhibitor, Handelsname des Monopräparats: Onglyza®) und Metformin (Biguanid). 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 Abschnitt 3.2.1) sowie der Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in den Beratungsgesprächen (G-BA (Brunschier), 2011; G-BA (Klipper), 2012; G-BA (Löbker), 2014) und bisherigen Beschlüssen (G-BA, 2013a; G-BA, 2016a; G-BA, 2016b) wird das Anwendungsgebiet (AWG) zur Nutzenbewertung der Evidenz zu Komboglyze® wie folgt unterteilt:

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

Im AWG-A (Zweifachtherapie) und AWG-B (Dreifachtherapie mit Insulin) wurde Komboglyze® bereits durch den G-BA bewertet (G-BA, 2016b). Demnach ist nur die Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin, AWG-C) von der Indikationserweiterung betroffen. Ein Teilbereich dieses AWG, die Add-on Kombination zu Metformin+Sulfonylharnstoff, war bereits Gegenstand eines vorangegangenen Verfahrens (G-BA, 2013a) und wird nun in das neue AWG integriert. Dieses berücksichtigt die Kombinationstherapie von Metformin+Saxagliptin (Komboglyze®) mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin).

In AWG-C (Kombinationstherapie von Metformin+Saxagliptin [Komboglyze®] mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln [außer Insulin]) ist die zweckmäßige Vergleichstherapie:

**Metformin+Humaninsulin
ODER**

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

Empagliflozin+Humaninsulin (bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung¹).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird im vorliegenden Dossier für den Nachweis des Zusatznutzens Metformin+Insulin herangezogen (siehe Abschnitt 3.1.2).

Hinweis: Die bei freien Kombinationen bestehende Möglichkeit für die zweckmäßige Vergleichstherapie „ggf. Therapie nur mit Humaninsulin wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist“ (G-BA, 2013b; G-BA (Löbker), 2014) ist für Komboglyze[®] nicht zutreffend. Komboglyze[®] als Fixdosiskombination von Metformin und Saxagliptin enthält in der Regel selbst mindestens 1.700 mg Tagesdosierung Metformin (AstraZeneca GmbH, 2017). Wenn aufgrund einer Nierenfunktionsstörung die Metformin-Dosierung bzw. die Saxagliptin-Dosierung reduziert werden muss, beträgt die minimale Metformin-Dosierung mit Komboglyze[®] 850 mg. Im Falle einer Unverträglichkeit von Metformin ist entsprechend Komboglyze[®] nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation (AstraZeneca GmbH, 2017)). Auch für den Fall, dass Metformin in Kombination mit Insulin nicht ausreichend wirksam ist und deswegen nur Insulin gegeben werden soll, ist Komboglyze[®] nicht indiziert.

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).

Für Komboglyze[®] in der Kombination mit weiteren blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) hat kein Beratungsgespräch zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden.

Analog zur Einstufung des G-BA aus dem Beratungsgespräch zum Wirkstoff Saxagliptin am 11.10.2012 (G-BA (Klipper), 2012) und dem Beschluss des G-BA vom Dezember 2016 (G-BA, 2016a) in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet, wird **für die Dreifach-Kombinationstherapie Metformin+Humaninsulin** als die zweckmäßige Vergleichstherapie gesehen. Auch im Beschluss zu Komboglyze[®] in der Dreifachkombination mit Sulfonylharnstoff wurde Metformin+Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie bestätigt (G-BA, 2013a).

¹ Operationalisierung gemäß Kriterien der EMPA-REG Outcome-Studie (siehe Abschnitt 3.1.2)

In Bezug auf die Art des Insulins vertritt AstraZeneca die Auffassung, dass neben Humaninsulin auch Insulinanaloga einzuschließen sind. Dies wird wie folgt begründet:

Insulinanaloga werden in internationalen Leitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus empfohlen (Inzucchi et al., 2012) und weltweit eingesetzt. Der G-BA stellte bereits 2010 fest, dass lang wirkende Insulinanaloga und Humaninsulin gleichermaßen zweckmäßig sind (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2010). Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sieht die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga als hinreichend gesichert an (IQWiG, 2014). Ebenso befürwortet die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) in ihrer Stellungnahme zur Nutzenbewertung von Insulin degludec ein Insulinanalogon als zweckmäßige Vergleichstherapie (Deutsche Diabetes Gesellschaft, 2014). Darüber hinaus legen mehrere in Deutschland durchgeführte Beobachtungsstudien den Schluss nahe, dass Insulinanaloga bezüglich der kardiovaskulären Langzeitsicherheit gegenüber Humaninsulin möglicherweise eher vorteilhaft sind (Kress et al., 2012; Rathmann und Kostev, 2013; Rathmann et al., 2014). Zuletzt hat der G-BA in den Tragenden Gründen zur Nutzenbewertung von Insulin degludec dann auch selbst die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin für bestimmte Endpunkte anerkannt:

„Für andere Endpunkte einer kurzfristigen Behandlung kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin angenommen werden. Solche Studien wurden daher, soweit übertragbar, bei der Bewertung berücksichtigt.“ (G-BA, 2014)

Damit ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga aufgrund der therapeutischen Vergleichbarkeit mit Humaninsulin gegeben.

In einer aktuellen Beratung hat der G-BA in einem analog lautenden Anwendungsgebiet „Kombinationstherapie mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin) bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert wird“ neben Metformin+Humaninsulin auch **Empagliflozin+Humaninsulin, für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung**, als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert (G-BA (Wink), 2017). Der G-BA führt dazu die Operationalisierung für eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung der EMPA-REG Outcome-Studie an, laut der mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt sein müssen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung.

Demnach wird davon ausgegangen, dass für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung auch für die Bewertung von Metformin+Saxagliptin im vorliegenden Anwendungsgebiet Empagliflozin+Insulin als zweckmäßige Vergleichstherapie als Option neben Metformin+Insulin angesehen werden kann.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wird im vorliegenden Dossier für den Nachweis des Zusatznutzens Metformin+Insulin herangezogen.

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 hat kein Beratungsgespräch stattgefunden. Die Wahl der Vergleichstherapie bezieht sich auf die Beratungen und Beschlüsse zu den Wirkstoffen Saxagliptin, Metformin+Saxagliptin, Dapagliflozin und Metformin+Dapagliflozin (G-BA (Klipper), 2012; G-BA, 2013a; G-BA, 2016a; G-BA (Wink), 2017).

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 die Anträge sowie die Niederschriften zu Beratungsgesprächen mit dem G-BA. Beschlüsse oder Tragende Gründe zu Arzneimitteln wurden von der Homepage des G-BA entnommen. Die Aktualität der Empfehlungen wurde anhand einer Freihandsuche zu neueren Beschlüssen des G-BA im Bereich Diabetes überprüft (www.g-ba.de; Suche durchgeführt am 08. Juni 2017).

Fachinformationen wurden über Fachinformation.de aufgerufen (www.fachinfo.de).

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

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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] AstraZeneca GmbH 2017. Fachinformation Komboglyze® (Metformin+Saxagliptin), Stand 06/2017.
- [2] Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2010. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Lang wirkende Insulinanaloge zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1109/2010-03-18-AMR3_Insulinanaloge_Typ2_BAnz.pdf [Aufgerufen am 13.06.2017].
- [3] Deutsche Diabetes Gesellschaft. 2014. Stellungnahme der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) zum IQWiG-Bericht (Dossierbewertung A14-13) vom 30.07.2014 zur Nutzenbewertung des Wirkstoffs Insulin degludec im Auftrag des G-BA §35a SGB V Verfügbar: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_DDG_Degludec_140820_final.pdf [Aufgerufen am 22.06.2017].
- [4] EMA. 2017. 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 [Aufgerufen am 14.06.2017].
- [5] 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.
- [6] G-BA. 2013a. 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 [Aufgerufen am 08.06.2017].
- [7] G-BA. 2013b. Beschluss 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. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1705/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_BAnz.pdf [Aufgerufen am 13.06.2017].
- [8] G-BA. 2014. Tragende Gründe zum Beschluss 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 – Insulin degludec. 16. Oktober 2014. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-2976/2014-10-16_AM-RL-XII_Insulin%20degludec_2014-05-01-D-109_TrG.pdf [Aufgerufen am 22.06.2017].
- [9] 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. 15. Dezember 2016. Verfügbar: 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].
- [10] G-BA. 2016b. 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 [Aufgerufen am 08.06.2017].
- [11] G-BA (Brunschier) 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.
- [12] G-BA (Löbker) 2014. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-081, Saxagliptin+Metformin.
- [13] G-BA (Wink) 2017. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß, § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2017-B-017, Dapagliflozin zur Behandlung des Typ-2-Diabetes.
- [14] G-BA (Klipper) 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-027, Saxagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.
- [15] 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*, 35, 1364-79.
- [16] IQWiG. 2014. Insulin degludec – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (A14-13). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-505/2014-07-30_A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 13.06.2017].
- [17] Kress, S., Kostev, K., Dippel, F. W., et al. 2012. Micro- and macrovascular outcomes in Type 2 diabetic patients treated with insulin glulisine or human regular insulin: a retrospective database analysis. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 50, 821-9.
- [18] Rathmann, W. & Kostev, K. 2013. Lower incidence of recorded cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes using insulin aspart vs. those on human regular insulin: observational evidence from general practices. *Diabetes, obesity & metabolism*, 15, 358-63.
- [19] Rathmann, W., Schloot, N. C., Kostev, K., et al. 2014. Macro- and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes treated with rapid-acting insulin analogues or human regular insulin: a retrospective database analysis. *Experimental & Clinical Endocrinology & Diabetes*, 122, 92-9.

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 (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. 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). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Definition

Diabetes mellitus vom „Typ 2“ wird als eine chronisch progrediente Stoffwechselerkrankung multipler Ätiologie mit dem Leitbefund Hyperglykämie definiert. Neben dem Glukosestoffwechsel ist der Metabolismus von Lipiden und Proteinen betroffen (World Health Organisation (WHO), 1999; AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die eine wichtige Rolle spielende gestörte Glukosetoleranz mit Insulinresistenz tritt in vielen Fällen mit Hyperinsulinämie, einer zentralen Adipositas, arterieller Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gemeinsam auf, was als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet wird (Kellerer und Häring, 2011 ; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Durch das Zusammenwirken verschiedener Risikofaktoren besteht beim Diabetes ein besonderes Risiko hinsichtlich mikro- und makrovaskulärer Komplikationen (Kellerer und Häring, 2011), die sich auf Mortalität, Morbidität und die direkten Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung auswirken.

Verlauf und Folgeschäden

Der Typ-2-Diabetes mellitus verläuft anfangs oft asymptomatisch bzw. verursacht nur eine unspezifische Symptomatik wie Müdigkeit, Schwäche, Sehstörungen und Infektionsanfälligkeit. Meist bleibt die Erkrankung über viele Jahre unentdeckt und wird per Zufall diagnostiziert (Icks et al., 2005). Zu diesem Zeitpunkt haben sich oft bereits Folgeschäden an verschiedenen Organsystemen, insbesondere an Gefäßen (Mikro- und Makroangiopathien) und peripheren Nerven, manifestiert (Icks et al., 2005; AkdÄ, 2009; Heidemann et al., 2013; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Zu den bedeutsamen Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus zählen makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, 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; Kellerer und Häring, 2011 ; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Trotz verbesserter Diagnostik und erweiterter Behandlungsoptionen erfahren die betroffenen Patienten eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität, die durch körperliche

Beschwerden, die mit der Therapie verbundene Belastung sowie durch das Bewusstsein des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos und soziale Diskriminierung bedingt sein kann (AkdÄ, 2009). Die Folgeerkrankungen führen zu einer gegenüber Nicht-Diabetikern deutlichen Verminderung der Lebenserwartung um durchschnittlich 12,8 bzw. 12,2 Lebensjahre für Männer bzw. Frauen (Manuel und Schultz, 2004).

Ökonomische Bedeutung

Die ökonomische Bedeutung des Typ-2-Diabetes mellitus ergibt sich durch die Kosten der Versorgung sowie aus der verminderten oder frühzeitig beendeten Erwerbsfähigkeit. Dabei ist zu beachten, dass die Kosten für die Behandlung der Begleiterkrankungen und Komplikationen mehr als das Dreifache derjenigen Kosten betragen, die durch die Behandlung der Grunderkrankung entstehen (Häussler et al., 2010). Aufgrund der großen Fallzahl und der hohen Gesamtkosten spielen der Diabetes mellitus und dessen Folgeerkrankungen auch im morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich (RSA), und damit auch für die Einnahmeseite der gesetzlichen Krankenkassen, eine große Rolle (Drösler et al., 2011). Auch durch die Therapie verursachte Nebenwirkungen, insbesondere schwere Hypoglykämien, spielen für die Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) eine nicht unbedeutende Rolle (Holstein et al., 2002).

Prävalenz nach Alter und Geschlecht

Zur Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland werden unterschiedliche Angaben gemacht. Diese wird je nach Publikation zwischen 5,2% und 15,3% angegeben (Thefeld, 1999; Burger und Tiemann, 2005; Ellert et al., 2006; Wittchen et al., 2007; RKI, 2011; International Diabetes Federation, 2015; Heidemann et al., 2016). Aktuelle Daten der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des Robert Koch Instituts (RKI) ergaben, dass bei rund 7,2% der Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren jemals ein Diabetes diagnostiziert wurde (Frauen: 7,4%; Männer: 7,0%) (Kurth, 2012; Heidemann et al., 2013; Heidemann et al., 2016). Dies entspricht rund 4,6 Millionen (Mio) Patienten in Deutschland im Alter von 18- bis 79 Jahren (Heidemann et al., 2013). Etwa 80-95% der Erkrankten sind Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus (Thefeld, 1999; Icks et al., 2005; Häussler et al., 2010; Hauner, 2012; International Diabetes Federation, 2015; Rathmann et al., 2016). Typ-2-Diabetes mellitus 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, 2012; Rathmann et al., 2016). Das Erstmanifestationsalter des Typ-2-Diabetes sinkt infolge des wachsenden Anteils der Bevölkerung mit abdomineller Adipositas in Verbindung mit der weiten Verbreitung von Bewegungsmangel zunehmend (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Therapie

Der Erfolg der Behandlung, dargestellt als Qualität der Blutglukoseeinstellung, lässt sich anhand des HbA1c-Wertes (Glykiertes Hämoglobin) beurteilen. Der HbA1c-Wert gibt den prozentualen Anteil von glykiertem Hämoglobin im Blut (sog. „Langzeit-Blutzuckerwert“) an, der den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten acht bis zwölf Wochen widerspiegelt

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

(Reinauer und Scherbaum, 2009). Gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) für Typ-2-Diabetes mellitus „[...] soll zur Prävention von Folgekomplikationen ein HbA1c-Korridor von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele (siehe Empfehlungen 2-1 und 2-7) angestrebt werden.“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Die Therapieempfehlungen stellen dabei zunehmend eine patientenorientierte Sicht unter Berücksichtigung von individualisierten Therapiezielen und Strategien in den Mittelpunkt und wenden sich von einer apodiktischen Festlegung von HbA1c-Zielwerten ab. Eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf weniger als 6,5% sollte nur erfolgen, wenn sie durch eine alleinige Änderung des Lebensstils oder durch Medikamente erreichbar ist, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (z. B. schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die Behandlung der Hyperglykämie eines Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beruht zunächst auf einer Ernährungsumstellung, Schulungsprogrammen und erhöhter körperlicher Aktivität. Laut der evidenzbasierten NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) soll bei Nichterreichen des HbA1c-Zielkorridors von 6,5% bis 7,5% zeitnah (i. e. nach 3-6 Monaten) eine Pharmakotherapie mit Metformin, soweit verträglich und nicht kontraindiziert, begonnen werden. Metformin wird sowohl aufgrund seiner belegten Wirksamkeit hinsichtlich der Blutzuckerkontrolle (Senkung der Hyperglykämie) als auch der Risikoreduktion für klinisch relevante Endpunkte sowie weiterer günstiger Eigenschaften (Gewichtsneutralität, fehlende Hypoglykämieeigung, Senkung des Low Density Lipoproteins [LDL-Cholesterins]) als orales Antidiabetikum (OAD) der ersten Wahl angesehen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Bei nicht ausreichender Senkung der Plasmaglukose ist jedoch eine Kombinationstherapie mit anderen OAD oder Insulin angezeigt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Für Sulfonylharnstoffe wurden die dosisabhängige Reduktion der Blutglukose und des HbA1c-Wertes sowie die Wirksamkeit hinsichtlich der Senkung mikrovaskulärer Diabetes-Komplikationen gezeigt (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) und auch in der deutschen Versorgungsrealität bestätigt (Tschöpe et al., 2011). Die Wirksamkeit der Sulfonylharnstoffe lässt jedoch in der Regel im Behandlungsverlauf nach (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Des Weiteren werden bei der Anwendung von Sulfonylharnstoffen als häufigste unerwünschte Wirkungen Hypoglykämien und Gewichtszunahme berichtet (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Das im Vergleich zu Placebo bzw. zu anderen Antidiabetika häufige Auftreten von Hypoglykämien und Gewichtszunahme unter einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen bestätigte sich auch anhand einer systematischen Literatursuche (AMS GmbH, 2014).

Mögliche ungünstige Wirkungen der Sulfonylharnstoffe auf die ischämische Präkonditionierung des Herzens durch Bindung an extrapankreatische ATP (Adenosintriphosphat)-regulierte Kaliumkanäle und damit ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Zwischenfälle werden diskutiert (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Dieser Punkt wird auch in einem Konsensus-Statement der American Diabetes Association

(ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) als möglicher Nachteil der Sulfonylharnstoffe genannt (Inzucchi et al., 2012; American Diabetes Association, 2015). Viele retrospektive Analysen zu Sulfonylharnstoffen, mit und ohne Metformin, haben einen Anstieg kardiovaskulärer Komplikationen und der Mortalität gezeigt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014), was auch eine systematische Literatursuche bestätigte (AMS GmbH, 2014). Sulfonylharnstoffe sind für die Langzeitmonotherapie nur bedingt geeignet und werden als Monotherapie nur bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Metformin empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). In der Kombinationstherapie fassen Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) zusammen: „Zusätzlich weisen Sulfonylharnstoffe ein Nebenwirkungsprofil auf, das häufig den individuellen Therapiezielen widerspricht“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Blutzuckersenkung: Zielkorridor und Normnähe

Die aktuelle NVL zur Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes mellitus gibt einen Zielkorridor an, der „im Regelfall angestrebt werden sollte“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Dieser HbA1c-Zielkorridor zur Prävention von diabetischen Folgekomplikationen liegt zwischen 6,5% und 7,5%. Dabei wird, u. a. basierend auf den Möglichkeiten und Nebenwirkungsprofilen der jeweiligen blutzuckersenkenden Substanzen, für Metformin ein HbA1c-Wert um 7,0%, bei guter Verträglichkeit auch darunter, empfohlen. Hingegen wird für Glibenclamid und Insulin eine maximale Senkung auf 7% empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Damit berücksichtigt die aktuelle S3-Leitlinie die Problematik einer normnahen Therapiestrategie, wie sie auch vom IQWiG auf der Basis der aktuellen Studienlage herausgearbeitet wurde (IQWiG, 2011a). Auch in der Leitlinie wird die Evidenz zu den Sulfonylharnstoffen kritisch bewertet und auf das Nebenwirkungsprofil hingewiesen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die Leitlinie stellt weiterhin fest, dass die Reduktion mikrovaskulärer Komplikationen durch eine normnahe Glukosestoffwechseleinstellung gut belegt ist, wohingegen der Effekt auf makrovaskuläre Komplikationen vor dem Hintergrund der aktuellen Studienlage weniger fundiert ist. Besonders wird hervorgehoben, dass die Art und Weise der Therapieintensivierung wie auch das Nebenwirkungsprofil der verwendeten Wirkstoffe eine besondere Rolle spielen. Als relevante Nebenwirkungen werden insbesondere Hypoglykämien und Gewichtszunahme angeführt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Auf der Basis der bestehenden Evidenz findet sich in der aktuellen S3-Leitlinie der deutschen Adipositas-Gesellschaft die Empfehlung, bei Patienten mit Diabetes mellitus und einem Body Mass Index (BMI) ≥ 30 kg/m² bevorzugt andere Substanzklassen als Sulfonylharnstoffe in Kombination mit Metformin einzusetzen (Deutsche Adipositas-Gesellschaft, 2014).

Therapiealgorithmus

In Abbildung 1 ist ein Flussdiagramm zu den im Folgenden beschriebenen Therapiealgorithmen dargestellt.

Die aktuelle NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) empfiehlt zunächst eine Basistherapie u. a. beinhaltend Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

Aktivität, Raucher-Entwöhnung. Gelingt es durch diese Maßnahmen nach drei bis sechs Monaten nicht, den Blutzucker ausreichend zu kontrollieren ($\text{HbA1c} \geq 6,5\%$ und $< 7,5\%$, bzw. individuelles HbA1c -Ziel), wird eine Pharmako-Monotherapie, vorzugsweise mit Metformin, empfohlen. Im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Metformin empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)/ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) eine Monotherapie mit Humaninsulin oder Glibenclamid (Sulfonylharnstoff) als Therapien mit in Endpunktstudien nachgewiesenem Nutzen sowie andere Sulfonylharnstoffe, DPP-4-Inhibitoren oder Glukosidasehemmer als Alternativen ohne entsprechend nachgewiesenen Nutzen. DDG und DGIM befürworten für diese Therapiestufe bei Metformin-Unverträglichkeit/-Kontraindikationen DPP-4-Inhibitoren, Insulin, Natrium-Glukose-Kotransporter 2 (SGLT-2)-Inhibitoren, Sulfonylharnstoffe/Glinide, Glukosidasehemmer sowie Pioglitazon.

Falls das individuelle Therapieziel nach den ersten drei bis sechs Behandlungsmonaten nicht erreicht wird, sollte laut Leitlinie entweder Insulin oder eine Zweifach-Kombinationstherapie eingesetzt werden. Die DEGAM/AkdÄ gibt auf dieser Stufe keine klare Therapieempfehlung, sondern stellt drei Optionen dar: Metformin plus Insulin, Metformin plus Glibenclamid oder Metformin plus DPP-4-Inhibitor. Die Empfehlung von DDG/DGIM ist eine Zweifachkombination aus Metformin (soweit verträglich) und einem der folgenden, alphabetisch gelisteten Wirkstoffe: DPP-4-Inhibitor, Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonist, Glukosidasehemmer, Insulin, SGLT-2-Inhibitor, Sulfonylharnstoff/Glinid sowie Pioglitazon.

Falls dadurch nach weiteren drei bis sechs Monaten der HbA1c -Wert nicht auf das patienten-individuelle HbA1c -Ziel gesenkt werden kann, wird gemäß DEGAM/AkdÄ eine intensivierete Insulintherapie mit oder ohne Metformin empfohlen, während die DDG/DGIM zusätzlich zu OAD (insbesondere Metformin, eventuell DPP-4-Inhibitor, SGLT-2-Inhibitor) Verzögerungsinsulin oder Verzögerungsinsulin und GLP-1-Rezeptoragonisten oder verschiedene Insulinschemata empfiehlt.

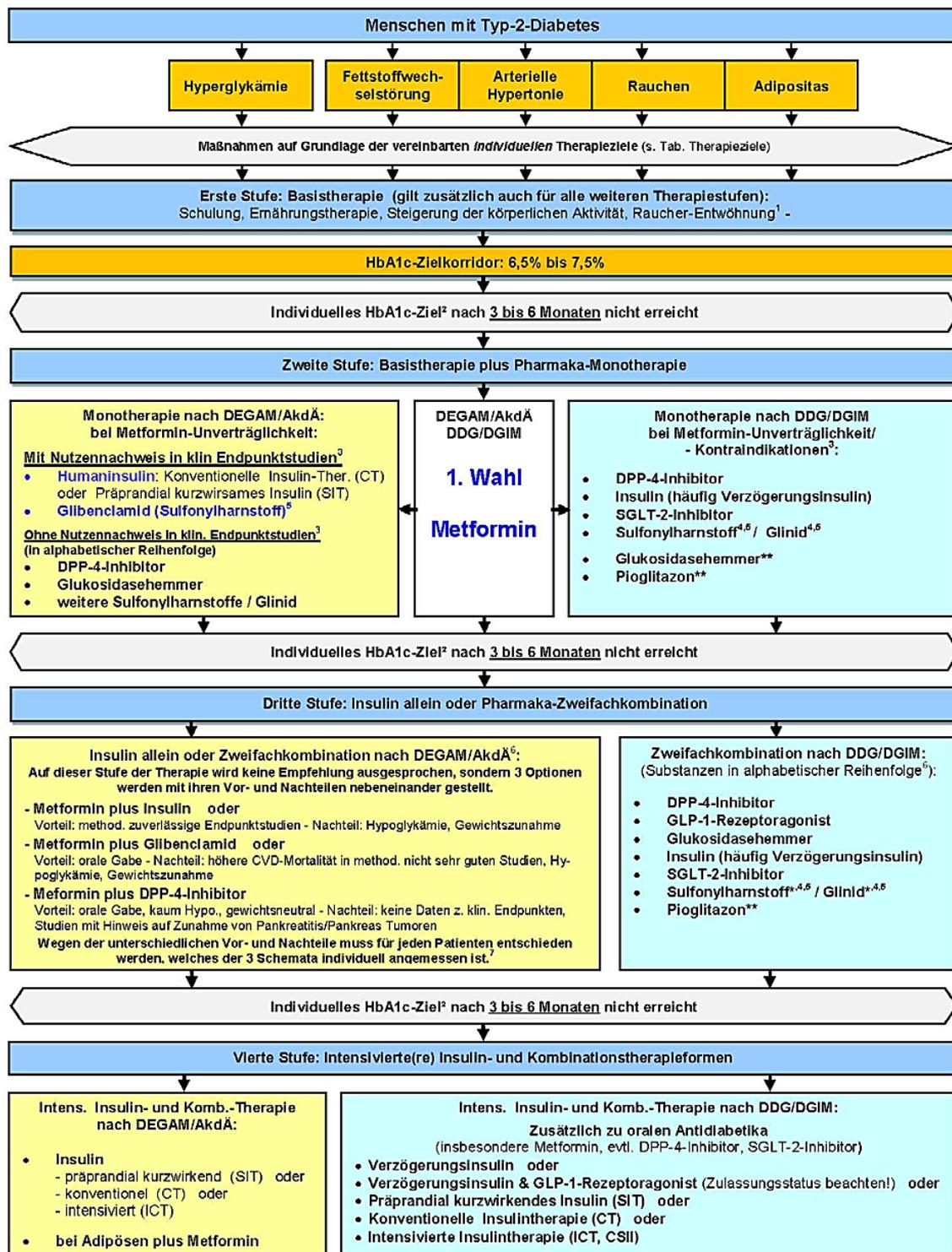


Abbildung 1: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes

Quelle: (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014)

AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; CSII: Kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion; CT: Konventionelle Insulintherapie; CVD: Kardiovaskuläre Erkrankung; DDG: Deutsche Diabetes Gesellschaft; DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin; DGIM: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin A; ICT: Intensivierte Insulintherapie; SGLT-2: Natrium-Glucose Cotransporter 2; SIT: Präprandial kurzwirkendes Insulin

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

In der NVL besteht Konsens darüber, dass Metformin als Therapeutikum der ersten Wahl zur Erstlinientherapie eingesetzt werden sollte. Eine Therapieinitiation mit Metformin stellt auch bezogen auf die entstehenden Arzneimittel-Jahrestherapiekosten eine wirtschaftliche Option zur Erstlinientherapie dar. Zudem handelt es sich dabei um eine Pharmakotherapie, für deren Wirkstoff ein Festbetrag gilt (GKV-Spitzenverband, 2017).

Bei der Therapie mit Kombinationen oraler Antidiabetika muss die Auswahl der Kombinationspartner an der aktuellen Stoffwechselsituation des jeweiligen Patienten und an den Vor- und Nachteilen sowie Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen der Substanzen individuell orientiert werden (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Der G-BA empfiehlt (im Therapiehinweis zu den Gliptinen) Metformin und Sulfonylharnstoffe bzw. deren Kombination als zu bevorzugende OAD. Begründet wird die Empfehlung mit einem belegten Langzeitnutzen und niedrigen Kosten (G-BA, 2010a). Die aktuelle NVL folgt dieser Empfehlung nur eingeschränkt und bewertet das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Kombination insbesondere bezüglich kardiovaskulärer Endpunkte als unklar (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014).

Die Bedeutung des Nebenwirkungsprofils für die Wahl des zweiten OAD nach Metformin wird auch im Positionspapier 2012 von ADA und EASD betont (Inzucchi et al., 2012), eine Position, die auch im 2015 publizierten Update zu diesem Paper beibehalten wurde (Inzucchi et al., 2015). Auch dort wird vor allem auf die mögliche Gewichtszunahme und das erhöhte Hypoglykämierisiko hingewiesen.

Einheitlich empfiehlt die Leitlinie ab der dritten Stufe – neben anderen Optionen – Humaninsulin in Kombination mit Metformin als Therapiealternative zu Metformin plus Sulfonylharnstoff. Entsprechend ist die Insulintherapie als Insulin (ab der zweiten Stufe) bzw. Insulin plus Metformin (ab der dritten Stufe) als Option zu berücksichtigen.

Insulin

Insulin kommt zum Einsatz, wenn das HbA1c-Therapieziel trotz nicht-pharmakologischer Therapie und der Gabe oraler Antidiabetika nicht erreicht wird (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Dabei ist eine Kombination mit oralen Antidiabetika möglich und sinnvoll (insbesondere Metformin, bei Fehlen von Kontraindikationen/Unverträglichkeiten).

Prinzipiell kommen als Schemata infrage (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014; American Diabetes Association, 2015):

- Neutral Protamin Hagedorn (NPH)-Insulin oder langwirksame Insulinanaloga (Insulin glargin/Insulin detemir) vor dem Schlafengehen. Häufig in Kombination mit Metformin oder anderen OAD
- Schnellwirksames Insulin zu den Hauptmahlzeiten (evtl. in Kombination mit Basalinsulin zur Nacht)
- 2× täglich Mischinsulin (NPH-Insulin+schnellwirksames Insulin)

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

- Gegebenenfalls ist das Insulinregime auch weiter zu intensivieren

Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Komboglyze® (AstraZeneca GmbH, 2017):

„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.“

Die Zielpopulation für Metformin+Saxagliptin entspricht demnach mehreren Untergruppen von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus. Wie in Abschnitt 3.1.1 dargestellt, werden die unterschiedlichen Schritte im Therapieschema in den einzelnen AWG-A bis -C dargestellt.

In AWG-C ist die Zielpopulation folgendermaßen definiert:

Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Therapie mit Metformin 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 Sulfonylharnstoffe, GLP-1-Analoga oder SGLT-2-Inhibitoren handeln.

In Anbetracht der Dosierungsempfehlungen handelt es sich dabei in der Regel um Patienten, die Metformin in einer Dosierung von mindestens 1.700 mg/Tag (2x850 mg) erhalten (AstraZeneca GmbH, 2017). Bei Patienten mit mäßiggradig eingeschränkter Nierenfunktion kann die Metformin-Dosis durch einmalige statt zweimalige tägliche Gabe von Komboglyze® auf eine minimale Metformin-Dosis von 850 mg reduziert werden. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (GFR <30 mL/min) ist Metformin und damit auch Komboglyze® kontraindiziert.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Therapieziele

Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, ist Typ-2-Diabetes mellitus eine chronisch progrediente Erkrankung. Vor allem durch mikro- und makrovaskuläre Folgeerkrankungen sowie Neuropathien kommt es zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei den Betroffenen. Als Therapieziele für den Typ-2-Diabetes mellitus gelten auf der Basis der NVL (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014):

- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität
- Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung
- Verminderung eines Krankheitsstigmas
- Behandlungszufriedenheit
- Förderung der Therapieadhärenz
- Reduktion des Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Folgekomplikationen
- Vermeidung und Behandlung mikrovasculärer Folgekomplikationen (Erblindung, Dialyse, Neuropathie)
- Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms
- Vermeidung und Behandlung von Symptomen durch die Verbesserung der Stoffwechseleinstellung
- Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten
- Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung)
- Reduktion von Morbidität und Mortalität

Diese Therapieziele stimmen mit anderen Empfehlungen, wie beispielsweise der unter Schirmherrschaft der World Health Organization (WHO) und der internationalen Diabetesvereinigung 1989 verabschiedeten St. Vincent-Deklaration, überein (Regionalbüros von WHO und IDF, 1989). Sie gehen in einigen Punkten aber über diese früher formulierten

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

Ziele hinaus, da u. a. die Förderung der Therapieadhärenz, eine Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten und Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie und der Belastungen des Patienten durch die Therapie (Medikalisierung) gefordert werden.

Die Ziele, die im Rahmen nationaler Disease Management Programme (DMP) verfolgt werden, umfassen einen Großteil der Ziele der aktuellen evidenzbasierten deutschen Leitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Das IQWiG hat zuletzt im Jahr 2011 eine systematische Leitlinienrecherche publiziert, die hinsichtlich dieses Punktes keinen Änderungsbedarf feststellt (IQWiG, 2011b). Die Ziele der DMP sind nach Abschnitt 1.3.1 der Anlage 1 der RSA-ÄndV (zitiert aus (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.“

Diese Ziele wurden auch nach einer Aktualisierung der DMP im Jahr 2016 beibehalten (G-BA, 2016c). Im Folgenden wird kurz auf einige ausgewählte Therapieziele eingegangen und deren therapeutischer Bedarf dargestellt.

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

Aufgrund der uneinheitlichen Definition und unterschiedlicher verwendeter Grenzwerte 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 Typ-2-Diabetes mellitus 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 wahrgenommen oder die Symptomatik auf andere Ursachen zurückgeführt wird. Beispielsweise gehen bei älteren Patienten mit der Unterzuckerung nicht selten kognitive Dysfunktionen einher, die dazu führen, dass der Patient die Symptomatik einer Hypoglykämie nicht erkennt (Klausmann, 2010). Häufige leichte Hypoglykämien sind ein Risikofaktor für Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen sowie für das Auftreten schwerer Hypoglykämien (Mokan et al., 1994).

Für das Auftreten von Hypoglykämien ist eine Reihe von Risikofaktoren bekannt. In der Literatur werden höheres Lebensalter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Schlaganfall bzw. transiente zerebrale Durchblutungsstörungen), die diabetische autonome Neuropathie, Symptomlosigkeit, die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung oder eine eingeschränkte Wahrnehmung der Hypoglykämie-Symptomatik aufgrund von Alter, Alkoholkonsum oder Begleittherapien (z. B. Betablocker oder zentralnervös wirksame Arzneimittel) sowie unregelmäßige bzw. vergessene Einnahme von Mahlzeiten als Risikofaktoren für das Auftreten einer Hypoglykämie beschrieben (Zammit und Frier, 2005; Klausmann, 2010; Frier et al., 2011; Tschöpe et al., 2011). Das Risiko von Hypoglykämien hängt auch von der Art der antihyperglykämischen Behandlung ab. Bekanntermaßen ist die Hypoglykämierate bei insulinotropen Substanzen, insbesondere bei den langwirksamen Sulfonylharnstoffen, sowie unter Insulintherapie erhöht (Zammit und Frier, 2005; Barnett et al., 2010; Tschöpe et al., 2011; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Hier besteht weiterhin ein therapeutischer Bedarf hinsichtlich der Erreichung des definierten Therapieziels Vermeidung von Nebenwirkungen (insbesondere schwerer oder rezidivierender Hypoglykämien) (Inzucchi et al., 2012). Das Anfang 2015 publizierte ADA/EASD-Positionspapier betont „Drug choice is based on patient preferences as well as various patient, disease, and drug characteristics, with the goal of reducing blood glucose levels while minimizing side effects, especially hypoglycemia.“ (American Diabetes Association, 2015). So zeigte sich in der detaillierten Auswertung der DMP-Teilnehmer einer großen regionalen Krankenkasse für das Jahr 2012 eine Rate von rund 4,6% mit einer bzw. von 0,8% mit zwei oder mehr Notfallmäßigen Behandlungen schwerer Hypoglykämien (Hagen et al., 2013).

Neben den beschriebenen, direkten klinischen Auswirkungen leiden die Patienten vielfach unter der Furcht vor Hypoglykämien, welche die Aktivitäten des täglichen Lebens einschließlich ihrer beruflichen Tätigkeit ebenso beeinträchtigen kann wie die hypoglykämische Episode selbst (Davis et al., 2005; Barnett et al., 2010; Ehlers, 2011). Menschen, die unter den Symptomen einer Hypoglykämie leiden, geben an, mehr durch die Erkrankung beeinträchtigt zu sein, haben einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand und leben in größerer Sorge, eine Hypoglykämie zu erleiden als Patienten, die keine hypoglykämischen Zustände erlitten haben (Lundkvist et al., 2005). Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wurde in mehreren Studien untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass beides, die Häufigkeit sowie der Schweregrad von Hypoglykämien, 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 zu reduzierter Therapieadhärenz führen und eine steigende Angst vor diabetischen Folgeerkrankungen nach sich ziehen (Barnett et al., 2010). Hinsichtlich der bestehenden antihyperglykämischen Therapie korreliert ein erhöhtes Hypoglykämierisiko insbesondere mit der Anwendung von Insulin oder Sulfonylharnstoffen (Lundkvist et al., 2005; Tschöpe et al., 2011).

Es ergibt sich ein therapeutischer Bedarf für das Erreichen der individuellen Therapieziele ohne Hypoglykämien. Aufgrund ihres Wirkmechanismus haben DPP-4-Inhibitoren kein intrinsisches Hypoglykämierisiko (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Für Saxagliptin

besteht auch in der Fixkombination mit Metformin aufgrund des Wirkprinzips nur ein geringes substanzbezogenes Hypoglykämierisiko (AstraZeneca GmbH, 2017).

Adipositas und Kombination von Risikofaktoren bei Diabetes mellitus

Zusätzlich zum Diabetes mellitus können eine Vielzahl von bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren auftreten: neben einem höheren Lebensalter, falscher Ernährung, Bewegungsmangel und Rauchen vor allem abdominelle Adipositas, Dyslipoproteinämie, Albuminurie und essentielle arterielle Hypertonie (Kellerer und Häring, 2011).

Das metabolische Syndrom trägt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus wesentlich zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei (AkdÄ, 2009). Unter diesem Gesichtspunkt sollte eine Behandlung mit gewichtsteigerndem Begleiteffekt nach Möglichkeit vermieden werden, idealerweise sollte eine Gewichtsabnahme erfolgen. Einige Therapieoptionen sind diesbezüglich eher vorteilhaft, etwa Metformin oder SGLT-2-Inhibitoren (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Einige andere Klassen wirken diesbezüglich eher unvorteilhaft, wie etwa Sulfonylharnstoffe und Glitazone (AMS GmbH, 2014; Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014), weshalb auch in diesem Punkt ein therapeutischer Bedarf besteht. Für die (zumeist übergewichtigen) Patienten selbst ist dabei die Stabilisierung des Gewichts bzw. die Gewichtsreduktion beim Diabetes mellitus mindestens so wichtig wie die Blutzuckereinstellung. Dies konnte in einer Conjoint-Analyse gezeigt werden (Porzsolt et al., 2010).

Der sehr große therapeutische Bedarf im Bereich Adipositas bei Diabetes mellitus lässt sich auch daran ablesen, dass das IQWiG im Auftrag des G-BA eine Leitliniensynopse und eine Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten mit dem Ziel eines möglichen DMP-Moduls erstellt hat (IQWiG, 2011b). So wird z. B. bei einem BMI von 25-35 kg/m² eine Gewichtsreduktion in einer Größenordnung von 5-10% durch eine Kombination von Maßnahmen empfohlen (IQWiG, 2012). Die NVL empfiehlt als spezifisches Therapieziel bei Übergewicht mit einem BMI von 27 bis 35 kg/m² etwa 5% Gewichtsabnahme und bei BMI >35 kg/m² eine Gewichtsabnahme von >10% (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Zur Erreichung dieser Ziele kann die Kombination Metformin+Saxagliptin (Komboglyze[®]) einen wertvollen Beitrag leisten.

Die Auswertung der DMP-Teilnehmer einer bevölkerungsreichen Region Deutschlands für das Jahr 2012 bestätigte die hohe Rate übergewichtiger Patienten: nur ca. 16% hatten einen BMI unter 25 kg/m² (Hagen et al., 2013).

Tabelle 6-7: DMP Diabetes mellitus Typ 2 – auffällige Befunde und Risikofaktoren 2012

	Alter (Jahre)						zusammen		insg.
	≤ 65		66–75		≥ 76		w	m	
	w	m	w	m	w	m	w	m	
Sensibilität, Puls, Füße									
Sensibilität auffällig	9,4	12,0	16,2	20,1	23,3	27,0	16,4	18,4	17,4
Pulsstatus auffällig	3,2	4,4	5,9	8,8	10,1	13,3	6,4	8,1	7,2
Fußstatus auffällig	3,0	4,0	4,5	5,9	6,4	7,3	4,6	5,5	5,1
Fußläsion (Wagner/Armstrong)	2,3	3,1	3,4	4,5	4,9	5,6	3,6	4,2	3,9
Body-Mass-Index (kg/m²)									
< 18,5	0,3	0,2	0,4	0,1	0,7	0,3	0,5	0,2	0,3
≥ 18,5–<25	11,1	10,2	15,4	13,7	23,3	21,0	16,7	14,0	15,4
≥ 25–<30	26,0	36,6	34,3	44,2	39,0	48,3	33,1	42,0	37,6
≥ 30–<35	28,8	31,1	29,6	29,4	25,4	23,8	27,8	28,7	28,3
≥ 35–<40	18,3	14,2	13,5	9,3	8,7	5,4	13,4	10,4	11,9
≥ 40	15,4	7,8	6,9	3,1	3,0	1,3	8,4	4,6	6,5
Rauchen (aktuell)	20,1	26,1	8,4	12,0	3,3	6,0	10,6	16,5	13,5

470.889 Patienten mit aktueller Folgedokumentation (Sensibilität: 387.567, Pulsstatus: 399.501, Fußstatus: 404.088, Gewicht: 457.338); alle Angaben in Prozent; außer beim BMI Mehrfachangaben möglich

Abbildung 2: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2012 am DMP Diabetes in einer Region

Quelle: (Hagen et al., 2013), S. 45

BMI: Body-Mass-Index; DMP: Disease Management Programm; m: Männer; w: Frauen

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass hinsichtlich der Gewichtsneutralität (oder -abnahme), auch bei ausreichender Blutzuckerkontrolle, ein wichtiger therapeutischer Bedarf besteht.

Vermeidung kardialer, zerebrovaskulärer und sonstiger makroangiopathischer Morbidität und Mortalität

Hinsichtlich der teilweise inkonsistenten Ergebnisse großer Outcome-Studien (z. B. UKPDS, ACCORD, ADVANCE und VADT) sowie angesichts des Verdachts auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen einzelner Wirkstoffe gab die amerikanische Arzneimittelbehörde FDA im Jahr 2008 eine neue Richtlinie heraus, nach der für neue Antidiabetika zum Zeitpunkt der Zulassung deren kardiovaskuläre Unbedenklichkeit gezeigt werden muss (FDA, 2008). Dazu sollen die Ergebnisse zulassungsrelevanter klinischer Studien aus Phase II und Phase III gepoolt werden. Diese Analysen wurden für Saxagliptin durchgeführt. Dabei zeigten die vorliegenden Daten keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Bristol-Myers Squibb, 2009; FDA, 2009).

Die prospektive Outcome-Studie SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus, D1680C00003) konnte dieses Bild bestätigen: Analysen zum primären Endpunkt der Studie haben gezeigt, dass für die Zugabe von Saxagliptin zu einer bestehenden antihyperglykämischen Therapie das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Placebo nicht erhöht ist (Scirica et al., 2013). In der SAVOR-Studie wurden 16.492 Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung oder kardiovaskulären

Risikofaktoren im Median über 2,1 Jahre beobachtet. Es konnte gezeigt werden, dass für den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Herzinfarkt oder nicht tödlichem Schlaganfall kein erhöhtes Eintrittsrisiko unter einer Behandlung mit Saxagliptin im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Saxagliptin besteht (Scirica et al., 2013). Die SAVOR-Studie ist die bisher größte kardiovaskuläre Outcome-Studie bei erwachsenen Typ-2-Diabetes mellitus-Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Mit der Beendigung der SAVOR-Studie gehört Saxagliptin zu den am umfassendsten und ausführlichsten untersuchten Antidiabetika.

Belastung des Patienten und Lebensqualität

Das Nebenwirkungsprofil einer Substanz ist von direkter Bedeutung für die Lebensqualität des Patienten. Insbesondere Hypoglykämien und ebenso der Gewichtseffekt können die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit signifikant verschlechtern (Marrett et al., 2009). Daneben spielen weitere Faktoren für die Belastung des Patienten durch eine Therapie eine Rolle. Entsprechend sind einfach zu handhabende Therapieregime – bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit unter Studienbedingungen – unter Alltagsbedingungen auch zur Verbesserung der Therapieadhärenz wünschenswert (Odegard und Capoccia, 2007). Auch die Dosisfrequenz und die Applikationsform beeinflussen die Adhärenz, wobei möglichst wenige Gaben pro Tag wie auch die orale Einnahme klar präferiert werden (Odegard und Capoccia, 2007; Saini et al., 2009).

Die wichtigsten Präferenzparameter (Kriterien) einer Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus sind nach neuesten Einschätzungen (Mühlbacher et al., 2013) (in absteigender Reihenfolge): der HbA1c-Wert, die Verzögerung der Insulintherapie, das Auftreten von Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen und gastrointestinale Probleme. Dieses Ranking ergab sich für die Präferenzmessung zwischen OAD-Patienten und Insulinpatienten und war unabhängig von der gewählten Analyseform (Analytic Hierarchy Process [AHP] oder Best-Worst Scaling [BWS]). Vor allem aber war der HbA1c-Wert in allen Gruppen für die Patienten am wichtigsten, unabhängig davon ob er mit AHP oder BWS ermittelt worden war. Patienten, die mit OAD behandelt werden, platzierten Hypoglykämien auf Rang 3, Patienten, die mit Insulin behandelt werden auf Rang 2 (AHP) bzw. Rang 3 (BWS).

Darüber hinaus ist die Komplexität von Therapieregimen ein zu berücksichtigender Punkt bei chronischen Erkrankungen wie dem Diabetes mellitus. Eine 2008 veröffentlichte retrospektive Kohortenstudie unter durch Medicaid versorgte Patienten aus Texas ergab, dass Patienten unter einer Therapie mit Fixdosiskombination (Anzahl Patienten unter einer Therapie mit Fixdosiskombination N=7.570 vs. Duale Therapie N=14.762) zuverlässiger in der Einnahme waren, so dass die Compliance erhöht werden konnte (Cheong et al., 2008).

Saxagliptin in der fixen Kombination mit Metformin kann daher durch die zweimalige tägliche orale Gabe nur einer Tablette zur Vereinfachung der Therapie beitragen und somit zu einer verbesserter Adhärenz in der Therapie führen (AstraZeneca GmbH, 2017).

Ein weiterer, verwandter Gesichtspunkt soll an dieser Stelle zumindest kurz angeschnitten werden: das Ziel soziale Diskriminierung zu vermeiden, wie es auch in der NVL beschrieben

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). 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 Blutzuckermessungen. So sind beispielsweise bei der Dosistitrierung von Sulfonylharnstoffen und Insulin Arztbesuche notwendig, und die Selbstkontrolle der Harn- und Blutzuckerwerte durch den Patienten aufgrund der Hypoglykämiegefahr elementar wichtig. In der im Oktober 2011 in Kraft getretenen Änderung der Arzneimittelrichtlinie wird eine instabile Stoffwechsellage als Ausnahme vom Verordnungsausschluss der Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus angegeben (G-BA, 2011). Laut Verordnungshinweis der Kassenärztlichen Vereinigung ist eine instabile Stoffwechsellage u. a. bei Neueinstellungen oder Therapieumstellungen auf OAD mit hohem Hypoglykämierisiko wie Gliniden, Sulfonylharnstoffen oder Insulin gegeben (Neye, 2011). Entsprechend können hier zusätzliche Kosten für die GKV entstehen. Wird der Patient mit diesen Kosten belastet, so kann das einen negativen Einfluss auf seine Adhärenz haben.

Für Komboglyze® sind – anders als für einige andere OAD-Klassen und für Insulin (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) – keine solchen zusätzlichen Kontrollen notwendig (AstraZeneca GmbH, 2017).

DPP-4-Inhibitoren: relevanter Wirkmechanismus

DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) hemmen die enzymatische Degradation der physiologischen Inkretinhormone GLP-1 sowie Glucose-dependent insulinotropic polypeptide. Insbesondere das Peptidhormon GLP-1 spielt im Rahmen des 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 Beta-Zellen bei gleichzeitiger Hemmung der Glukagonproduktion in den Alpha-Zellen. 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:

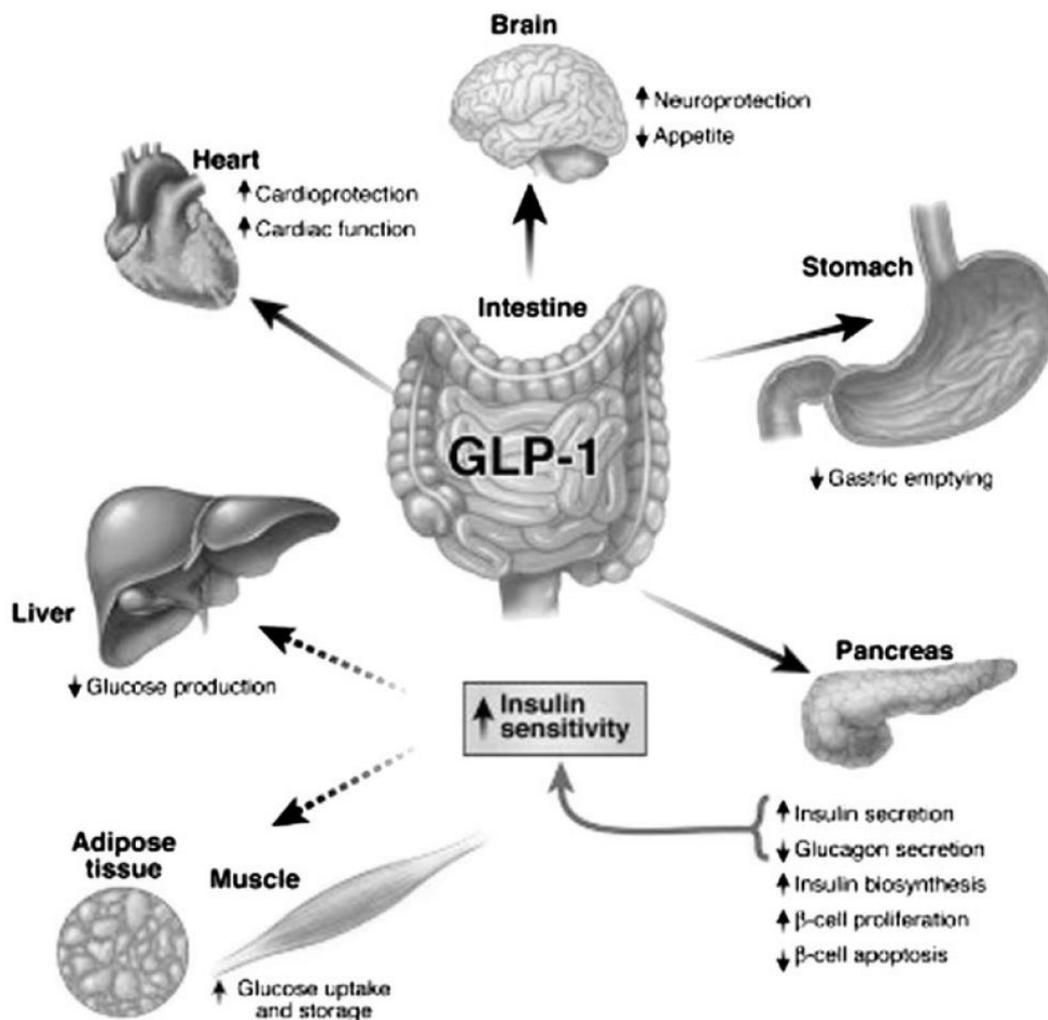


Abbildung 3: Effekte von GLP-1, dessen Abbau durch DPP-4-Inhibitoren gehemmt wird

Quelle: (Gallwitz, 2010)

GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1

Der antihyperglykämische Effekt der DPP-4-Inhibitoren wurde in mehreren klinischen Studien im Vergleich zu Placebo gezeigt. Zudem wurden Nichtunterlegenheitsstudien mit aktiven Komparatoren durchgeführt. In allen Studien war die antihyperglykämische Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Metformin mit einem DPP-4-Inhibitor gegenüber der Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff gleichwertig über einen Studienzeitraum von ungefähr zwei Jahren. Die Hypoglykämieraten (leichte und schwere Hypoglykämien) waren unter der Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen jedoch geringer. Gliptine haben sich als gewichtsneutral erwiesen, während es unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen in allen direkten Vergleichsstudien zu einer Gewichtszunahme der Patienten kam (Cox et al., 2010; G-BA, 2010b; Ahren, 2011).

Hinzu kommt, dass DPP-4-Inhibitoren positive Effekte auf die Erhaltung der Betazell- sowie Alphazellfunktion des Pankreas zu haben scheinen. So wurde in klinischen Studien 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 gezeigt werden, dass Gliptine die Betazellmasse durch Verhinderung der Apoptose und Anhebung der Proliferationsrate dieser Zellen erhöhen (Mu et al., 2006), während bei Sulfonylharnstoffen in vitro die Apoptoserate 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 langfristigen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Campbell, 2009). Im Gegensatz zu dem relativ raschen Wirkverlust der Sulfonylharnstoffe konnte für DPP-4-Inhibitoren ein positiver Effekt 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).

Zusammenfassende Schlussfolgerungen

Typ-2-Diabetes mellitus ist eine Erkrankung mit progredientem Verlauf. Das in den Leitlinien gesetzte Therapieziel einer Blutzuckersenkung unter Vermeidung der Nebenwirkungen Hypoglykämie sowie Gewichtszunahme ist für bestehende Optionen im Behandlungsverlauf nicht immer erreichbar. Komboglyze[®] (Metformin+Saxagliptin) liefert eine klinische Verbesserung gegenüber bisherigen Behandlungsmöglichkeiten.

Analysen zum primären Endpunkt der SAVOR-Studie zur kardiovaskulären Sicherheit haben keinen Hinweis auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko unter einer Therapie mit Saxagliptin ergeben. Aufgrund der einfachen Anwendung ohne zusätzliche Blutzuckermessungen und als Fixkombination mit geringerer Tablettenzahl kann Komboglyze[®] zur Therapiezufriedenheit und zur besseren Lebensqualität der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beitragen.

Bioäquivalenzstudien zeigen außerdem, dass die Fixkombination von Metformin+Saxagliptin (Komboglyze[®]) gleichwertig zu einer kombinierten Behandlung mit den Substanzen als jeweils separate Tablette ist (AstraZeneca GmbH, 2017).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von 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). Aktuelle bundesweite Aussagen zur Diabeteshäufigkeit und zu den Neuerkrankungen waren lange Zeit nicht verfügbar (Häussler et al., 2010). Zur Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland werden unterschiedliche Angaben gemacht, sie wird je nach Publikation zwischen 5,2% und 15,3% angegeben (Thefeld, 1999; Burger und Tiemann, 2005; Ellert et al., 2006; Wittchen et al., 2007; RKI, 2011; International Diabetes Federation, 2015; Heidemann et al., 2016).

Für das vorliegende Dossier wurden derzeit aktuelle, möglichst repräsentative und qualitativ hochwertige Daten zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland auf Basis der publizierten Literatur herangezogen. Von besonderer Relevanz sind zur Abschätzung der Größe der Patientenpopulationen aufgrund des chronisch-progredienten Verlaufs des Diabetes dabei Angaben zur Prävalenz. Eine Übersicht über die analysierten epidemiologischen Studien (Sortierung nach Publikationsjahr) befindet sich in Tabelle 3-A. Diese Darstellung stützt sich auf eine Publikation des RKI (Heidemann et al., 2013), in der eine Literaturrecherche durchgeführt und eine Übersicht zu Studien in Deutschland mit Angaben zur Prävalenz des bekannten Diabetes bei Erwachsenen gegeben wurde. Ergänzt wurde diese Übersicht durch eine Freihandsuche. Es wurden in erster Linie Primärstudien berücksichtigt.

Tabelle 3-A: 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
Bundes-Gesundheitssurvey 1998 RKI (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.	nein
Telefonischer Gesundheitssurvey 2003 (Burger und Tiemann, 2005)	8.318 Teilnehmer, deutsch-sprachige 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 deutsch-sprachige 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 Prävalenz: 5,0% Inzidenz: k. A.
Versichertenstichprobe AOK Hessen/KV 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: 5,9-7,9% (1998-2004) Inzidenz: k. A.	nein

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2
Studie DETECT 2003-2007 (Wittchen et al., 2007)	55.518 Patienten (Hauptstudie)	bundesweite Zufallsstichprobe von 3.795 Arztpraxen (Allgemeinärzte, praktische Ärzte und Internisten), Vorstudie (Qualifikation der Ärzte) Hauptstudie mit Stichtagserhebung: Selbstauskunft, ärztliche Untersuchung und Befragung, aktuelle Laborwerte Randomisierte Teilstichprobe (n=7.519) 12-Monats- und 5-Jahres-Follow-up: klinische und labortechnische Untersuchung	u. a. Stichtagsprävalenzen von Diabetes mellitus Typ 1+2	Prävalenz: 15,3% Inzidenz: k. A.	ja Prävalenz: 14,7% (laut Abbildung) Inzidenz: k. A.
KORA Kohortenstudie S4/F4 (Rathmann et al., 2009)	1.353 Teilnehmer im Alter von 55-74 Jahren	Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes mellitus auf der Grundlage eines oralen Glukosetoleranztests Erhebungszeitraum 1999-2001 und Follow-up 2006-2008	Inzidenz des Typ-2-Diabetes mellitus in der älteren Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: k. A. Inzidenz: k. A.	ja Prävalenz: k. A Inzidenz: 15,5 pro 1.000 Personenjahre
GEDA 2009 (RKI, 2011)	21.626 Teilnehmer, 18 Jahre und ältere Wohnbevölkerung Deutschlands	Untersuchungszeitraum Juli 2008 bis Juni 2009, computerunterstützte telefonische Befragung (Selbstauskunft)	12-Monats- und Lebenszeitprävalenz des Diabetes mellitus nach Altersgruppen, Geschlecht, sozialer Schicht unterteilt	Prävalenz: 8,8% Inzidenz: k. A.	nein

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2
Bertelsmann Healthcare Monitor (Hoffmann und Icks, 2011)	~1.500 Teilnehmer pro Survey	Untersuchungszeitraum 2004 bis 2008, telefonische Befragung (Selbstauskunft)	Prävalenz, u. a. nach Untersuchungsjahr und Krankenkasse	Prävalenz: 6,9% Inzidenz: k. A.	nein
GEDA 2010 (RKI, 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
DiabCore (Schipf et al., 2012)	11.688 Teilnehmer, 45-74 Jahre alt	1997-2006 Metaanalyse von fünf regionalen, bevölkerungsbezogenen Studien und einer nationalen Studie	Diabetesprävalenz standardisiert auf deutsche Bevölkerung	Prävalenz: k. A. Inzidenz: k. A.	Prävalenz: 8,6% Inzidenz: k. A.
IMS (Willert et al., 2012)	5.438.005 Diabetiker (geschätzt)	2008 longitudinale anonymisierte GKV-Rezeptdaten der Firma IMS HEALTH (IMS)	Medikamentöse Behandlungsprävalenz	Prävalenz: 7,77% Inzidenz: k. A.	Prävalenz: k. A. Inzidenz: k. A.
DEGS1 RKI (Kurth, 2012; Heidemann et al., 2013)	7.116 Teilnehmer, 18-79 Jahre	Repräsentative Stichprobe, Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch Arzt im Zeitraum 2008 bis 2011	Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: 7,2% Inzidenz: k. A.	Nein
Datensatz der Techniker Krankenkasse aus den Jahren 2006 bis 2008 (Wilke et al., 2013)	5,43 Mio Versicherte einer überregionalen Krankenkasse	Untersuchungszeitraum 1.1.2006 bis 31.12.2008, Auswertung der Versichertendaten	Prävalenz 2006-2008; Inzidenz für 2008; Alter, Geschlecht und Regionen, Hochrechnung auf Deutschland	Prävalenz: k. A. Inzidenz: k. A.	Prävalenz: 5,48% Inzidenz: 0,407%

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2
AOK Baden-Württemberg (Boehme et al., 2015)	3,5 Mio alle zwischen 2007 und 2010 für mindestens ein Jahr Versicherten	Untersuchungszeitraum 2007-2010	Diagnostizierter Typ-2-Diabetes mellitus	nein	Prävalenz: 6,6% (2007), 7,3% (2008), 8,0% (2009), 8,6% (2010) Inzidenz: (pro 1.000) 8,21 (2008), 7,69 (2009), 8,62 (2010)
AOK 2010 (Müller et al., 2015)	alle AOK-Versicherten, die mindestens 1 Tage im Jahr versichert waren	Untersuchungsjahr 2010	Standardisiert nach Alter und Geschlecht Prävalenz des Typ-2 Diabetes mellitus	nein	Prävalenz: 9,8% Standardisierte Inzidenz (Männer und Frauen): 0,7%
DIMDI-Datensatz 2009-2010 (Tamayo et al., 2016)	65 Mio alle gesetzlich Versicherten, die mindestens 365 Tage im Jahr GKV-versichert waren	Routine-Daten der deutschen gesetzlichen Krankenkassen nach ICD-kodierter Diagnose	Prävalenz des Diabetes mellitus und Typ-2 Diabetes mellitus für 2009 und 2010 in der GKV-versicherten Bevölkerung Deutschlands Inzidenz für Typ-2 Diabetes mellitus nach Alter und Geschlecht Standardisiert nach Alter und Geschlecht	Prävalenz: 9,7% (2009) und 9,9% (2010) Inzidenz: k. A.	Prävalenz: 6,9% (2009) 7,3% (2010) Inzidenz: 16/1.000 Personenjahre (Personen >40 Jahre)

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patienten- charakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz ¹	Prävalenz bzw. Inzidenz Daten zu Diabetes Typ 2
¹ Gesamtprävalenz für alle Diabetes-Typen und für beide Geschlechter AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse; DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland; DETECT: Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment; DIMDI: Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information; GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; k. A.: keine Angaben; KORA: Cooperative Health Research in the Region of Augsburg; KV: Kassenärztliche Vereinigung; RKI: Robert Koch-Institut					

Prävalenz (alle Diabetes-Typen und Typ-2-Diabetes)

Die in der Tabelle 3-A aufgeführten Studien können weitgehend als repräsentativ für Deutschland angesehen werden. Einige Studien weisen jedoch gewisse Limitationen auf. Die Studie KORA wurde nur in Augsburg durchgeführt und liefert damit nur ein regional sehr begrenztes Bild. Die Studie mit dem Datensatz der Techniker Krankenkasse (TK) sowie Krankenkassen-Daten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) (Baden-Württemberg, Hessen, gesamt) sind in ihrer Aussage limitiert, da es zwischen einzelnen Krankenkassen deutliche Abweichungen der Häufigkeiten von Diabetes mellitus geben kann (Hoffmann und Icks, 2011; Heidemann et al., 2013). Auch bestehen zwischen den Publikationen Unterschiede in der Methodik. So wurden Erhebungen anhand von Bevölkerungsstichproben durchgeführt, Auswertungen von Krankenkassen-Daten gemacht, oder Patienten aus Zufallsstichproben von Arztpraxen untersucht. Die Definition von Diabetes mellitus basierte teils auf Selbstaussagen der Befragten oder beruhte auf der Diagnose durch einen Arzt oder auf Rezepten. In einer Studie wurden an einer Bevölkerungsstichprobe zur Bestimmung eines Diabetes mellitus orale Glukosetoleranztests durchgeführt. Des Weiteren bestehen Unterschiede in den Erhebungszeiträumen (1998 bis 2011). Teils liegen aus den publizierten Studien nur Daten für Diabetes mellitus insgesamt vor oder nur für Typ-2-Diabetes mellitus. Die Vergleichbarkeit der Daten und eine Übertragung auf die deutsche Gesamtbevölkerung gestalten sich daher als schwierig. Im Folgenden werden einige Studien kurz beschrieben und ggf. Limitation aufgezeigt.

Im letzten vollständig veröffentlichten Bundes-Gesundheitssurvey (BGS98) des RKI mit repräsentativen Bevölkerungsstichproben aus dem Zeitraum 1997-1999 lag die Prävalenz von Diabetes mellitus (alle Typen) bei lediglich 4,7% bzw. 5,6% der untersuchten Männer bzw. Frauen (Thefeld, 1999). In einem telefonischen Gesundheitssurvey von 2003 wurde insgesamt eine Prävalenz von 5,8% für Diabetes mellitus ermittelt (Burger und Tiemann, 2005) und im telefonischen Gesundheitssurvey von 2004 eine Prävalenz von 6,7% (Ellert et al., 2006). Bezüglich dieser Quellen ist bereits ein Anstieg der Prävalenz über die Jahre hin zu beobachten. Da die jüngsten Daten dieser Surveys aus dem Jahr 2004 sind und ein Anstieg der Prävalenz für Diabetes mellitus zu verzeichnen ist, sind die Prävalenzen aus diesen Umfragen vermutlich zu niedrig, um sie für aktuelle Berechnungen zu verwenden.

Bei der Versichertenstichprobe AOK Hessen wurden retrospektiv aus GKV-Daten einer 18,75%-Zufallsstichprobe in Hessen alle AOK-Versicherten mit Diabetes identifiziert und alle medizinischen Leistungen bei diesen Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von alters- und geschlechtsgleichen Versicherten ohne Diabetes ausgewertet (Fall-Kontroll-Studie) (Hauner et al., 2007). Es ergab sich eine Behandlungsprävalenz von 5,9-7,9% für Diabetes mellitus im Zeitraum 1998-2004. 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.

Die Studie DETECT schloss 55.518 Patienten aus einer bundesweiten Zufallsstichprobe von 3.795 Arztpraxen ein (Wittchen et al., 2007). Die Studie startete im Jahr 2003 und für einen Teil der Patienten war 2007 ein 5-Jahres-Follow-up geplant. Die Patienten wurden standardisiert anhand von Fragebögen, Arztinterview und Messungen untersucht. Bei dieser Studie wurde mit einer Prävalenz von 15,3% ein Diabetes mellitus im primärärztlichen Sektor sehr häufig diagnostiziert (Wittchen et al., 2007).

Ziel der Analyse von Willert et al. 2012 war die Ermittlung der regionalen medikamentösen Behandlungsprävalenz und der Therapieunterschiede bei Diabetes mellitus in Deutschland. Datengrundlage hierfür waren anonymisierte GKV-Rezeptdaten (IMS-Datenbank) sowie die Mitgliederstatistik des Bundesministeriums für Gesundheit. Die Gesamtprävalenz gibt Willert et al. 2012 mit 7,77% an, regionale Unterschiede in der Prävalenz der einzelnen Bundesländer reichten von 6,40% in Schleswig-Holstein bis 11,37% in Sachsen-Anhalt (Willert et al., 2012).

Eine Auswertung der Daten der AOK Baden-Württemberg im Zeitraum 2007-2010 schloss etwa 3,5 Mio Personen ein, die mindestens für ein Kalenderjahr versichert waren. Zur Ermittlung der Prävalenz wurden Angaben zu Diagnosen und Informationen aus Rezepten herangezogen. Für Typ-2-Diabetes mellitus wurde eine steigende diagnosebasierte Prävalenz von 6,6%; 7,4%; 8,0% bis 8,6% in den Jahren 2007 bis 2010 beobachtet.

In einer Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie der DDG zur Prävalenzeinschätzung im International Diabetes Federation (IDF)-Atlas von 2011 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 (Rathmann et al., 2011). Dabei wurde festgestellt, dass die Prävalenz für Diabetes mellitus zwischen den Studien variiert und ein geographisches Nordost-Südwest-Gefälle bezüglich der Prävalenz besteht. Die höchste Prävalenz wurde für die Region Halle mit 12% verzeichnet und die niedrigste mit 5,8% für die Region Augsburg. Die DDG kommt zu dem Schluss, dass anhand der beschriebenen Datenquellen für Deutschland eine Prävalenz für den bekannten Diabetes mellitus von 7-8% angenommen werden kann, jedoch mit einer hohen Dunkelziffer des unerkannten Diabetes mellitus zu rechnen ist.

An der Studie DEGS1 des RKI (Erhebungszeitraum 2008-2011) haben insgesamt 8.152 in Deutschland lebende Personen im Alter von 18 bis 79 Jahren teilgenommen (Kurth, 2012; Heidemann et al., 2013). Die Auswertungen zum bekannten Diabetes ergaben eine Prävalenz

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

von 7,2%, wobei diese bei Frauen (7,4%) höher lag als bei Männern (7,0%) (Heidemann et al., 2013; Heidemann et al., 2016). Des Weiteren zeigten sich in der Studie DEGS1 auch deutliche Unterschiede bei der Prävalenz für Diabetes mellitus zwischen gesetzlich Krankenversicherten (7,5%) und privat Krankenversicherten (3,8%), was letztlich auf Unterschiede im sozialen Status der Versicherten zurückgeführt wird (Heidemann et al., 2013). In der Studie DEGS1 wiesen die AOK-Versicherten unter den gesetzlich Krankenversicherten mit 9,0% die höchste Prävalenz für Diabetes mellitus auf (Heidemann et al., 2013). Die Diabetes-Prävalenz der aktuellen Studie DEGS1 erscheint für die gesamte deutsche Wohnbevölkerung in Höhe von 7,2% (Frauen 7,4%, Männer 7,0%) (Heidemann et al., 2013) als Schätzer geeignet.

Eine weitere Studie (Erhebungszeitraum 2006-2008) zur Inzidenz und Prävalenz von Typ-2-Diabetes mellitus in Deutschland von Wilke et al. ergab auf Grundlage eines bundesweiten Datensatzes der TK mit insgesamt 5,43 Mio Versicherten eine Prävalenz von 4,69% bzw. alters- und geschlechtsstandardisiert auf den Bundesdurchschnitt von 5,48% (Wilke et al., 2013). Da es zwischen einzelnen Krankenkassen deutliche Abweichungen der Häufigkeiten von Diabetes mellitus gibt (Hoffmann und Icks, 2011; Heidemann et al., 2013), kann die Studie mit dem Datensatz der TK allerdings nicht als repräsentativ angesehen werden.

Müller et al. 2015 wertete anonymisierte Daten von AOK-versicherten Personen aus, die mindestens einen Tag im Jahr 2010 versichert waren. Anhand dieser Daten wurde eine alters- und geschlechtsadjustierte Prävalenz für Typ-2-Diabetes mellitus von 9,8% ermittelt (Müller et al., 2015).

Im Datensatz des DIMDI mit 65 Mio GKV-Versicherten ist für alle Diabetes-Typen (anhand ICD-kodierter Diagnose) eine Prävalenz von 9,7% für das Jahr 2009 und von 9,9% für das Jahr 2010 angegeben. Damit lag in der Auswertung des DIMDI-Datensatzes im Jahr 2009 für 6,4 Mio (von 65,6 Mio) der GKV-Versicherten die Diagnose Diabetes vor. Für Typ-2-Diabetes mellitus wird für das Jahr 2009 eine Prävalenz von 6,9% genannt und für das Jahr 2010 eine Prävalenz von 7,3% (Tamayo et al., 2016).

Fazit für die Prävalenz

Da die Datengrundlagen methodisch variieren und damit die Prävalenzangaben in den Studien sehr differieren, wurde die Prävalenzschätzung für alle Diabetes-Typen in der Stellungnahme der DDG-Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie (Rathmann et al., 2011) und der aktuellste Deutsche Gesundheitsbericht: Diabetes 2017 (Rathmann et al., 2016) als Grundlage zur Einschätzung der Zahlen verwendet. In beiden Veröffentlichungen wird ein Prävalenzbereich von 7-8% angenommen. Dem zuvor genannten Prävalenzbereich entsprechen ebenfalls die Angaben aus der AOK Hessen Versichertenstichprobe für das Jahr 2004 (7,9%) (Hauner et al., 2007) sowie insbesondere aus der Studie DEGS1 (7,2%) (Heidemann et al., 2013). In diesem Dossier wird daher von einer Prävalenz von 7,2% für alle Diabetes-Typen in der deutschen Gesamtbevölkerung ausgegangen.

Bei einer angenommenen Gesamtbevölkerung von 82,2 Mio im Jahr 2015 (Statistisches Bundesamt, 2017a) entspricht dies einer Zahl von ca. 5,9 Mio Diabetes-Patienten (alle Diabetes-Typen; $7,2\% \cdot 82,2 \text{ Mio}$).

Eine Validierung der Gesamtprävalenz für Deutschland erlaubt der morbiditätsadjustierte RSA. In einem Evaluationsbericht finden sich die absoluten GKV-Zahlen für Diabetes mellitus (Drösler et al., 2011). Für Q1/2006 ergeben sich hier 5,5 Mio Diabetiker. Diese Zahl ist prinzipiell in Einklang mit den oben auf der Basis epidemiologischer Studien ermittelten ~5,9 Mio Diabetes-Patienten (Gesamtpopulation), könnte aber aufgrund von Kodiereffekten die Prävalenz eher überschätzen. Damit unterstützen die Daten aus dem morbiditätsadjustierten RSA die dargestellten Überlegungen zur Epidemiologie.

In Deutschland leiden 5-10% der Diabetes-Patienten an Typ-1-Diabetes (Icks et al., 2005; Hauner, 2012); der Anteil der Typ-2-Diabetiker wird im Allgemeinen mit 80-90% angegeben (Icks et al., 2005; Häussler et al., 2010; Hauner, 2012). Andere Diabetesformen sind weitaus seltener und zahlenmäßig unbedeutend (Hauner, 2012; Rathmann et al., 2016). Im vorliegenden Dossier wird daher der Anteil der Typ-2-Diabetiker an der Diabetes-Gesamtprävalenz mit 85% angenommen (Mittelwert der Angabe 80-90%). Anhand der Anzahl von 5,9 Mio Diabetikern (alle Diabetes-Typen) errechnen sich damit ca. 5,0 Mio Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus ($85\% * 5,9 \text{ Mio}$).

Abhängigkeit der Prävalenz vom Alter, Geschlecht und sozialen Status

Die Häufigkeit des Diabetes mellitus nimmt mit dem Lebensalter zu. Anhand der Behandlungsprävalenzen ist erkennbar, dass es nach dem 40. Lebensjahr bei Männern und Frauen zu einem deutlichen Anstieg der Diabetes-Häufigkeit kommt (Hauner et al., 2007). Diese Beobachtungen decken sich mit den Daten der Studien GEDA von 2009 (RKI, 2011) und 2010 (RKI, 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 Prävalenz auf 7,7% bei den Frauen und auf 9,1% bei den Männern. Ab einem Lebensalter von 65 Jahren steigt die Prävalenz bei Frauen und Männern überproportional mit dem Lebensalter an (Lebenszeitprävalenz/12-Monats-Prävalenz: Frauen 20,1%/17,4%, Männer 20,7%/18,7%). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt auch die Studie DEGS1: Während die Lebenszeitprävalenz in der Altersgruppe von 18 bis 39 Jahren bei 2,3% liegt, steigt diese in der Altersgruppe 60 bis 69 Jahre bzw. 70 bis 79 Jahre auf 13,8% bzw. 21,9% an (Heidemann et al., 2013). In der folgenden Tabelle 3-B wird die Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes mellitus differenziert nach Altersgruppen und Geschlecht dargestellt.

Tabelle 3-B: Lebenszeitprävalenz (Prozent, 95%-Konfidenzintervall) des bekannten Diabetes nach Altersgruppen und Geschlecht^a

Altersgruppe Geschlecht	18 bis 39 Jahre	40 bis 49 Jahre	50 bis 59 Jahre	60 bis 69 Jahre	70 bis 79 Jahre	Gesamt
Frauen	3,7 (2,5-5,5)	4,5 (3,0-6,8)	4,0 ^b (2,6-6,0)	10,7 (8,2-13,8)	21,8 (17,6-26,7)	7,4 (6,5-8,5)
Männer	0,9 (0,3-2,3)	2,0 (1,1-3,7)	7,3 (5,3-10,1)	17,0 (13,1-21,7)	22,0 (17,6-27,2)	7,0 (6,0-8,1)
Gesamt	2,3 (1,5-3,4)	3,2 (2,3-4,6)	5,7 (4,4-7,2)	13,8 (11,4-16,6)	21,9 (18,7-25,5)	7,2 (6,5-8,0)

Quelle: (Heidemann et al., 2013)

a: Nungewichtet=7.080

b: dieser Wert erscheint für eine chronisch progrediente Erkrankung medizinisch nicht plausibel. Andere Quellen gehen von einer stetig steigenden Prävalenz mit steigendem Alter aus (z. B. (Wilke et al., 2013)).

Auch in der Auswertung des Datensatzes der TK liegt die Prävalenz für Typ-2-Diabetes mellitus in der Altersgruppen unter 55 Jahre unter 5% und steigt bis ins hohe Alter überproportional und kontinuierlich an (Wilke et al., 2013). Der Anstieg der Prävalenz für Diabetes mellitus ist damit auf den Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zurückzuführen, der sich in der Regel ab dem 40. Lebensjahr manifestiert. Der Typ-1-Diabetes tritt vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen oder jungen Erwachsenen auf (Icks et al., 2005).

Bestätigt wird dies auch durch den Datensatz des DIMDI. Hier ist ebenfalls ein Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter zu beobachten (siehe Abbildung 4, (Tamayo et al., 2016)).

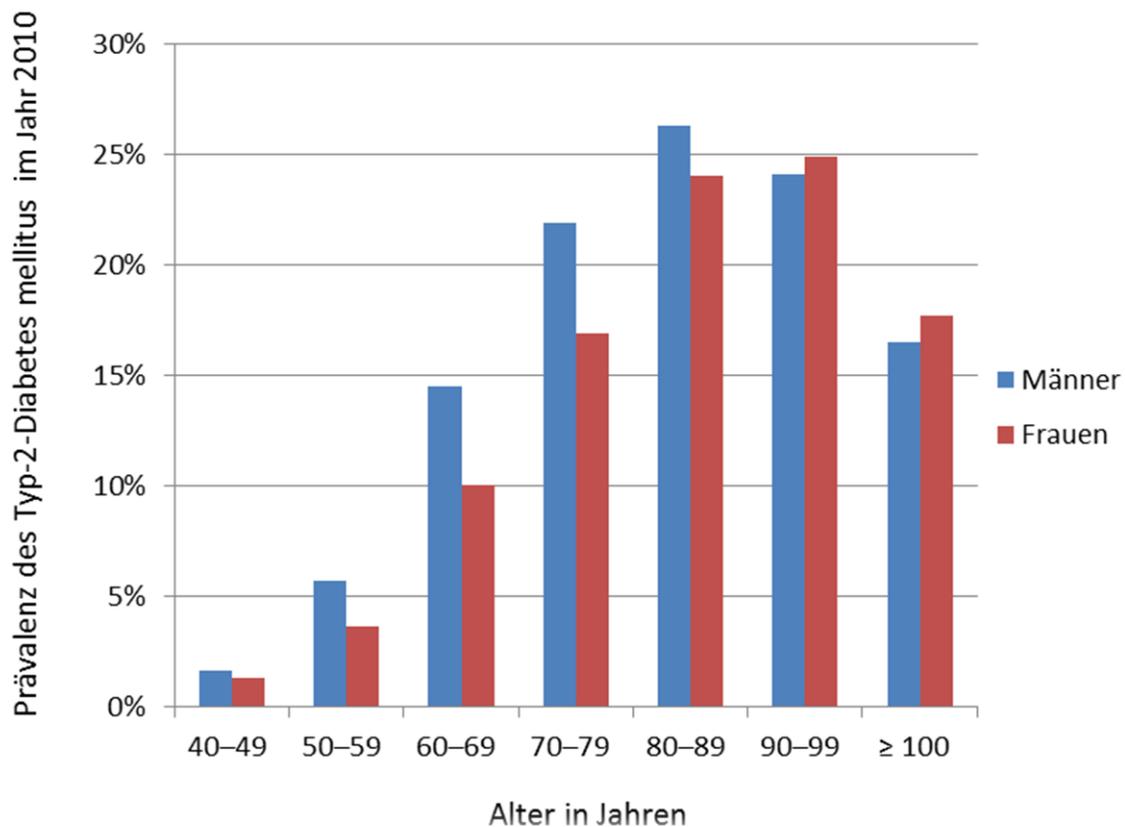


Abbildung 4: Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus nach Altersgruppen und Geschlecht

Quelle: erstellt nach (Tamayo et al., 2016)

Die Diabetes-Prävalenz ist auch abhängig von der Zugehörigkeit zur sozialen Schicht. Befragungen zur schulischen und beruflichen Ausbildung der Studie GEDA zeigten eine zunehmende Diabetes-Prävalenz mit abnehmendem Bildungsstatus. Dies bestätigen auch die Studie DEGS1 sowie die Auswertung des Datensatzes der TK (Heidemann et al., 2013; Wilke et al., 2013). Zudem sind regionale Unterschiede erkennbar (Willert et al., 2012). 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; RKI, 2011) bzw. 8,1% versus 7,0% (Heidemann et al., 2013). Wilke et al. zeigen des Weiteren, dass die alters- und geschlechtsstandardisierte Lebenszeitprävalenz für Typ-2-Diabetes mellitus in Hamburg mit 4,23% am niedrigsten und in Sachsen mit 8,20% am höchsten ist (Wilke et al., 2013). Es bestehen auch einzelne Anhaltspunkte in der Literatur, dass regionale und sozioökonomische Faktoren auch auf die erhaltene Therapie in Deutschland einen Einfluss haben (Willert et al., 2012; Tamayo et al., 2014).

Inzidenz

Daten zur Inzidenz für Typ-2-Diabetes mellitus liefern die Studie KORA, der Datensatz der TK und der DIMDI-Datensatz (Rathmann et al., 2009; Wilke et al., 2013; Tamayo et al., 2016).

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

Zur Inzidenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Gesamtbevölkerung liegen belastbare Daten für Typ-2-Diabetiker vor. Bei Männern in der Altersgruppe von 55-74 Jahren lag die Inzidenzrate bei 20,2 pro 1.000 Personenjahre, bei den gleichaltrigen Frauen bei 11,3 pro 1.000 Personenjahre. Dies entspricht einer Zahl von 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der älteren deutschen Bevölkerung (Rathmann et al., 2009). In der Auswertung des Datensatzes der TK sind ebenfalls Inzidenzraten für Typ-2-Diabetes mellitus nach Altersgruppen angegeben. Für alle Männer lagen diese bei 2,841 Fällen pro 1.000 Personenjahre und für alle Frauen bei 1,690 Fällen pro 1.000 Personenjahre. Die Inzidenzraten steigen mit dem Lebensalter deutlich auf bis zu 15,036 Fälle pro 1.000 Personenjahre bei Männern bzw. 18,751 Fälle pro 1.000 Personenjahre bei Frauen für die Altersgruppe ab 90 Jahren an (Wilke et al., 2013). Anhand des DIMDI-Datensatzes werden Inzidenzraten getrennt nach Geschlecht für verschiedene Altersgruppen dargestellt (Tamayo et al., 2016). In dieser Auswertung war die Inzidenz für Männer in allen Altersgruppen höher als für Frauen. Die Inzidenz war bei Männern und Frauen in der Altersgruppe 80-89 Jahre mit 29 (Männer) bzw. 24 (Frauen) pro 1.000 Personenjahre am höchsten. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern ist die niedrigste Inzidenzrate bei den unter 60-jährigen zu finden. Insgesamt ergab sich eine Inzidenzrate von 16 (Männer) bzw. 13 (Frauen) pro 1.000 Personenjahre ab einem Alter von 40 Jahren aufwärts (Tamayo et al., 2016).

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 (alle Diabetes-Typen) in Deutschland im zeitlichen Verlauf werden die Daten des Gesundheitsmonitoring des RKI herangezogen. Hierzu gehören der BGS98 (Thefeld, 1999) sowie die Studie DEGS1 (Heidemann et al., 2013). Die Studie DEGS1 weist ein Mischdesign auf, welches Quer- und Längsschnitt-Analysen ermöglicht, da auch Teilnehmer der Studie BGS98 erneut befragt wurden (Heidemann et al., 2013). Aus diesem Grund ist eine Veränderung der Prävalenz aus diesen Daten gut ableitbar. Die Lebenszeitprävalenz des bekannten Diabetes mellitus ist von 5,2%, wie in der Studie BGS98 beobachtet (Thefeld, 1999), auf 7,2% gemäß DEGS1-Daten gestiegen (Heidemann et al., 2013). Demnach nahm die Prävalenz innerhalb der zwölf Jahre zwischen den Endpunkten der beiden Befragungs- und Untersuchungssurveys um absolut zwei Prozentpunkte bzw. relativ 38% zu (Heidemann et al., 2013). Unterstellt man in diesem Zeitraum einen linearen Anstieg der Prävalenz von Diabetes mellitus, so erhöhte sich diese pro Jahr um durchschnittlich 0,17 Prozentpunkte. Betrachtet man die Auswertung des DIMDI-Datensatzes, so war dort ein Anstieg der Prävalenz um 0,2% zu verzeichnen (von 9,7% im Jahr 2009 auf 9,9% im Jahr 2010) (Tamayo et al., 2016). Dies liegt in einer vergleichbaren Größenordnung mit der angenommenen Steigerung aus den Daten der Studie BGS98 und Studie DEGS1. Die Veränderung der Prävalenz für die nächsten fünf Jahre wird daher unter der Annahme eines Anstiegs der Prävalenz um 0,17% pro Jahr berechnet.

Schreibt man diese lineare Steigerung bis zum Jahr 2022 fort, ergibt sich eine Prävalenz des bekannten Diabetes mellitus (alle Typen) in Höhe von 9,4%, wobei Demografieeffekte bereits berücksichtigt sind. Eine Übersicht zur prognostizierten Prävalenzentwicklung seit 2011 und eine Berechnung des relativen Anteils für Typ-2-Diabetes (85% der jeweiligen Gesamtprävalenz) ist auf Basis der Publikationen des RKI (Thefeld, 1999; Heidemann et al., 2013) in Tabelle 3-C dargestellt.

Tabelle 3-C: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 2011 bis 2022

Jahr	Standardisierte Diabetes-Gesamtprävalenz (%) – Behandlungsprävalenz standardisiert auf Wohnbevölkerung (Thefeld, 1999; Heidemann et al., 2013)	Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus (%) (errechnet aus 85% der Behandlungsprävalenz)
2011	7,2	6,1
2012	7,4	6,3
2013	7,5	6,4
2014	7,7	6,5
2015	7,9	6,7
2016	8,0	6,8
2017	8,2	7,0
2018	8,4	7,1
2019	8,5	7,3
2020	8,7	7,4
2021	8,9	7,6
2022	9,4	8,0

Als Ursachen für einen solchen Anstieg werden neben demografischen Veränderungen auch eine bessere und frühere Identifikation von Diabetikern durch Ärzte, eine höhere Sensibilität für chronische Erkrankungen bei Ärzten und in der Bevölkerung sowie eine bessere Diagnosestellung durch DMP diskutiert (Häussler et al., 2010). Screeninguntersuchungen zeigen, dass die Dunkelziffer von bislang nicht diagnostizierten Fällen von Diabetes bzw. von frühen Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels (Prädiabetes) erheblich ist. Der erwartete Zuwachs der Diabetes-Prävalenz wird somit v. a. auf eine Zunahme des Typ-2-Diabetes mellitus zurückgeführt (Hauner, 2012).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-1 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). Die

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ¹	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ¹
AWG-C Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus - Metformin+Saxagliptin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin)	AWG-C 150.511 bis 164.057 (Maximale Population)	AWG-C 130.794 bis 142.566 (Maximale Population)
1: Prävalenz mit Alter ≥ 18 . Die maximale Population umfasst alle Patienten, die eine Dreifachtherapie (Metformin und zwei weitere Antidiabetika [außer Insulin]) erhalten. Untergrenze: keine Einschränkung der Metformin-Dosis. Obergrenze: Metformin-Dosis mindestens 1.700 mg/Tag AWG: Anwendungsgebiet; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Berechnungen in Tabelle 3-1 beruhen auf folgenden Grundlagen:

Validierung der IMS-Daten

Um die Anzahl der Patienten abschätzen zu können, für die eine Behandlung mit Komboglyze® in dem zutreffenden Indikationsgebiet infrage kommt, wurden Daten aus dem IMS® Disease Analyzer (Datenstand 11/2015; Zeitraum 01/2014 bis 12/2014) ausgewertet. Der IMS® Disease Analyzer greift auf komplette Patientenakten von Patienten innerhalb einer Praxis zurück. Das Instrument beinhaltet mehr als 2.500 Praxen und über 3.100 Ärzte (Allgemeinärzte und viele Facharztgruppen) mit insgesamt mehr als 20 Mio aEMR (anonymized Electronic Medical Records), die teilweise bis 1992 zurückverfolgt werden können. Für die Generierung der Daten wurden 920 Praxen hausärztlich tätiger Allgemeinärzte, Praktiker, Internisten (HAPI) sowie von Diabetologen eingeschlossen. Alle Prävalenzdaten wurden aus dem Jahr 2014 für die Zielpopulation herangezogen (IMS® Disease Analyzer, 2015).

Zunächst wurde die Repräsentativität des Datensatzes überprüft. Hierzu wurde für die Jahre 2001 bis 2014 jeweils die Diabetes-Prävalenz aus den IMS® Disease Analyzer (IMS® Disease Analyzer, 2011; IMS® Disease Analyzer, 2013; IMS® Disease Analyzer, 2015) berechnet und auf Deutschland hochgerechnet (Statistisches Bundesamt, 2017b). Diese Daten wurden dann beispielhaft mit publizierten Daten zur Diabetesprävalenz in Deutschland verglichen (Thefeld, 1999; Hoffmann und Icks, 2011; Heidemann et al., 2013; Tamayo et al., 2016). Diese Publikationen boten die beste Vergleichbarkeit, da sie zum einen Angaben zu verschiedenen Jahren machen (Hoffmann und Icks, 2011) bzw. sich aus den Daten des Gesundheitsmonitoring des RKI (Thefeld, 1999; Heidemann et al., 2013) zwischen 1999 und 2011 die Prävalenzen berechnen lassen. Da in den Publikationen von Hoffmann F. et al., Thefeld sowie Heidemann C. et al. nur Angaben zur Diabetesprävalenz insgesamt gemacht wurden (Typ 1 und Typ 2 kombiniert), wurde die Prävalenz für Diabetes Typ 2 auf einen Anteil von 85% an der Gesamtdiabetikerzahl geschätzt. Für die Publikation Tamayo et al. lagen Prävalenzen für Typ-2-Diabetes mellitus (GKV-Mitglieder) aus den Jahren 2009 und 2010 vor. Diese Zahlen sind gegenüber den Daten aus dem IMS® Disease Analyzer für die Gesamtbevölkerung etwas überschätzt. Dies begründet sich darin, dass bei Tamayo et al. 2016 nicht die Gesamtbevölkerung, sondern nur GKV-Mitglieder eingeflossen sind. Die Prävalenz bei privat Krankenversicherten (3,8%) ist geringer als bei gesetzlich Krankenversicherten (7,5%) (Heidemann et al., 2013), was eine niedrigere Prävalenz in der Gesamtbevölkerung bedeuten würde. Da jedoch 86,9% der deutschen Bevölkerung in der GKV versichert sind (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2017; Statistisches Bundesamt, 2017a), werden die Abweichungen als geringfügig erachtet. Mit diesen Annahmen ergeben sich im Vergleich:

Tabelle 3-D: Prävalenz Typ-2-Diabetes

(IMS: Gesamtpopulation; Hoffman F. et al.: 18-79-Jährige, Thefeld/Heidemann: Gesamtpopulation, Tamayo et al. 2016: >40 Jahre)

Quelle Jahr	IMS® Disease Analyzer	Hoffmann F. et al. 2011	Thefeld 1999 sowie Heidemann C. et al. 2013	Tamayo et al. 2016
2001	4,1% ^a	-	4,7% ^c	-
2002	4,2% ^a	-	4,8% ^c	-
2003	4,4% ^a	-	5,0% ^c	-
2004	5,1% ^a	5,3% ^b	5,1% ^c	-
2005	5,8% ^a	5,4% ^b	5,3% ^c	-
2006	5,8% ^a	5,5% ^b	5,4% ^c	-
2007	6,7% ^a	6,1% ^b	5,6% ^c	-
2008	7,0% ^a	6,8% ^b	5,7% ^c	-
2009	7,4% ^a	-	5,8% ^c	6,9%
2010	7,5% ^a	-	6,0% ^c	7,3%
2011	8,3% ^a	-	6,1%	-
2012	8,3% ^a	-	-	-
2013	8,7% ^a	-	-	-
2014	8,4% ^a	-	-	-

Quellen: (Thefeld, 1999; Hoffmann und Icks, 2011; IMS® Disease Analyzer, 2011; Heidemann et al., 2013; IMS® Disease Analyzer, 2013; IMS® Disease Analyzer, 2015; Tamayo et al., 2016; Statistisches Bundesamt, 2017b)

a: Diabetes-Prävalenz berechnet auf Basis der Daten des IMS® Disease Analyzer (IMS® Disease Analyzer, 2011; IMS® Disease Analyzer, 2015) und Hochrechnung auf Deutschland (Statistisches Bundesamt, 2017b)

b: Werte berechnet durch Multiplikation der publizierten Diabetes-Gesamtprävalenz (Hoffmann und Icks, 2011) mit Faktor 0,85 (Anteil Typ-2-Diabetes mellitus)

c: Werte berechnet basierend auf der vom RKI publizierten Diabetes-Gesamtprävalenz 1999 und 2011 (Thefeld, 1999; Heidemann et al., 2013) durch lineare Interpolation zwischen 1999 (5,2% in BGS98) und 2011 (7,2% in DEGS1). Annahme: 85% Anteil Typ-2-Diabetes mellitus.

BGS: Bundes-Gesundheitssurvey; DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland; RKI: Robert Koch Institut

Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen, die auf eine gute Repräsentativität des IMS® Disease Analyzers hinweist. Die Daten des IMS® Disease Analyzers können daher zur Abschätzung der Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Saxagliptin in den jeweiligen Indikationsgebieten infrage kommen, genutzt werden. Die Prävalenz-Zahlen des IMS® Disease Analyzers liegen dabei ab dem Jahr 2005 höher als die bei Hoffmann F. et al. 2011 und Thefeld 1999/Heidemann C. et al. 2013, sind jedoch vergleichbar mit den Daten aus Tamayo et al. 2016. Eine mögliche leichte Überschätzung der aus dem IMS® Disease Analyzer abgeleiteten Patientenzahlen ist daher nicht auszuschließen.

Patientenzahl der Zielpopulation

Als Bevölkerung in Deutschland werden 82,2 Millionen Personen (Statistisches Bundesamt, 2017a) angenommen.

Es besteht eine Prävalenz des Diabetes mellitus insgesamt von 5,9 Millionen Patienten (Herleitung siehe oben, kurz: Diabetes-Gesamtprävalenz der Gesamtbevölkerung von 7,2% (Heidemann et al., 2013)), davon sind 85% Typ-2-Diabetiker (Icks et al., 2005; Häussler et al., 2010; Hauner, 2011), d. h. rund 5,0 Millionen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus.

Die Behandlungszahlen der Typ-2-Diabetiker nach Therapiestufe werden unten weiter differenziert (IMS[®] Disease Analyzer, 2015). Einschränkend muss gemäß Zulassung zunächst das Alter berücksichtigt werden, da für Komboglyze[®] eine Einschränkung der Zielpopulation auf ein Lebensalter von ≥ 18 Jahren besteht (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2012; AstraZeneca GmbH, 2017).

Weiterhin besteht eine Einschränkung der Zielpopulation im Falle einer schweren Niereninsuffizienz (siehe Abschnitt 4.4 in (AstraZeneca GmbH, 2017)). Da nur Kombinationen mit Metformin berücksichtigt werden und Metformin bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert ist, sind diese Patienten nicht in der Zielpopulation enthalten.

Am Ende der Berechnung wird die Zielpopulation für die in der GKV versicherten Patienten angepasst. Der Anteil der in der GKV versicherten Patienten beträgt 86,9% (71,405 Millionen GKV-Versicherte/82,2 Millionen Einwohner=86,9%) entsprechend der bevorzugt zu verwendenden Quelle der Dossievorlage (Bundesministerium für Gesundheit (BMG), 2017; Statistisches Bundesamt, 2017a).

Die Einzelschritte der Ermittlung der Patientenzahl sind im Detail den folgenden Tabellen zu entnehmen. Die Zahlen zur Detailverteilung der Antidiabetika beruhen auf Daten und Berechnungen aus dem Disease Analyzer der Firma IMS. Für die Prävalenzdaten wurde das Jahr 2014 herangezogen. Unter den Patienten im Alter über 18 Jahren, die in diesem Zeitraum die Praxen besucht haben, waren auf Deutschland hochgerechnet 6.782.915 Typ-2-Diabetiker (verifiziert anhand gesicherter Diagnose Typ-2-Diabetes mellitus bzw. Verordnung aus dem OAD-Markt). In dieser Gruppe wurden 5.727.047 Patienten medikamentös behandelt (IMS[®] Disease Analyzer, 2015). Ausgehend von dieser Patientenzahl wurden die medikamentösen Behandlungen weiter differenziert und daraus die oben angegebenen Zahlen berechnet (Details zur Methodik und Berechnung, siehe Referenzen (IMS[®] Disease Analyzer, 2015)). Basierend auf den IMS-Zahlen wurde lediglich noch die beschriebene Anpassung für GKV-Versicherte (86,9%) vorgenommen.

Um die Unsicherheit bei der Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu quantifizieren, wurde jeweils ein 95%-Konfidenzintervall berechnet. Ausgehend von einer angenommenen Multinomialverteilung der vorliegenden Patientenzahlen, wurden die Konfidenzintervalle für jede Behandlungsmodalität unter Verwendung der Wilson-Formel ermittelt (IMS[®] Disease Analyzer, 2015). Auf diese Weise konnte bei den einzelnen Populationen jeweils eine Spanne mit einer unteren und einer oberen Grenze angegeben

werden. Die Wilson-Formel ist als Methode der Quantifizierung der Unsicherheit breit akzeptiert und liefert eine angemessene Abschätzung der Unsicherheit (Brown et al., 2001).

Die Anpassung an die Zielpopulation von Komboglyze® ist bei den Zahlen des IMS® Disease Analyzers durch die Patientencharakteristika (über das Alter) und die Auswahl von Dreifachkombinationen, die Metformin beinhalten, berücksichtigt. Dies entspricht der Obergrenze der Zielpopulation. Die Obergrenze stellt eine leichte Überschätzung dar, da auch Patienten enthalten sind, die weniger als 850 mg Metformin erhalten. Zudem wurde für die Berechnung der Untergrenze der Zielpopulation die minimale Metformin-Dosis von 1.700 mg/Tag bei einer regulären zweimal täglichen Einnahme von Komboglyze® angenommen. Die Untergrenze stellt eine leichte Unterschätzung der Zielpopulation dar, da Patienten durch einmal tägliche Gabe von Komboglyze® auch eine geringere Metformin-Dosis von minimal 850 mg/Tag einnehmen können.

Tabelle 3-E: Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten nach Therapie (Jahr 2014)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland¹	Hochgerechnete Population für Deutschland: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall)¹
Antidiabetische Therapie (ohne Insulin)		
Monotherapie	2.647.736	2.645.246 bis 2.650.226
Zweifachtherapie	1.068.380	1.066.521 bis 1.070.240
Dreifachtherapie	166.583	165.794 bis 167.374
Mehrfachtherapie (≥4 Antidiabetika)	7.553	7.384 bis 7.725
Insulintherapie		
Insulin Monotherapie	930.896	929.140 bis 932.653
Kombination Insulin + weitere Antidiabetika (≥1 Antidiabetika)	905.901	904.166 bis 907.639
Daten für 2014 aus (IMS® Disease Analyzer, 2015)		
1: Prävalenz mit Alter ≥18. Die dargestellten Patientenzahlen sind nicht für den GKV-Anteil sowie für nicht in der Zulassung des Arzneimittels abgedeckte Patienten korrigiert. Die dargestellten Zahlen sind auf ganze Zahlen gerundet.		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Diese in Tabelle 3-E genannten Patientenpopulationen differenzieren sich nach IMS® Disease Analyzer-Daten (IMS® Disease Analyzer, 2015) wie folgt weiter. Dabei werden von den Dreifachkombinationen (ohne Insulin) nur diejenigen berücksichtigt, bei denen Metformin enthalten ist:

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

Tabelle 3-F: Anzahl der Typ-2-Diabetes-Patienten in Dreifach-Kombinationstherapie mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Metformin+ zwei weitere Antidiabetika [außer Insulin]) (Jahr 2014) – Obergrenze (maximale Population)

Therapieregime ¹	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland ²	Hochgerechnete Population für Deutschland: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall) ³
Dreifachtherapie – maximale Population³	164.057	163.275 bis 164.843
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Sulfonylharnstoffe	80.313	79.763 bis 80.867
DPP-4-Inhibitoren+Metformin+Sulfonylharnstoffe	24.453	24.149 bis 24.761
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Glinide	10.716	10.515 bis 10.921
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+SGLT-2-Inhibitoren	8.094	7.920 bis 8.272
GLP-1-Analoga+Metformin+Sulfonylharnstoffe	6.669	6.511 bis 6.831
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Metformin +Sulfonylharnstoffe	6.527	6.370 bis 6.687
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+GLP-1-Analoga	3.563	3.447 bis 3.681
DPP-4-Inhibitoren+Glinide+Metformin	3.021	2.915 bis 3.131
Alpha-Glukosidasehemmer+DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination	2.822	2.719 bis 2.928
Alpha-Glukosidasehemmer+Metformin+Sulfonylharnstoffe	2.166	2.077 bis 2.259
DPP-4-Inhibitoren+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	1.824	1.742 bis 1.910
GLP-1-Analoga+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	1.311	1.242 bis 1.384
DPP-4-Inhibitoren+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	1.197	1.131 bis 1.267
GLP-1-Analoga+Glinide+Metformin	998	937 bis 1.061
Alpha-Glukosidasehemmer+DPP-4-Inhibitoren+Metformin	827	772 bis 885
Metformin+ SGLT-2-Inhibitoren+Sulfonylharnstoffe	741	690 bis 796
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Glinide+Metformin	656	607 bis 708
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination +SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	656	607 bis 708
DPP-4-Inhibitoren+GLP-1-Analoga+Metformin	627	580 bis 678
SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination +Sulfonylharnstoffe	627	580 bis 678
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Glitazone	599	552 bis 648
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination +GLP-1-Analoga+Metformin	542	498 bis 589

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

Therapieregime¹	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland²	Hochgerechnete Population für Deutschland: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall)³
DPP-4-Inhibitoren+Glitazone in Fixdosiskombination	485	443 bis 530
Metformin+Sulfonylharnstoffe+Glitazone	485	443 bis 530
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	399	362 bis 440
DPP-4-Inhibitoren+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	371	335 bis 410
GLP-1-Analoga+Glitazone in Fixdosiskombination	342	308 bis 380
Glinide+Metformin+Sulfonylharnstoffe	342	308 bis 380
Alpha-Glukosidasehemmer+DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Metformin	285	254 bis 320
Alpha-Glukosidasehemmer+GLP-1-Analoga+Metformin	285	254 bis 320
DPP-4-Inhibitoren+Metformin+Glitazone	285	254 bis 320
GLP-1-Analoga+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	257	227 bis 290
Sulfonylharnstoffe+Glitazone in Fixdosiskombination	257	227 bis 290
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Glitazone in Fixdosiskombination	171	147 bis 199
GLP-1-Analoga+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	171	147 bis 199
GLP-1-Analoga+Metformin+Glitazone	171	147 bis 199
Glinide+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	171	147 bis 199
Glinide+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	86	69 bis 106
Glinide+Glitazone in Fixdosiskombination	86	69 bis 106
Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Sulfonylharnstoffe	86	69 bis 106
Alpha-Glukosidasehemmer+Metformin+Glitazone	57	44 bis 74
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	57	44 bis 74
Glinide+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	57	44 bis 74
Glitazone in Fixdosiskombination+Metformin+Sulfonylharnstoffe	57	44 bis 74
Alpha-Glukosidasehemmer+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	29	20 bis 41
Alpha-Glukosidasehemmer+Glitazone in Fixdosiskombination	29	20 bis 41

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

Therapieregime ¹	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland ²	Hochgerechnete Population für Deutschland: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall) ³
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Metformin +Glitazone in Fixdosiskombination	29	20 bis 41
GLP-1-Analoga+Metformin+Glitazone in Fixdosiskombination	29	20 bis 41
Glinide+Metformin+Glitazone	29	20 bis 41
<p>Daten für 2014 aus (IMS[®] Disease Analyzer, 2015)</p> <p>1: Dreifachkombinationen aus Metformin+ zwei weitere Antidiabetika (außer Insulin). Fixdosiskombinationen stellen Kombinationen mit Metformin dar, zusätzliche Dosisanpassung über freie Metformingabe möglich.</p> <p>2: Prävalenz mit Alter ≥18. Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil korrigiert. Die Korrektur für den GKV-Anteil findet sich in Tabelle 3-1.</p> <p>3: Die Zahlen wurden auf Basis gerundeter Ausgangswerte berechnet. Das Konfidenzintervall wurde anhand der Methodik des IMS[®] Disease Analyzers (IMS[®] Disease Analyzer, 2015) selbst berechnet.</p> <p>DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; SGLT-2: Natrium-Glucose Cotransporter 2</p>		

Tabelle 3-G: Anzahl der Typ-2-Diabetes-Patienten in Dreifach-Kombinationstherapie mit blutzuckersenkenden Arzneimitteln (Metformin+ zwei weitere Antidiabetika [außer Insulin]) (Jahr 2014) – Untergrenze (maximale Population)

Therapieregime ¹	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland ²	Hochgerechnete Population für Deutschland: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall) ³
Dreifachtherapie – maximale Population³	150.511	149.761 bis 151.265
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Sulfonylharnstoffe	80.313	79.763 bis 80.867
DPP-4-Inhibitoren+Metformin+Sulfonylharnstoffe	16.504	16.254 bis 16.757
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Glinide	10.716	10.515 bis 10.921
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+SGLT-2-Inhibitoren	8.094	7.920 bis 8.272
GLP-1-Analoga+Metformin+Sulfonylharnstoffe	5.439	5.296 bis 5.585
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Metformin +Sulfonylharnstoffe	6.527	6.370 bis 6.687
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+GLP-1-Analoga	3.563	3.447 bis 3.681
DPP-4-Inhibitoren+Glinide+Metformin	1.695	1.616 bis 1.777
Alpha-Glukosidasehemmer+DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination	2.822	2.719 bis 2.928
Alpha-Glukosidasehemmer+Metformin+Sulfonylharnstoffe	1.718	1.639 bis 1.801

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

Therapieregime¹	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland²	Hochgerechnete Population für Deutschland: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall)³
DPP-4-Inhibitoren+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	1.050	989 bis 1.116
GLP-1-Analoga+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	874	818 bis 934
DPP-4-Inhibitoren+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	1.197	1.131 bis 1.267
GLP-1-Analoga+Glinide+Metformin	691	641 bis 744
Alpha-Glukosidasehemmer+DPP-4-Inhibitoren+Metformin	723	672 bis 778
Metformin+ SGLT-2-Inhibitoren+Sulfonylharnstoffe	412	374 bis 453
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Glinide+Metformin	656	607 bis 708
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination +SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	656	607 bis 708
DPP-4-Inhibitoren+GLP-1-Analoga+Metformin	513	470 bis 559
SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination +Sulfonylharnstoffe	627	580 bis 678
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Glitazone	599	552 bis 648
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination +GLP-1-Analoga+Metformin	542	498 bis 589
DPP-4-Inhibitoren+Glitazone in Fixdosiskombination	485	443 bis 530
Metformin+Sulfonylharnstoffe+Glitazone	215	188 bis 246
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Metformin +SGLT-2-Inhibitoren	399	362 bis 440
DPP-4-Inhibitoren+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	371	335 bis 410
GLP-1-Analoga+Glitazone in Fixdosiskombination	342	308 bis 380
Glinide+Metformin+Sulfonylharnstoffe	274	243 bis 308
Alpha-Glukosidasehemmer+DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Metformin	285	254 bis 320
Alpha-Glukosidasehemmer+GLP-1-Analoga+Metformin	285	254 bis 320
DPP-4-Inhibitoren+Metformin+Glitazone	95	78 bis 116
GLP-1-Analoga+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	257	227 bis 290
Sulfonylharnstoffe+Glitazone in Fixdosiskombination	257	227 bis 290
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Glitazone in Fixdosiskombination	171	147 bis 199

Therapieregime ¹	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland ²	Hochgerechnete Population für Deutschland: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall) ³
GLP-1-Analoga+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	171	147 bis 199
GLP-1-Analoga+Metformin+Glitazone	171	147 bis 199
Glinide+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	171	147 bis 199
Glinide+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	86	69 bis 106
Glinide+Glitazone in Fixdosiskombination	86	69 bis 106
Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Sulfonylharnstoffe	86	69 bis 106
Alpha-Glukosidasehemmer+Metformin+Glitazone	57	44 bis 74
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination +Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	57	44 bis 74
Glinide+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	57	44 bis 74
Glitazone in Fixdosiskombination+Metformin +Sulfonylharnstoffe	57	44 bis 74
Alpha-Glukosidasehemmer+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	29	20 bis 41
Alpha-Glukosidasehemmer+Glitazone in Fixdosiskombination	29	20 bis 41
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Metformin +Glitazone in Fixdosiskombination	29	20 bis 41
GLP-1-Analoga+Metformin+Glitazone in Fixdosiskombination	29	20 bis 41
Glinide+Metformin+Glitazone	29	20 bis 41
Daten für 2014 aus (IMS [®] Disease Analyzer, 2015) 1: Dreifachkombinationen aus Metformin+ zwei weitere Antidiabetika (außer Insulin). Fixdosiskombinationen stellen Kombinationen mit Metformin dar, zusätzliche Dosisanpassung über freie Metformingabe möglich. 2: Prävalenz mit Alter ≥ 18 und minimaler Metformin-Dosis von 1.700 mg/Tag. Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil korrigiert. Die Korrektur für den GKV-Anteil findet sich in Tabelle 3-1. 3: Die Zahlen wurden auf Basis gerundeter Ausgangswerte berechnet. Das Konfidenzintervall wurde anhand der Methodik des IMS [®] Disease Analyzers (IMS [®] Disease Analyzer, 2015) selbst berechnet. DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; SGLT-2: Sodium-Glucose Cotransporter 2		

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

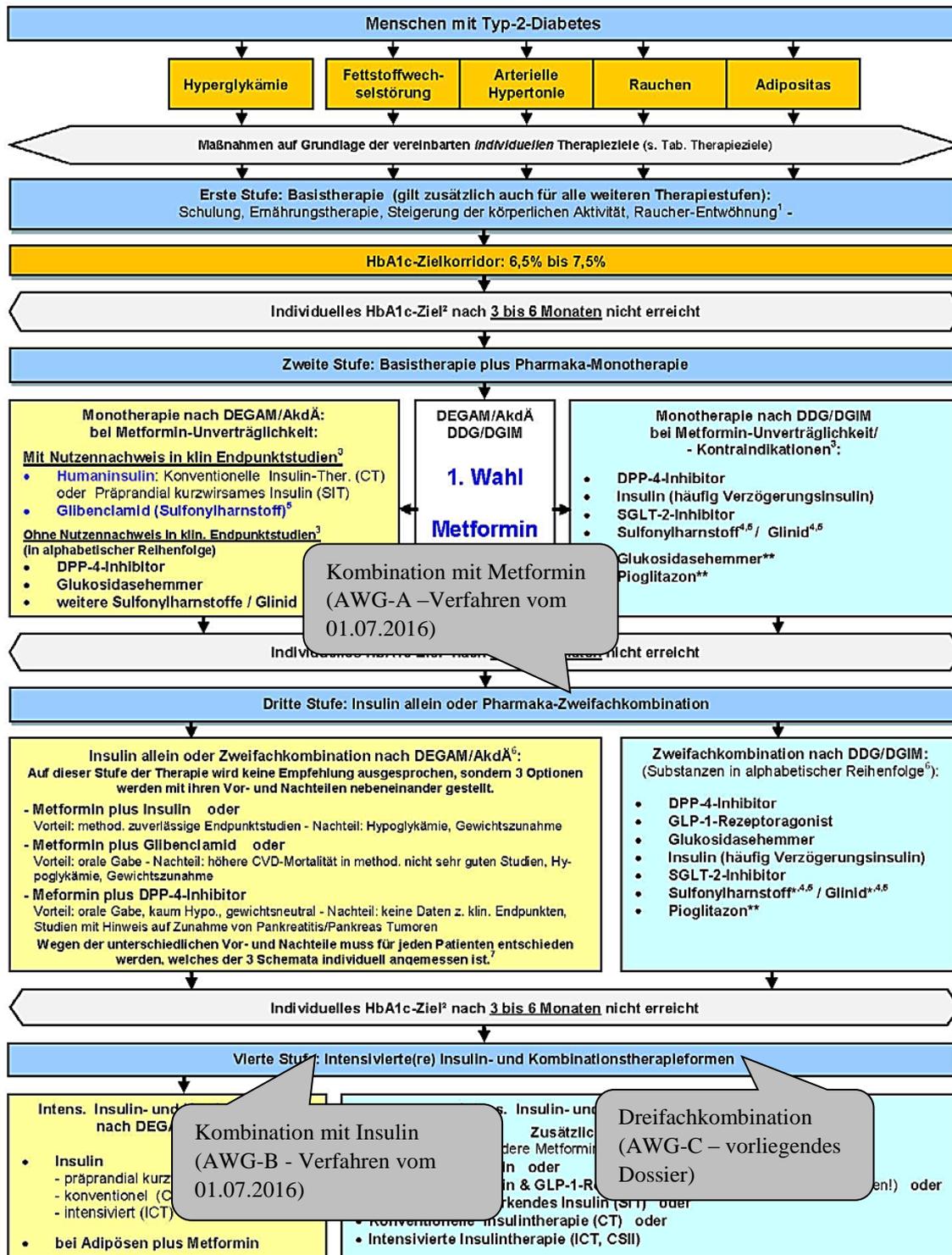


Abbildung 5: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes

Quelle: Nationale Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014) (mit Zielpopulation für Komboglyze® in grauen Sprechblasen hinzugefügt).

AkdÄ: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; AWG: Anwendungsgebiet; CSII: Kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion; CT: Konventionelle Insulintherapie; CVD: Kardiovaskuläre Erkrankung; DDG: Deutsche Diabetes-Gesellschaft; DEGAM: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin;

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

DGIM: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin; DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin A; ICT: Intensivierte Insulintherapie; SGLT-2: Natrium-Glucose Cotransporter 2; SIT: Präprandial kurzwirkendes Insulin

Die Zielpopulation wurde immer nach der maximalen Patientenzahl ermittelt, in deren Therapie auf der jeweiligen Therapiestufe Metformin enthalten ist und ein weiterer Bestandteil theoretisch durch Saxagliptin ersetzt werden könnte bzw. deren Therapie bereits eine Kombination aus Metformin und einem DPP-4-Inhibitor enthält. Die Zielpopulation der Kombinationstherapie mit Metformin+Saxagliptin entspricht in diesem AWG Patienten, bei denen eine Therapie, basierend auf Metformin und einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) und nicht medikamentöser Verfahren, unzureichend zur Erreichung der Therapieziele ist (AstraZeneca GmbH, 2017).

Die NVL gibt keine eindeutige Empfehlung zu Mehrfachkombinationen: Der Therapiealgorithmus von DEGAM und AkdÄ spricht sich gegen eine Dreifachkombination von OAD aus, während laut Algorithmus von DDG und DGIM Dreifachkombinationen von OAD wünschenswert und sinnvoll sein können (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA stuft Mehrfachkombinationen mit drei oder mehr Wirkstoffen aufgrund der schlechten Steuerbarkeit als nicht sinnvoll ein (G-BA (Klipper), 2012). Demnach werden im vorliegenden Dossier für die Berechnung der Zielpopulationen nur Dreifachkombinationen berücksichtigt.

Die Zielpopulation umfasst Patienten, die Metformin+Saxagliptin in Kombination mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) erhalten können. Diese Population entspricht im größtmöglichen Umfang allen Patienten, die derzeit eine Kombination aus drei blutzuckersenkenden Arzneimitteln erhalten, von denen eines Metformin ist und eines durch Saxagliptin ersetzt werden könnte.

Für die Dreifachkombinationen werden, neben der maximalen Population (Tabelle 3-F [Obergrenze] und Tabelle 3-G [Untergrenze]), die drei bedeutendsten Kombinationen weiter betrachtet:

- Variante 1 (V1): Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin mit Sulfonylharnstoffen
- Variante 2 (V2): Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin mit SGLT-2-Inhibitoren
- Variante 3 (V3): Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin mit GLP-1-Analoga

Da einige Patienten beispielsweise sowohl Sulfonylharnstoffe als auch SGLT-2-Inhibitoren erhalten und jeweils die eine oder andere Komponente durch Saxagliptin ersetzt werden könnte, überschneiden sich die Patienten in den Varianten, nicht jedoch die Patienten der maximalen Population.

Zur Berechnung der Varianten der Zielpopulation wurden die Populationen der Dreifachtherapien summiert, bei denen **Metformin** mit **Sulfonylharnstoffen** bzw. **SGLT-2-Inhibitoren** oder **GLP-1-Analoga** kombiniert wurde. Die Berechnungen wurden jeweils parallel für die Obergrenze (jegliche Metformin-Dosis, Variante a) und Untergrenze (minimale Metformin-Dosis ≥ 1.700 mg/Tag, Variante b) durchgeführt.

Tabelle 3-H: Zielpopulation der Typ-2-Diabetes-Patienten in der GKV mit Dreifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin+Sulfonylharnstoff (Jahr 2014) – Obergrenze (V1a)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland ¹	Zielpopulation in der GKV (86,9% der Patienten) ²	Zielpopulation in der GKV: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall) ²
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Sulfonylharnstoffe	80.313	69.792	69.279 bis 70.309
DPP-4-Inhibitoren+Metformin +Sulfonylharnstoffe	24.453	21.250	20.967 bis 21.537
GLP-1-Analoga+Metformin+Sulfonylharnstoffe	6.669	5.795	5.648 bis 5.946
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination +Metformin +Sulfonylharnstoffe	6.527	5.672	5.526 bis 5.821
Alpha-Glukosidasehemmer +Metformin+Sulfonylharnstoffe	2.166	1.882	1.799 bis 1.969
Metformin+ SGLT-2-Inhibitoren+Sulfonylharnstoffe	741	644	596 bis 696
SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination +Sulfonylharnstoffe	627	545	501 bis 593
Metformin+Sulfonylharnstoffe+Glitazone	485	421	383 bis 463
Glinide+Metformin+Sulfonylharnstoffe	342	297	265 bis 333
Sulfonylharnstoffe+Glitazone in Fixdosiskombination	257	223	196 bis 254
Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Sulfonylharnstoffe	86	75	60 bis 94
Glitazone in Fixdosiskombination+Metformin +Sulfonylharnstoffe	57	50	38 bis 66
Summe	122.666	106.646	106.013 bis 107.283
Daten für 2014 aus (IMS [®] Disease Analyzer, 2015) 1: Prävalenz mit Alter ≥ 18 . Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil korrigiert. 2: Die Zahlen wurden auf Basis gerundeter Ausgangswerte berechnet. Das Konfidenzintervall wurde ggf. anhand der Methodik des IMS [®] Disease Analyzers (IMS [®] Disease Analyzer, 2015) selbst berechnet. DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; SGLT-2: Sodium-Glucose Cotransporter 2			

Tabelle 3-I: Zielpopulation der Typ-2-Diabetes-Patienten in der GKV mit Dreifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin+Sulfonylharnstoff (Jahr 2014) – Untergrenze (V1b)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland ¹	Zielpopulation in der GKV (86,9% der Patienten) ²	Zielpopulation in der GKV: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall) ²
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Sulfonylharnstoffe	80.313	69.792	69.279 bis 70.309
DPP-4-Inhibitoren+Metformin +Sulfonylharnstoffe	16.504	14.342	14.109 bis 14.578
GLP-1-Analoga+Metformin+Sulfonylharnstoffe	5.439	4.726	4.593 bis 4.863
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Metformin +Sulfonylharnstoffe	6.527	5.672	5.526 bis 5.821
Alpha-Glukosidasehemmer +Metformin+Sulfonylharnstoffe	1.718	1.493	1.419 bis 1.571
Metformin+ SGLT-2-Inhibitoren+Sulfonylharnstoffe	412	358	323 bis 397
SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination +Sulfonylharnstoffe	627	545	501 bis 593
Metformin+Sulfonylharnstoffe+Glitazone	215	187	162 bis 216
Glinide+Metformin+Sulfonylharnstoffe	274	238	210 bis 270
Sulfonylharnstoffe+Glitazone in Fixdosiskombination	257	223	196 bis 254
Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Sulfonylharnstoffe	86	75	60 bis 94
Glitazone in Fixdosiskombination+Metformin +Sulfonylharnstoffe	57	50	38 bis 66
Summe	112.429	97.701	97.095 bis 98.311
<p>Daten für 2014 aus (IMS[®] Disease Analyzer, 2015)</p> <p>1: Prävalenz mit Alter ≥18 und minimaler Metformin-Dosis von 1.700 mg/Tag. Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil korrigiert.</p> <p>2: Die Zahlen wurden auf Basis gerundeter Ausgangswerte berechnet. Das Konfidenzintervall wurde ggf. anhand der Methodik des IMS[®] Disease Analyzers (IMS[®] Disease Analyzer, 2015) selbst berechnet.</p> <p>DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; SGLT-2: Sodium-Glucose Cotransporter 2</p>			

Tabelle 3-J: Zielpopulation der Typ-2-Diabetes-Patienten in der GKV mit Dreifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin+SGLT-2-Inhibitoren (Jahr 2014) – Obergrenze (V2a)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland ¹	Zielpopulation in der GKV (86,9% der Patienten) ²	Zielpopulation in der GKV: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall) ²
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+SGLT-2-Inhibitoren	8.094	7.034	6.872 bis 7.200
DPP-4-Inhibitoren+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	1.824	1.585	1.509 bis 1.665
GLP-1-Analoga+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	1.311	1.139	1.075 bis 1.207
DPP-4-Inhibitoren+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	1.197	1.040	979 bis 1.105
Metformin+ SGLT-2-Inhibitoren+Sulfonylharnstoffe	741	644	596 bis 696
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination +SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	656	570	525 bis 619
SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination +Sulfonylharnstoffe	627	545	501 bis 593
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Metformin +SGLT-2-Inhibitoren	399	347	312 bis 385
DPP-4-Inhibitoren+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	371	322	289 bis 359
GLP-1-Analoga+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	257	223	196 bis 254
GLP-1-Analoga+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	171	149	127 bis 175
Glinide+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	171	149	127 bis 175
Glinide+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	86	75	60 bis 94
Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Sulfonylharnstoffe	86	75	60 bis 94
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination +Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	57	50	38 bis 66
Glinide+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	57	50	38 bis 66
Alpha-Glukosidasehemmer+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	29	25	17 bis 37
Summe	16.134	14.022	13.792 bis 14.256
Daten für 2014 aus (IMS® Disease Analyzer, 2015)			

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

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland¹	Zielpopulation in der GKV (86,9% der Patienten)²	Zielpopulation in der GKV: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall)²
<p>1: Prävalenz mit Alter ≥ 18. Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil korrigiert.</p> <p>2: Die Zahlen wurden auf Basis gerundeter Ausgangswerte berechnet. Das Konfidenzintervall wurde ggf. anhand der Methodik des IMS[®] Disease Analyzers (IMS[®] Disease Analyzer, 2015) selbst berechnet.</p> <p>DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; SGLT-2: Sodium-Glucose Cotransporter 2</p>			

Tabelle 3-K: Zielpopulation der Typ-2-Diabetes-Patienten in der GKV mit Dreifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin+SGLT-2-Inhibitoren (Jahr 2014) – Untergrenze (V2b)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland¹	Zielpopulation in der GKV (86,9% der Patienten)²	Zielpopulation in der GKV: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall)²
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+SGLT-2-Inhibitoren	8.094	7.034	6.872 bis 7.200
DPP-4-Inhibitoren+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	1.050	912	855 bis 973
GLP-1-Analoga+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	874	760	708 bis 816
DPP-4-Inhibitoren+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	1.197	1.040	979 bis 1.105
Metformin+ SGLT-2-Inhibitoren+Sulfonylharnstoffe	412	358	323 bis 397
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination +SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	656	570	525 bis 619
SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination +Sulfonylharnstoffe	627	545	501 bis 593
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Metformin +SGLT-2-Inhibitoren	399	347	312 bis 385
DPP-4-Inhibitoren+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	371	322	289 bis 359
GLP-1-Analoga+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	257	223	196 bis 254
GLP-1-Analoga+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	171	149	127 bis 175
Glinide+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	171	149	127 bis 175
Glinide+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	86	75	60 bis 94

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland ¹	Zielpopulation in der GKV (86,9% der Patienten) ²	Zielpopulation in der GKV: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall) ²
Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination+Sulfonylharnstoffe	86	75	60 bis 94
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination +Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	57	50	38 bis 66
Glinide+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	57	50	38 bis 66
Alpha-Glukosidasehemmer+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	29	25	17 bis 37
Summe	14.594	12.684	12.465 bis 12.906
Daten für 2014 aus (IMS [®] Disease Analyzer, 2015) 1: Prävalenz mit Alter ≥ 18 und minimaler Metformin-Dosis von 1.700 mg/Tag. Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil korrigiert. 2: Die Zahlen wurden auf Basis gerundeter Ausgangswerte berechnet. Das Konfidenzintervall wurde ggf. anhand der Methodik des IMS [®] Disease Analyzers (IMS [®] Disease Analyzer, 2015) selbst berechnet. DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; SGLT-2: Sodium-Glucose Cotransporter 2			

Tabelle 3-L: Zielpopulation der Typ-2-Diabetes-Patienten in der GKV mit Dreifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin+GLP-1-Analoga (Jahr 2014) – Obergrenze (V3a)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland ¹	Zielpopulation in der GKV (86,9% der Patienten) ²	Zielpopulation in der GKV: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall) ²
GLP-1-Analoga+Metformin+Sulfonylharnstoffe	6.669	5.795	5.648 bis 5.946
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+GLP-1-Analoga	3.563	3.096	2.989 bis 3.207
GLP-1-Analoga+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	1.311	1.139	1.075 bis 1.207
GLP-1-Analoga+Glinide+Metformin	998	867	811 bis 927
DPP-4-Inhibitoren+GLP-1-Analoga+Metformin	627	545	501 bis 593
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination +GLP-1-Analoga+Metformin	542	471	430 bis 515
GLP-1-Analoga+Glitazone in Fixdosiskombination	342	297	265 bis 333
Alpha-Glukosidasehemmer+GLP-1-Analoga+Metformin	285	248	219 bis 281

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

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland ¹	Zielpopulation in der GKV (86,9% der Patienten) ²	Zielpopulation in der GKV: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall) ²
GLP-1-Analoga+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	257	223	196 bis 254
GLP-1-Analoga+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	171	149	127 bis 175
GLP-1-Analoga+Metformin+Glitazone	171	149	127 bis 175
GLP-1-Analoga+Metformin+Glitazone in Fixdosiskombination	29	25	17 bis 37
Summe	14.965	13.004	12.783 bis 13.229

Daten für 2014 aus (IMS[®] Disease Analyzer, 2015)

1: Prävalenz mit Alter ≥18. Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil korrigiert.

2: Die Zahlen wurden auf Basis gerundeter Ausgangswerte berechnet. Das Konfidenzintervall wurde ggf. anhand der Methodik des IMS[®] Disease Analyzers (IMS[®] Disease Analyzer, 2015) selbst berechnet.

DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; SGLT 2: Natrium-Glucose Cotransporter-2

Tabelle 3-M: Zielpopulation der Typ-2-Diabetes-Patienten in der GKV mit Dreifach-Kombinationstherapie auf Basis von Metformin+GLP-1-Analoga (Jahr 2014) – Untergrenze (V3b)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland ¹	Zielpopulation in der GKV (86,9% der Patienten) ²	Zielpopulation in der GKV: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall) ²
GLP-1-Analoga+Metformin+Sulfonylharnstoffe	5.439	4.726	4.593 bis 4.863
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination+GLP-1-Analoga	3.563	3.096	2.989 bis 3.207
GLP-1-Analoga+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren	874	760	708 bis 816
GLP-1-Analoga+Glinide+Metformin	691	600	554 bis 650
DPP-4-Inhibitoren+GLP-1-Analoga+Metformin	513	446	406 bis 489
DPP-4-Inhibitoren in Fixdosiskombination +GLP-1-Analoga+Metformin	542	471	430 bis 515
GLP-1-Analoga+Glitazone in Fixdosiskombination	342	297	265 bis 333
Alpha-Glukosidasehemmer+GLP-1-Analoga+Metformin	285	248	219 bis 281
GLP-1-Analoga+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	257	223	196 bis 254

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

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland ¹	Zielpopulation in der GKV (86,9% der Patienten) ²	Zielpopulation in der GKV: Angabe der Unsicherheit (95%-Konfidenzintervall) ²
GLP-1-Analoga+Metformin+SGLT-2-Inhibitoren in Fixdosiskombination	171	149	127 bis 175
GLP-1-Analoga+Metformin+Glitazone	171	149	127 bis 175
GLP-1-Analoga+Metformin+Glitazone in Fixdosiskombination	29	25	17 bis 37
Summe	12.877	11.190	10.985 bis 11.399
Daten für 2014 aus (IMS [®] Disease Analyzer, 2015) 1: Prävalenz mit Alter ≥ 18 und minimaler Metformin-Dosis von 1.700 mg/Tag. Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil korrigiert. 2: Die Zahlen wurden auf Basis gerundeter Ausgangswerte berechnet. Das Konfidenzintervall wurde ggf. anhand der Methodik des IMS [®] Disease Analyzers (IMS [®] Disease Analyzer, 2015) selbst berechnet. DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; SGLT-2: Sodium-Glucose Cotransporter 2			

Durch Kombination der Daten aus den Tabellen zur maximalen Population (Tabelle 3-1; Obergrenze: Tabelle 3-F; Untergrenze: Tabelle 3-G), Variante 1 (a, Obergrenze: Tabelle 3-H; b, Untergrenze Tabelle 3-I), Variante 2 (a, Obergrenze: Tabelle 3-J; b, Untergrenze Tabelle 3-K) und Variante 3 (a, Obergrenze: Tabelle 3-L; b, Untergrenze Tabelle 3-M) ergibt sich folgendes Bild für die Zielpopulation in der GKV sowie für die jeweiligen Varianten:

Tabelle 3-N: Übersicht der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und den jeweiligen Kombinationsvarianten

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Varianten ¹	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
AWG-C: Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – Metformin+Saxagliptin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)	AWG-C: Maximale Population Kombinationstherapie Saxagliptin mit SU (V1b-V1a) mit SGLT-2 (V2b-V2a) mit GLP-1 (V3b-V3a)	AWG-C: 130.794 bis 142.566 97.701 bis 106.646 12.684 bis 14.022 11.190 bis 13.004
Quelle: Eigene Berechnung siehe Tabelle 3-F bis Tabelle 3-M basierend auf Daten für 2014 (IMS® Disease Analyzer, 2015)		
1: Prävalenz mit Alter ≥18. Die maximale Population umfasst alle Patienten, die eine Dreifachtherapie (Metformin 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 Metformin, dem genannten Wirkstoff (SU, GLP-1 oder SGLT-2) und einem weiteren Antidiabetikum (außer Insulin) erhalten. Dieses weitere Antidiabetikum könnte durch Saxagliptin ersetzt werden. Da Patienten bis zu zwei der genannten Wirkstoffe (neben Metformin) bekommen können, können Patienten in bis zu zwei Varianten enthalten sein. Durch enthaltene Doppelzählungen sind diese Zahlen nicht zu addieren. Untergrenze: keine Einschränkung der Met-Dosis. Obergrenze: Met-Dosis mindestens 1.700 mg/Tag		
AWG: Anwendungsgebiet; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; SGLT-2: Natrium-Glucose Cotransporter 2; SU: Sulfonylharnstoff		

Für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung (Operationalisierung gemäß Kriterien der EMPA-REG Outcome-Studie, siehe Abschnitt 3.1.2) kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet neben Metformin+Insulin auch Empagliflozin+Insulin als Option neben Metformin+Insulin als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Im Dossier zu Empagliflozin wurde auf Basis von Daten des IMS® Disease Analyzers ein Anteil von Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko von 38,55% errechnet (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, 2016). Diese Patienten wiesen mindestens einen der folgenden Risikofaktoren auf: Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, Koronararterien-Bypass, Herzinsuffizienz, Schlaganfall in der Vorgeschichte und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Da in die Analyse Patienten mit Herzinsuffizienz aufgenommen wurden, wies der G-BA in den Tragenden Gründen zu seinem Beschluss darauf hin, dass hierbei von einer Überschätzung der Population ausgegangen werden muss (G-BA, 2016a). Da keine genauere Angabe zum Anteil von Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung (Operationalisierung gemäß Kriterien der EMPA-REG Outcome-Studie, siehe Abschnitt 3.1.2), ohne Patienten die nur an Herzinsuffizienz leiden, vorliegen, kann das

Ausmaß der Überschätzung nicht genauer beziffert werden. Demnach wird auf die weitere Darstellung der Patientenzahlen für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung verzichtet und keine Jahrestherapiekosten für diese Population berechnet. Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA im Beschluss zu Empagliflozin (G-BA, 2016a; G-BA, 2016b).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-2 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. 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 3-2: 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
Metformin+Saxagliptin in Kombination mit anderen blutzuckersenkenden Arzneimitteln (außer Insulin)	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Kombinationstherapie aus Metformin und einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) 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	130.794 bis 142.566
GFR: glomeruläre Filtrationsrate; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HbA1c: Glykiertes Hämoglobin			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-2 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Im vorliegenden AWG ist ein Zusatznutzen nicht belegbar.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Als Grundlage zur Erstellung dieses Kapitels wurden die aktuellen und für Deutschland gültigen, evidenzbasierten Therapieleitlinien für Typ-2-Diabetes mellitus verwendet. Dies ist vorrangig die NVL für Typ-2-Diabetes mellitus (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2014). Zudem wurde in Freihandsuche auch nach internationalen und anerkannten Leitlinien recherchiert und auf die Berichte und Bewertungen des IQWiG zurückgegriffen. Spezifische Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wurden aus den jeweiligen aktuellen Fachinformationen (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html> bzw. www.fachinfo.de) und aus in den medizinischen Datenbanken verfügbaren Reviews und Übersichtsarbeiten entnommen.

Zu speziellen Fragestellungen wie Langzeiteffekte der Blutzuckerkontrolle auf diabetesbedingte Endpunkte oder Hypoglykämien wurde nach verfügbaren Fachpublikationen in medizinischen bibliographischen Datenbanken gesucht.

Die zitierten Beschlüsse, Stellungnahmen und Richtlinien des G-BA wurden der Homepage des G-BA entnommen.

Weitere Informationen zu Komboglyze® können auf der Homepage der European Medicines Agency (EMA) aus dem European Public Assessment Report (EPAR) entnommen werden.

Zur Epidemiologie wurde nach für Deutschland gültigen und aktuellen Publikationen gesucht. Dazu wurden die Internetseiten des RKI zur Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie (http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/gesundheitsmonitoring_node.html), der DDG (<https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/home.html>) sowie der Deutschen Diabetes-Hilfe diabetesDE (<http://profi.diabetesde.org/gesundheitsbericht/2012/>) 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, falls

notwendig, durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe ersetzt. Eine Plausibilitätsüberprüfung der zitierten Quellen auf der Basis der anderen zugänglichen Datenquellen erfolgte jeweils.

Die orientierenden Literaturrecherchen bzw. Freihandsuchen für Referenzen im Abschnitt 3.2 wurden im Zeitraum von September 2015 bis Januar 2017 durchgeführt. Dokumente, die regelmäßig aktualisiert werden (Leitlinien, Fachinformationen), wurden regelmäßig auf ihre Gültigkeit überprüft.

Für die Berechnung der Größe der Zielpopulation von Komboglyze® wurde durch die Firma IMS Health eine Sonderstudie zur Behandlungssituation von Typ-2-Diabetikern basierend auf den Daten des IMS® Disease Analyzers durchgeführt. Die entsprechende Quelle findet sich in Modul 5 (IMS® Disease Analyzer, 2015).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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] Ahren, B. 2011. Are sulfonylureas less desirable than DPP-4 inhibitors as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes? *Curr Diab Rep*, 11, 83-90.
- [2] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*, 2. Auflage
- [3] American Diabetes Association 2015. 7. Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care*, 38, S41-S48.
- [4] AMS GmbH. 2014. Literatur-Recherche zur Untersuchung des Sicherheitsprofils (Hypoglykämien, Gewicht, kardiovaskuläre Erkrankungen, Malignitäten) von Sulfonylharnstoffen.
- [5] AstraZeneca GmbH 2017. Fachinformation Komboglyze® (Metformin+Saxagliptin), Stand 06/2017.
- [6] 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.
- [7] Boehme, M. W., Buechele, G., Frankenhauser-Mannuss, J., et al. 2015. Prevalence, incidence and concomitant co-morbidities of type 2 diabetes mellitus in South Western Germany--a retrospective cohort and case control study in claims data of a large statutory health insurance. *BMC public health*, 15, 855.
- [8] Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Empagliflozin (Jardiance) Modul 3. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1372/2016-02-26_Modul3D_Empagliflozin.pdf [Aufgerufen am 14.06.2017].

- [9] Bristol-Myers Squibb. 2009. Saxagliptin (BMS-477118) - FDA's Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Briefing Document for April 2009 Meeting Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees%20committeesmeetingmaterials/drugs/endocrinologicandmetabolicdrugsadvisorycommittee/ucm148109.pdf> [Aufgerufen am 13.06.2017].
- [10] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2012. Wichtige Informationen über das Auftreten schwerwiegender Überempfindlichkeitsreaktionen und akuter Pankreatitis in Zusammenhang mit der Anwendung von Saxagliptin (Onglyza®) Verfügbar: <http://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2012/info-onglyza.html> [Aufgerufen am 22.06.2017].
- [11] Brown, L. D., Cai, T. T. & DasGupta, A. 2001. Interval Estimation for a Binominal Proportion. *Statistical Science*, 162, 101-133.
- [12] 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.
- [13] Bundesministerium für Gesundheit (BMG). 2017. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln; Stand März 2017. Verfügbar: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2017.pdf [Aufgerufen am 23.05.2017].
- [14] Burger, M. & Tiemann, F. 2005. Diabetes mellitus in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 1242-49.
- [15] Campbell, R. K. 2009. Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies. *J Am Pharm Assoc*, 49 Suppl 1, S3-9.
- [16] Cheong, C., Barner, J. C., Lawson, K. A., et al. 2008. Patient adherence and reimbursement amount for antidiabetic fixed-dose combination products compared with dual therapy among Texas Medicaid recipients. *Clinical therapeutics*, 30, 1893-907.
- [17] 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.
- [18] 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 Healthc Patient Saf*, 2, 7-19.
- [19] Davis, R. E., Morrissey, M., Peters, J. R., et al. 2005. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 21, 1477-83.
- [20] 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.
- [21] 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. *J Diabetes Complications*, 19, 60-4.
- [22] Deutsche Adipositas-Gesellschaft. 2014. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. Verfügbar: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/050-001.html> [Aufgerufen am 22.06.2017].

- [23] Drösler, S., Hasford, J., Kurth, B.-M., et al. 2011. Evaluationsbericht zum Jahresausgleich 2009 im Risikostrukturausgleich. Verfügbar: <http://www.mm.wiwi.uni-due.de/aktuelles/einzelansicht/gutachten-zum-morbi-rsa7875/> [Aufgerufen am 24.04.2017].
- [24] Ehlers, A. P. F. 2011. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. *Klinikerzt*, 40, 296-299.
- [25] Ellert, U., Wirz, J. & Ziese, T. 2006. Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle) Deskriptiver Ergebnisbericht. Verfügbar: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=12453&p_sprache=d [Aufgerufen am 27.06.2017].
- [26] FDA. 2008. Guidance for Industry - Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention - DRAFT GUIDANCE. Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatory%20Information/Guidances/ucm071624.pdf> [Aufgerufen am 13.06.2017].
- [27] FDA. 2009. FDA BRIEFING MATERIALS – SAXAGLIPTIN Verfügbar: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeeting%20Materials/Drugs/EndocrinologicandMetabolicDrugsAdvisoryCommittee/UCM148101.pdf> [Aufgerufen am 13.06.2017].
- [28] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care*, 34 Suppl 2, S132-7.
- [29] G-BA. 2010a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM -RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-1509/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine_TrG.pdf [Aufgerufen am 22.06.2017].
- [30] G-BA. 2010b. 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. Verfügbar: <http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1270/2010-12-07-AM-RL4-SN-Gliptine.pdf> [Aufgerufen am 13.06.2017].
- [31] G-BA 2011. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Harn- und Blutzuckerteststreifen bei Diabetes mellitus Typ 2. *Bundesanzeiger*, 90, S. 2144.
- [32] G-BA. 2016a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM -RL) in Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Empagliflozin, 1. September 2016. Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3955/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_TrG.pdf [Aufgerufen am 14.06.2017].
- [33] G-BA. 2016b. Beschluss 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 - Empagliflozin, 1. September 2016. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2694/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_BAnz.pdf [Aufgerufen am 29.06.2016].
- [34] G-BA. 2016c. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Zusammenführung der Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V

- (DMP-Anforderungen-Richtlinie/DMP-A-RL) - Servicedokument zum Beschluss vom 21. Januar 2016 (Änderung der Anlage 1 (DMP Diabetes mellitus Typ 2) und der Anlage 8 (Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 – Dokumentation)). Verfügbar: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3805/DMP-A-RL_2016-01-21_Servicedokument_Aenderungen-Anlagen-2und8.pdf [Aufgerufen am 13.06.2017].
- [35] G-BA (Klipper) 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-027, Saxagliptin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2.
- [36] Gallwitz, B. 2010. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Pediatr Nephrol*, 25, 1207-17.
- [37] GKV-Spitzenverband 2017. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname (Stand 01.06.2017).
- [38] Hagen, B., Altenhofen, L., Groos, S., et al. 2013. Qualitätssicherungsbericht 2012 Disease-Management-Programme in Nordrhein. Verfügbar: http://www.kvno.de/downloads/quali/qualbe_dmp12.pdf [Aufgerufen am 13.06.2017].
- [39] 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.
- [40] Hauner, H. 2011. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011* [Online]. Verfügbar: https://www.diabetesde.org/system/files/documents/uploads/pics/Gesundheitsbericht_2011_Imprimatur_20_10_2010_01.pdf [Aufgerufen am 14.06.2017].
- [41] Hauner, H. 2012. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2012* [Online]. Verfügbar: http://www.diabetesde.org/system/files/documents/uploads/pics/Gesundheitsbericht_2012_01.pdf [Aufgerufen am 13.06.2017].
- [42] 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.
- [43] Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., et al. 2013. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 56, 668-77.
- [44] Heidemann, C., Rabenberg, M., Scheidt-Nave, C., et al. 2016. Faktenblatt zu DEGS1: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (2008–2011) - Prävalenz von Diabetes mellitus.
- [45] Hoffmann, F. & Icks, A. 2011. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 28, 919-23.
- [46] Holstein, A., Plaschke, A. & Egberts, E. H. 2002. Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care*, 25, 2109-10.
- [47] Icks, A., Rathmann, W., Rosenbauer, J., et al. 2005. Diabetes mellitus. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 24*.
- [48] IMS[®] Disease Analyzer 2011. Diabetes Typ II-Patienten im MAT, Datenstand 12/2011.
- [49] IMS[®] Disease Analyzer 2013. Value Dossier Dapagliflozin+MET Analysen für Modul 3, Datenstand 12/2013.

- [50] IMS® Disease Analyzer 2015. Diabetes Analysen im Rahmen des Value Dossiers Onglyza/Komboglyze Therapieschemata und Patientencharakteristika 2014, Datenstand 11/2015.
- [51] International Diabetes Federation. 2015. IDF Diabetes Atlas, Seventh Edition. Verfügbar: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html> [Aufgerufen am 22.06.2017].
- [52] 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*, 35, 1364-79.
- [53] Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al. 2015. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 38, 140-9.
- [54] IQWiG. 2011a. Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Rapid Report A05-07 vom 06.06.2011. Verfügbar: http://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf/download/1.
- [55] 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. Verfügbar: http://www.iqwig.de/download/V09-04_Abschlussbericht_Leitlinienrecherche_und-bewertung_fuer_das_DMP_Diabetes_mellitus_Typ_2.pdf [Aufgerufen am 13.06.2017].
- [56] IQWiG. 2012. Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Leitliniensynopse und ergänzende Recherche und Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten (Abschlussbericht). Verfügbar: http://www.iqwig.de/download/V09-02-AB-Behandlung_der_Adipositas_bei_Patienten_mit_Diabetes_mellitus_Typ2.pdf [Aufgerufen am 13.06.2017].
- [57] Kellerer, M. & Häring, H. U. 2011 Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: HÄRING HU, G. B., MÜLLER-WIELAND D, USADEL KH, MEHNERT H (Hrsg.) *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- [58] Klausmann, G. 2010. Hypoglykämien bei Diabetikern Erkennen, vorbeugen, behandeln. *Ars Medici*, 24, 996-998.
- [59] Kurth, B. M. 2012. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] 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.

- [63] Matthaiei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [64] Mokan, M., Mitrakou, A., Veneman, T., et al. 1994. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care*, 17, 1397-403.
- [65] 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.
- [66] Mühlbacher, A. C., Bethge, S., Kaczynski, A., et al. 2013. Patients Preferences Regarding the Treatment of Type II Diabetes Mellitus: Comparison of Best-Worst Scaling and Analytic Hierarchy Process. *Value in Health*, 16, A446.
- [67] Müller, N., Heller, T., Freitag, M. H., et al. 2015. Healthcare utilization of people with type 2 diabetes in Germany: an analysis based on health insurance data. *Diabetic Medicine*, 32, 951-7.
- [68] Neye, H. 2011. Verordnungshinweis: Teststreifen für Diabetiker – häufig gestellte Fragen. Oktober. Verfügbar: http://www.kvno.de/downloads/newsletter/vin/VIN_02_2011.pdf [Aufgerufen am 27.06.2017].
- [69] Odegard, P. S. & Capoccia, K. 2007. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ*, 33, 1014-29; discussion 1030-1.
- [70] Porzsolt, F., Clouth, J., Deutschmann, M., et al. 2010. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health and quality of life outcomes*, 8, 125.
- [71] 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.
- [72] 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/fileadmin/Redakteur/Stellungnahmen/Stellungnahme_AG_EPI_31051_1.pdf [Aufgerufen am 27.06.2017].
- [73] Rathmann, W., Tamayo, T., Jacobs, E., et al. 2016. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2017 - Die Bestandsaufnahme. Verfügbar: http://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2017.pdf [Aufgerufen am 27.06.2017].
- [74] 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. Verfügbar: http://www.oedg.org/pdf/StVincent_Declaration_dt.pdf [Aufgerufen am 27.06.2017].
- [75] Reinauer, H. & Scherbaum, W. 2009. Diabetes mellitus Neuer Referenzstandard für HbA1c. *Deutsches Ärzteblatt*, 106;17, 805-806.
- [76] RKI. 2011. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes* [Online]. Verfügbar: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA09.pdf?__blob=publicationFile [Aufgerufen am 27.06.2017].
- [77] RKI. 2012. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes* [Online].

Verfügbar:

http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/GEDA2010.pdf?_blob=publicationFile [Aufgerufen am 13.06.2017].

- [78] 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.
- [79] Schipf, S., Werner, A., Tamayo, T., et al. 2012. Regional differences in the prevalence of known Type 2 diabetes mellitus in 45-74 years old individuals: results from six population-based studies in Germany (DIAB-CORE Consortium). *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 29, e88-95.
- [80] Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., et al. 2013. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 369, 1317-26.
- [81] Statistisches Bundesamt. 2017a. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit (Stand 31.12.2015) - Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Verfügbar: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html [Aufgerufen am 23.05.2017].
- [82] Statistisches Bundesamt. 2017b. Animierte Bevölkerungspyramide: 13th coordinated Population Projection for Germany (2001-2015). Verfügbar: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/> [Aufgerufen am 13.06.2017].
- [83] Tamayo, T., Claessen, H., Ruckert, I. M., et al. 2014. Treatment pattern of type 2 diabetes differs in two German regions and with patients' socioeconomic position. *PLoS One*, 9, e99773.
- [84] Tamayo, T., Brinks, R., Hoyer, A., et al. 2016. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany: An Analysis of Statutory Health Insurance Data on 65 Million Individuals From the Years 2009 and 2010. *Deutsches Ärzteblatt International*, 113, 177-182.
- [85] Thefeld, W. 1999. Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen*, 61 Spec No, S85-9.
- [86] 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.
- [87] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 352, 837-53.
- [88] Wilke, T., Ahrendt, P., Schwartz, D., et al. 2013. Inzidenz und Prävalenz von Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 138, 69-75.
- [89] Willert, T., Walker, J. & Schramm, W. 2012. Regionale Analyse der medikamentösen Behandlungsprävalenz und Arzneimitteltherapie von Diabetes mellitus in Deutschland. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 137, 2363-8.
- [90] 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. Verfügbar: <http://www.detect-studie.de> [Aufgerufen am 22.06.2017].
- [91] World Health Organisation (WHO). 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Verfügbar:

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66040/1/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf

[Aufgerufen am 13.06.2017].

- [92] 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

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 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 sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-3: 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 (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid)	Alle Patienten der Zielpopulation Variante 1	Metformin+Saxagliptin: kontinuierlich oral: 1x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 850 mg Metformin bis 2x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 1000 mg Metformin	Metformin+Saxagliptin: zwischen 365 und 730 Tabletten	365
		Glibenclamid: kontinuierlich oral: 1x täglich je eine Tablette à 1,75 mg bis drei Tabletten à 3,5 mg	Glibenclamid: zwischen 365 und 1.095 Tabletten	365
Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und SGLT-2-Inhibitor (Dapagliflozin)	Alle Patienten der Zielpopulation Variante 2	Metformin+Saxagliptin: kontinuierlich oral: 1x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 850 mg Metformin bis 2x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 1000 mg Metformin	Metformin+Saxagliptin: zwischen 365 und 730 Tabletten	365
		Dapagliflozin: kontinuierlich oral: 1x täglich je eine Filmtablette à 10 mg ^a	Dapagliflozin: 365 Tabletten	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und GLP-1-Analoga (Dulaglutid)	Alle Patienten der Zielpopulation Variante 3	Metformin+Saxagliptin: kontinuierlich oral: 1x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 850 mg Metformin bis 2x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 1000 mg Metformin Dulaglutid: kontinuierlich parenteral: 1x wöchentlich eine Injektion à 1,5 mg	Metformin+Saxagliptin: zwischen 365 und 730 Tabletten Dulaglutid: 52 Injektionen	365 1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Kombinationstherapie aus Metforminhydrochlorid und Insulin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Metforminhydrochlorid: kontinuierlich oral: 2-3x täglich je eine Tablette à 500 mg bis 1.000 mg Insulin: kontinuierlich parenteral, Verzögerungsinsulin, mind. 1x täglich	Metformin: zwischen 730 und 1.095 Tabletten Insulin: 365 Behandlungen, täglich 40 IE	365 365
Kombinationstherapie aus Empagliflozin und Insulin	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung ^b	Empagliflozin: kontinuierlich oral: 1x täglich je eine Tablette à 10 mg bis 25 mg Insulin: kontinuierlich parenteral, Verzögerungsinsulin, mind. 1x täglich	Empagliflozin: 365 Tabletten Insulin: 365 Behandlungen, täglich 40 IE	365 365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
Quellen: (Merck Serono GmbH, 2015; Lilly, 2016; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2016; AstraZeneca GmbH, 2017; Lilly, 2017; WiDO, 2017)				
a: Die Wirkstärke Dapagliflozin 5 mg wird laut Fachinformation von Forxiga [®] nur bei einem sehr geringen Anteil von Patienten zu Beginn der Behandlung angewendet: Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden. Aus diesem Grund wird nur Bezug auf die Wirkstärke 10 mg genommen, da lediglich diese als Dauertherapie eingesetzt wird.				
b: Operationalisierung gemäß Kriterien der EMPA-REG Outcome-Studie (siehe Abschnitt 3.1.2)				
GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; IE: internationale Einheit; SGLT-2: Natrium-Glucose Cotransporter 2				

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

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

Die Tagesdosen entstammen den aktuellen Fachinformationen und der amtlichen Fassung der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC) mit festgelegten Tagesdosen (DDD) für 2017 (WIdO, 2017). Für alle Varianten wird im Folgenden die jeweils größte und günstigste Packung dargestellt.

Komboglyze® wird in der Regel zweimal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 5 mg Saxagliptin und 1.700 mg bzw. 2.000 mg Metformin (AstraZeneca GmbH, 2017). Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisreduktion in Abhängigkeit der GFR gemäß Fachinformation vorgesehen. Die minimal mögliche Dosierung von Komboglyze® beträgt 2,5 mg Saxagliptin und 850 mg Metformin einmal täglich.

Als günstigster Sulfonylharnstoff ist Glibenclamid in der Dreifachkombination mit Saxagliptin und Metformin im Rahmen des AWG-C aufgeführt. Glibenclamid wird oral einmal täglich mit einer maximalen Tagesdosis von 10,5 mg eingenommen (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2016). Sulfonylharnstoffe werden zu Therapiebeginn in einer niedrigen Dosis gegeben, welche dann schrittweise auf die maximale Tagesdosis erhöht wird (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2016). Auf die Darstellung der erforderlichen Titrationsphasen wird verzichtet, da es sich bei der Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus um eine kontinuierliche Dauertherapie handelt und die Titration patientenindividuell erfolgt.

SGLT-2-Inhibitoren und GLP-1-Analoga können in Dreifachkombination mit Saxagliptin und einem weiteren Antidiabetikum (Metformin) verordnet werden. Im AWG-C ist Dapagliflozin als günstigster Vertreter der SGLT-2-Inhibitoren dargestellt. Dapagliflozin wird einmal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 10 mg Dapagliflozin (AstraZeneca GmbH, 2016). Bei den GLP-1-Analoga ist das günstigste Präparat Dulaglutid. In der Kombinationstherapie entspricht die empfohlene Dulaglutid-Dosis 1,5 mg einmal wöchentlich (Lilly, 2016).

Metformin wird im AWG-C entweder im Rahmen einer Dreifach-Kombinationstherapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Kombination mit Insulin gegeben. Eine Metformineinnahme wird mit einer Anfangsdosierung von 500 mg oder 850 mg zwei- oder dreimal täglich begonnen. Nach Fachinformation können maximal 3.000 mg Metformin als Tagesdosis verteilt auf drei Einnahmen eingenommen werden (Merck Serono GmbH, 2015).

Empagliflozin kann in Add-on-Kombination zu Insulin verordnet werden. Im vorliegenden Dossier wird Empagliflozin in Kombination mit Insulin für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung als mögliche Option neben Metformin+Insulin als zweckmäßige Vergleichstherapie angesehen (siehe Abschnitt 3.1.2). Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 10 mg Empagliflozin einmal täglich (Lilly, 2017). Je nach Verträglichkeit und Nierenfunktion kann die Dosis auf 25 mg/Tag erhöht werden.

Die Behandlung mit Metformin und Insulin bzw. Empagliflozin und Insulin ist als Vergleichstherapie in AWG-C aufgeführt. Für Insulin besteht prinzipiell eine Vielzahl an möglichen Behandlungsschemata. Laut Fachinformationen wird die Dosierung vom behandelnden Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten festgesetzt. Die Tagesdosen für Insulin orientieren sich an der amtlichen Fassung der ATC mit Tagesdosen für 2017 (WIdO, 2017).

Mehrere unterschiedliche Therapieformen sind möglich und werden eingesetzt. Die sogenannte basal unterstützte orale Therapie besteht aus der einmaligen Gabe eines langwirksamen Basalinsulins und eines OAD. Bei der konventionellen Insulintherapie wird zweimal täglich Mischinsulin injiziert, während bei der supplementären Insulintherapie eine (dreimal tägliche) Gabe eines kurzwirksamen Insulins zu den Mahlzeiten erfolgt. Bei allen Behandlungsregimen ist eine Kombination mit einem OAD zumindest theoretisch denkbar. Im Sinne einer konservativen Annahme und der häufigen medizinischen Praxis folgend wird von einer ein- bis zweimal täglichen Gabe eines langwirksamen Basalinsulins zusätzlich zum OAD (Metformin) ausgegangen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-3). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid)	Alle Patienten der Zielpopulation Variante 1	Metformin+Saxagliptin: kontinuierlich oral: 1x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 850 mg Metformin bis 2x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 1000 mg Metformin Glibenclamid: kontinuierlich oral: 1x täglich je eine Tablette à 1,75 mg bis drei Tabletten à 3,5 mg	365 365
Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und SGLT-2-Inhibitor (Dapagliflozin)	Alle Patienten der Zielpopulation Variante 2	Metformin+Saxagliptin: kontinuierlich oral: 1x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 850 mg Metformin bis 2x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 1000 mg Metformin Dapagliflozin: kontinuierlich oral: 1x täglich je eine Filmtablette à 10 mg ^a	365 365
Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und GLP-1-Analoga (Dulaglutid)	Alle Patienten der Zielpopulation Variante 3	Metformin+Saxagliptin: kontinuierlich oral: 1x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 850 mg Metformin bis 2x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 1000 mg Metformin Dulaglutid: kontinuierlich parenteral: 1x wöchentlich eine Injektion à 1,5 mg	365 52

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Kombinationstherapie aus Metforminhydrochlorid und Insulin	Alle Patienten der Zielpopulation	Metforminhydrochlorid: kontinuierlich oral: 2-3x täglich je eine Tablette à 500 mg bis 1.000 mg	365
		Insulin: kontinuierlich parenteral, Verzögerungsinsulin, mind. 1x täglich	365
Kombinationstherapie aus Empagliflozin und Insulin	Patienten mit manifeste kardiovaskulärer Vorerkrankung ^b	Empagliflozin: kontinuierlich oral: 1x täglich je eine Tablette à 10 mg bis 25 mg	365
		Insulin: kontinuierlich parenteral, Verzögerungsinsulin, mind. 1x täglich	365
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
Quellen: (Merck Serono GmbH, 2015; Lilly, 2016; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2016; AstraZeneca GmbH, 2017; Lilly, 2017; WIdO, 2017)			
a: Die Wirkstärke Dapagliflozin 5 mg wird laut Fachinformation von Forxiga [®] nur bei einem sehr geringen Anteil von Patienten zu Beginn der Behandlung angewendet: Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden. Aus diesem Grund wird nur Bezug auf die Wirkstärke 10 mg genommen, da lediglich diese als Dauertherapie eingesetzt wird.			
b: Operationalisierung gemäß Kriterien der EMPA-REG Outcome-Studie (siehe Abschnitt 3.1.2)			
GLP-1: Glucagon-Like-Peptide-1; SGLT-2: Sodium-Glucose Cotransporter 2			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. 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.

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

Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid)	Alle Patienten der Zielpopulation Variante 1	365	Metformin+Saxagliptin: 1x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 850 mg Metformin bis 2x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 1000 mg Metformin	365 bis 730 Tabletten (DDD=5 mg/1.700 mg oder 5 mg/2.000 mg; FI: 2,5 mg/850 mg bis 5 mg/2.000 mg pro Tag)
		365	Glibenclamid: 1x täglich je eine Tablette à 1,75 mg bis drei Tabletten à 3,5 mg	365 bis 1.095 Tabletten (DDD=10 mg; FI: 1,75 mg bis 10,5 mg/Tag)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Kombinations- therapie aus Saxagliptin, Metformin- hydrochlorid und SGLT-2-Inhibitor (Dapagliflozin)	Alle Patienten der Zielpopulation Variante 2	365	Metformin+ Saxagliptin: 1x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 850 mg Metformin bis 2x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 1000 mg Metformin	365 bis 730 Tabletten (DDD=5 mg/1.700 mg oder 5 mg/2.000 mg; FI: 2,5 mg/850 mg bis 5 mg/2.000 mg pro Tag)
		365	Dapagliflozin: 1x täglich je eine Filmtablette à 10 mg ^a	365 Tabletten (DDD=10 mg; FI:10 mg/Tag)
Kombinations- therapie aus Saxagliptin, Metformin- hydrochlorid und GLP-1-Analoga (Dulaglutid)	Alle Patienten der Zielpopulation Variante 3	365	Metformin+ Saxagliptin: 1x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 850 mg Metformin bis 2x täglich je eine Tablette à 2,5 mg Saxagliptin/ 1000 mg Metformin	365 bis 730 Tabletten (DDD=5 mg/1.700 mg oder 5 mg/2.000 mg; FI: 2,5 mg/850 mg bis 5 mg/2.000 mg pro Tag)
		52	Dulaglutid: 1x wöchentlich eine Injektion à 1,5 mg (entspricht einem Pen)	52 Pens (DDD=0,16 mg; FI:1,5 mg/Woche =0,21 mg/Tag)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Kombinationstherapie aus Metforminhydrochlorid und Insulin	Alle Patienten der Zielpopulation	365	Metforminhydrochlorid: 2-3x täglich je eine Tablette à 500 mg bis 1.000 mg	730 bis 1.095 Tabletten (DDD=2.000 mg; FI:1.000 mg bis 3.000 mg/Tag)
		365	Insulin: Verzögerungsinsulin, mind. 1x täglich	365 Tage à 38,15 IE-76,3 IE =13.924,75 IE bis 27.849,5 IE (DDD=40 IE; FI: 0,5—1 IE/kg Körpergewicht)
Kombinationstherapie aus Empagliflozin und Insulin	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung ^b	365	Empagliflozin: 1x täglich je eine Tablette à 10 mg bis 25 mg	365 Tabletten (DDD=17,5; FI: 10 mg-25 mg/Tag)
		365	Insulin: Verzögerungsinsulin, mind. 1x täglich	365 Tage à 38,15 IE-76,3 IE =13.924,75 IE bis 27.849,5 IE (DDD=40 IE; FI: 0,5—1 IE/kg Körpergewicht)
Quellen: (Merck Serono GmbH, 2015; Lilly, 2016; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2016; AstraZeneca GmbH, 2017; Lilly, 2017; WiDO, 2017) a: Die Wirkstärke Dapagliflozin 5 mg wird laut Fachinformation von Forxiga® nur bei einem sehr geringen Anteil von Patienten zu Beginn der Behandlung angewendet: Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 5 mg empfohlen. Wenn diese gut vertragen wird, kann die Dosis auf 10 mg erhöht werden. Aus diesem Grund wird nur Bezug auf die Wirkstärke 10 mg genommen, da lediglich diese als Dauertherapie eingesetzt wird. b: Operationalisierung gemäß Kriterien der EMPA-REG Outcome-Studie (siehe Abschnitt 3.1.2) DDD: Defined Daily Dose; FI: Fachinformation; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide; IE: Internationale Einheit; SGLT-2: Sodium-Glucose Cotransporter 2				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 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).

Die Daten beruhen auf Angaben zu den Tagesdosen (DDD) der jeweiligen Wirkstoffe wie im ATC-Index für 2017 angeführt sowie auf den Fachinformationen für Metformin+Saxagliptin, Glibenclamid, Dapagliflozin, Dulaglutid, Insulin, Empagliflozin und Metformin (Merck Serono GmbH, 2015; Lilly, 2016; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2016; AstraZeneca GmbH, 2017; Lilly, 2017; WiDO, 2017).

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

Da bei den Sulfonylharnstoffen und Metformin die Spanne der möglichen Dosierungen in den Fachinformationen die jeweiligen ATC-Tagesdosen (DDD) einschließt, wird im Weiteren eine Spanne aus der niedrigsten und höchsten therapeutischen Dosis nach der Fachinformation zur Berechnung der Behandlungskosten herangezogen.

Da die große Anzahl an möglichen Insulin-Dosierschemata die Vergleichbarkeit erschwert, wurden für die Berechnungen vereinfachende Annahmen getroffen. Für den durchschnittlichen Insulinbedarf wird basierend auf der Fachinformation zu Insulin 0,5 IE bis 1 IE je Kilogramm Körpergewicht pro Tag angesetzt (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2013). Anhand des durchschnittlichen Körpergewichts der deutschen Bevölkerung in Höhe von 76,3 kg (Statistisches Bundesamt, 2017) lässt sich der Insulinbedarf für die zu behandelnden Patienten berechnen. Dementsprechend liegt der Insulinbedarf gemäß Fachinformation und Gewicht in konservativer Schätzung bei 38,15 IE bis 76,3 IE pro Tag. Diese Spanne schließt die DDD von 40 IE ein und entspricht auch den Angaben in den Tragenden Gründen des G-BA zu Saxagliptin (G-BA, 2016).

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

Geben Sie in Tabelle 3-6 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. 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 SGB V 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 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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
Zu bewertendes Arzneimittel		
Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid)	Metformin+Saxagliptin 2,5 mg/850 mg: Packung mit 196 Tabletten: 145,28 €	136,08 €
	Metformin+Saxagliptin 2,5 mg/1.000 mg: Packung mit 196 Tabletten: 145,28 €	136,08 €
	Glibenclamid 1,75 mg: Packung mit 180 Tabletten: 14,49 € (FB)	12,72 €
	Glibenclamid 3,5 mg: Packung mit 180 Tabletten: 14,93 € (FB)	13,16 €
Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und SGLT-2-Inhibitor (Dapagliflozin)	Metformin+Saxagliptin 2,5 mg/850 mg: Packung mit 196 Tabletten: 145,28 €	136,08 €
	Metformin+Saxagliptin 2,5 mg/1.000 mg: Packung mit 196 Tabletten: 145,28 €	136,08 €
	Dapagliflozin 10 mg Packung mit 98 Tabletten: 115,64 €	108,08 €
Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und GLP-1-Analoga (Dulaglutid)	Metformin+Saxagliptin 2,5 mg/850 mg: Packung mit 196 Tabletten: 145,28 €	136,08 €
	Metformin+Saxagliptin 2,5 mg/1.000 mg: Packung mit 196 Tabletten: 145,28 €	136,08 €
	Dulaglutid 1,5 mg: Packung mit 12 Pens: 304,40 €	286,38 €

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (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
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Kombinationstherapie aus Metforminhydrochlorid und Insulin	Metforminhydrochlorid 500 mg: Packung mit 180 Tabletten à 500 mg: 16,18 € (FB) Metforminhydrochlorid 1.000 mg: Packung mit 180 Tabletten à 1.000 mg: 18,78 € (FB) Insulin: Packung mit 5 Durchstechflaschen à 10 ml (100 IE/ml):137,97 € (FB)	14,41 € 17,01 € 136,20 €
Kombinationstherapie aus Empagliflozin und Insulin ¹	Empagliflozin 10 mg: Packung mit 100 Tabletten à 10 mg: 192,34 € Empagliflozin 25 mg: Packung mit 100 Tabletten à 25 mg: 192,34 € Insulin: Packung mit 5 Durchstechflaschen à 10 ml (100 IE/ml):137,97 € (FB)	180,53 € 180,53 € 136,20 €
Quellen: (GKV-Spitzenverband, 2017; Lauer-Taxe, 2017) 1: Nur relevant für Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung. Operationalisierung gemäß Kriterien der EMPA-REG Outcome-Studie (siehe Abschnitt 3.1.2) FB: Festbetrag; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IE: Internationale Einheit; SGLT-2: Natrium-Glucose Cotransporter 2		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-6 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel und für die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils in der größten bzw. preisgünstigsten verfügbaren Packungsgröße dargestellt. Da es sich bei Typ-2-Diabetes mellitus um eine chronische Erkrankung mit notwendiger andauernder Medikamenteneinnahme handelt, wird davon ausgegangen, dass in der Regel auch Großpackungen vom Arzt verschrieben werden.

Metformin+Saxagliptin

Alle Berechnungen für Komboglyze[®] Filmtabletten sind auf Basis der ab 2015 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ab 2012 gültigen Großhandelszuschläge durchgeführt worden. Die Kosten für Komboglyze[®] betragen als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 196 Tabletten (N3) 145,28 € gemäß Lauer-Taxe (Lauer-Taxe, 2017). Dies berücksichtigt den derzeit gemäß § 130b SGB V vereinbarten Herstellerabgabepreis von 106,21 € pro Packung. Der gemäß § 130a Abs. 1 SGB V gesetzlich festgelegte Herstellerrabatt beträgt seit dem 01.04.2014 7% des Herstellerabgabepreises ohne Mehrwertsteuer, sodass dieser Abschlag entsprechend für die Berechnung herangezogen wurde. Der Herstellerrabatt beläuft sich demnach in diesem Fall auf 7,43 €. Die Höhe des Apothekenabschlags (Apothekenrabatt) beträgt seit dem 01. Januar 2015 1,77 € (§ 130 SGB V). Für die Berechnungen in diesem Dossier wurden deshalb 1,77 € als

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

Wert berücksichtigt. Somit ergeben sich derzeit Kosten für die GKV in Höhe von 145,28 € - 7,43 € - 1,77 € = 136,08 € pro Packung (196 Tabletten).

Dapagliflozin, Empagliflozin und Dulaglutid

Die Berechnungen für Dapagliflozin- und Empagliflozin-Filmtabletten sowie für Dulaglutid-Pens erfolgten analog zu Metformin+Saxagliptin und basieren auf den aktuellen Einträgen in der Lauer-Taxe (Lauer-Taxe, 2017). Somit ergeben sich derzeit GKV-Kosten für Dapagliflozin in Höhe von 115,64 €-5,79 €-1,77 €=108,08 €, für Empagliflozin in Höhe von 192,34 €-10,04 €-1,77 €=180,53 €, und für Dulaglutid in Höhe von 304,40 €-16,25 €-1,77 €=286,38 €.

Insulin, Metformin und Sulfonylharnstoff

Festbeträge wurden – wo verfügbar – entsprechend ihrer hervorgehobenen Bedeutung im AMNOG-Verfahren bevorzugt zur Errechnung der entstehenden Kosten für die GKV verwendet (GKV-Spitzenverband, 2017). Die ab 2014 verbindlichen, neuen Modulvorgaben des G-BA für Modul 3 beinhalten eine entsprechende Verpflichtung: „Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden.“ (siehe erläuternder Text zu Abschnitt 3.3.3). Bei festbetragsgeregelten Substanzen wurden deshalb ausschließlich die Festbeträge und nicht ein eventuell günstigeres Einzelpräparat angegeben.

Die Kosten für Insulin, Metformin und Sulfonylharnstoff wurden anhand der für 2017 gültigen Festbeträge auf Basis der veröffentlichten Daten des GKV-Spitzenverbandes berechnet (GKV-Spitzenverband, 2017).

Für Arzneimittel mit Festbetrag nach § 35 oder § 35a SGB V gilt auf der Basis von § 130a Abs. 3 SGB V kein Abschlag nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V. Zwar kann für festbetragsgeregelte Substanzen dennoch nach § 130a Abs. 3b SGB V ein 10%-iger Abschlag anfallen, jedoch fällt dieser in der Regel durch die Inanspruchnahme ablösender Regelungen seitens der Hersteller nicht mehr an. Von den im Vertrieb befindlichen Präparaten (jeweils größte Packungsgröße) mit dem Wirkstoff Metformin 500 mg ist bei 1 von 16 ein Herstellerrabatt von 0,04 € ausgewiesen, mit Metformin 1000 mg bei 2 von 16 Präparaten ein Rabatt von 0,06 € (Quelle: Lauer-Taxe 12. Juni 2017). Für keines der aufgefundenen Glibenclamid-Präparate (1,75 mg: 0 von 4 Präparaten bzw. 3,5 mg: 0 von 7 Präparaten) und Gimepirid-Präparate 1 mg (0 von 10 Präparaten) war ein Rabatt ausgewiesen (Quelle: Lauer-Taxe 12. Juni 2017, Basis jeweils größte Packungsgröße). Von den Präparaten mit dem Wirkstoff Insulin-Isophan (Wirkstärke 300/400/1000 IE) ist bei 18 von 86 Präparaten in der Lauer-Taxe ein Herstellerrabatt ausgewiesen (Quelle: Lauer-Taxe 12. Juni 2017). Wie oben bereits erwähnt, wird zur Berechnung jedoch bei festbetragsgeregelten Substanzen der Festbetrag herangezogen und keine günstigeren Einzelpräparate. Vom Festbetrag wurde jeweils der Apothekenabschlag von 1,77 € abgezogen.

Patientenzuzahlungen wurden durchgängig nicht berücksichtigt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. 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. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-7: 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid)	Alle Patienten der Zielpopulation Variante 1	Keine	Keine	Keine
Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und SGLT-2-Inhibitor (Dapagliflozin)	Alle Patienten der Zielpopulation Variante 2	Keine	Keine	Keine

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

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
Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und GLP-1-Analoga (Dulaglutid)	Alle Patienten der Zielpopulation Variante 3	Nadeln zur Applikation von Dulaglutid	1x wöchentlich	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Kombinationstherapie aus Metforminhydrochlorid und Insulin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	Insulin-Applikation: Nadeln	Täglich 1-2x; bei Basalinsulin+OAD mind.1x täglich	365-730
		Blutzuckermessung: Teststreifen	Täglich ca. 1-3x	365-1.095
		Blutzuckermessung: Lanzetten	Täglich ca. 1-3x	365-1.095
Kombinationstherapie aus Empagliflozin und Insulin	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung ^a	Insulin-Applikation: Nadeln	Täglich 1-2x; bei Basalinsulin+OAD mind.1x täglich	365-730
		Blutzuckermessung: Teststreifen	Täglich ca. 1-3x	365-1.095
		Blutzuckermessung: Lanzetten	Täglich ca. 1-3x	365-1.095
a: Operationalisierung gemäß Kriterien der EMPA-REG Outcome-Studie (siehe Abschnitt 3.1.2) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide; OAD: Orales Antidiabetikum; SGLT-2: Natrium-Glucose Cotransporter 2				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die sich aus den Gebrauchsinformationen der einzelnen Wirkstoffe ergeben, wie z. B. die Überwachung der Nierenfunktion und die regelmäßige Kontrolle von Leberfunktion und Blutbild, werden nicht berücksichtigt. Diese Untersuchungen können bei Patienten mit Diabetes mellitus auch regelmäßig aufgrund der Erkrankung erforderlich sein. Da diese Kosten in den bisherigen Beschlüssen des G-BA nicht berücksichtigt wurden (G-BA, 2016), werden diese hier auch nicht gesondert als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen aufgeführt. Gleiches gilt auch für die Kosten für Blutzuckermessgeräte und Insulin-Pens.

GLP-1 Analoga

Die Applikation von Dulaglutid erfolgt per Fertigtropfen. Für diese Anwendung sind Nadeln notwendig, die pro Injektion, d. h. einmal wöchentlich, anfallen.

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

Insulintherapie

Mehrere unterschiedliche Therapieformen sind möglich und werden eingesetzt. Im Sinne einer konservativen Annahme und der häufigen medizinischen Praxis folgend wird von einer ein- bis zweimal täglichen Gabe eines langwirksamen Basalinsulins zusätzlich zum OAD (Metformin bzw. Empagliflozin) ausgegangen.

Die Insulin-Applikation erfolgt per Fertigspritze oder Insulin-Pen. Bereits 2009 wurde hierzu von der DDG festgestellt (Matthaei et al., 2009): „In der Regel erfolgt die Insulin-Applikation heute mit Insulin-Pens.“ Für diese Anwendung sind Nadeln notwendig, die pro Injektion, d. h. ein- bis zweimal am Tag, anfallen. Diese Anzahl der benötigten Einmalnadeln zur Insulin-Applikation entspricht dem Wert, den auch der G-BA in aktuellen Beschlüssen verwendet (G-BA, 2016).

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 Nüchternblutzucker-Bestimmung zur weiteren Insulin-Dosistrierung aus.“ In den Beschlüssen des G-BA werden in der Regel ein bis drei Blutzuckerteststreifen pro Tag angesetzt (G-BA, 2016). Deshalb wird in der Tabelle 3-7 diese Spanne verwendet.

Bei jeder Blutzuckermessung sind in der Regel auch sterile Einmallynzetten notwendig. Benötigt wird pro Messung eine Lanzette. Daraus ergibt sich ein Bedarf von bis zu drei Lanzetten pro Tag.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-7 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nadeln zur Applikation von Insulin und Dulaglutid	0,228 €
Blutzuckermessung: Teststreifen	0,358 €
Blutzuckermessung: Lanzetten	0,019 €
Quelle: (G-BA, 2016) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-8 sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und die damit verbundenen Kosten aufgeführt.

Da in einem Beschluss des G-BA zum Wirkstoff Saxagliptin (G-BA, 2016) Kosten für die aufgeführten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen explizit genannt werden, werden in der Tabelle 3-8 die entsprechenden Werte herangezogen. Gemäß diesem Beschluss des G-BA belaufen sich die Kosten wie folgt:

- Einmalnadeln zur Applikation von Insulin und Dulaglutid: 22,80 €/100 Nadeln, d. h. 0,228 €/Nadel
- Blutzuckerteststreifen: 17,90 €/50 Teststreifen, d. h. 0,358 €/Teststreifen
- Lanzetten: 3,80 €/200 Lanzetten, d. h. 0,019 €/Lanzette

Geben Sie in Tabelle 3-9 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 3-7 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-8 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-1 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-2 (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 3-9: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Kombinations-therapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und Sulfonylharnstoff (Glibenclamid)	Alle Patienten der Zielpopulation Variante 1 (97.701 bis 106.646 Patienten)	Keine	Keine	Keine

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Kombinations-therapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und SGLT-2-Inhibitor (Dapagliflozin)	Alle Patienten der Zielpopulation Variante 2 (12.684 bis 14.022 Patienten)	Keine	Keine	Keine
Kombinations-therapie aus Saxagliptin, Metforminhydrochlorid und GLP-1-Analoga (Dulaglutid)	Alle Patienten der Zielpopulation Variante 3 (11.190 bis 13.004 Patienten)	Nadeln zur Applikation von Dulaglutid	11,86 €	132.713 €- 154.227 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Kombinations-therapie aus Metforminhydrochlorid und Insulin	Alle Patienten der Vergleichstherapie (130.794 bis 142.566 Patienten)	Insulin-Applikation: Nadeln Blutzuckermessung: Teststreifen Blutzuckermessung: Lanzetten Gesamt (min.-max.):	83,22 €- 166,44 € 130,67 €- 392,01 € 6,94 €-20,81 € 220,83 €- 579,26 €	10.884.677 €- 23.728.685 € 17.090.852 €- 55.887.298 € 907.710 €- 2.966.798 € 28.883.239 €- 82.582.781 €
Kombinations-therapie aus Empagliflozin und Insulin	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung ^a	Insulin-Applikation: Nadeln Blutzuckermessung: Teststreifen Blutzuckermessung: Lanzetten Gesamt (min.-max.):	83,22 €- 166,44 € 130,67 €- 392,01 € 6,94 €-20,81 € 220,83 €- 579,26 €	Es liegen keine ausreichend genauen Angaben zur Patientenzahl für eine Abschätzung der Jahrestherapiekosten vor (siehe Abschnitt 3.2.4).
a: Operationalisierung gemäß Kriterien der EMPA-REG Outcome-Studie (siehe Abschnitt 3.1.2) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide; SGLT-2: Sodium-Glucose Cotransporter 2				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-10: 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
Zu bewertendes Arzneimittel			
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 €	27.278.119 €- 62.589.471 €
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 €	8.320.070 €- 12.751.186 €
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 €	16.854.938 €- 22.882.749 €

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Kombinationstherapie aus Metforminhydrochlorid und Insulin (Huminsulin® Basal (NPH))	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 €
Kombinationstherapie aus Empagliflozin und Insulin (Huminsulin® Basal (NPH))	Patienten mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung ^b	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 Jahrestherapiekosten vor (siehe Abschnitt 3.2.4).
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Operationalisierung gemäß Kriterien der EMPA-REG Outcome-Studie (siehe Abschnitt 3.1.2)</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GLP-1: Glucagon-Like-Peptide; SGLT-2: Natrium-Glucose Cotransporter 2</p>			

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurden die in Tabelle 3-6 angegebenen Packungspreise verwendet und aus dem in Tabelle 3-5 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die jährlich benötigte Tablettenzahl bzw. Einheitenzahl 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): 136,08 €

Benötigte Tablettenzahl pro Patient und Jahr: 365-730 Tabletten

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

Die Medikamentenkosten für Komboglyze® betragen demnach zwischen 254,41 € und 506,83 € pro Patient und Jahr

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für die Wirkstoffe Glibenclamid, Dapagliflozin, Dulaglutid, Empagliflozin und Metformin wurden analog (entsprechend der Packungsgröße und benötigten Tablettenzahl bzw. Penzahl pro Patient und Jahr) berechnet. Der jeweilige Minimal- und Maximal-Wert der angegebenen Spannen für die Summe wurde aus der Summe der jeweils niedrigsten Preise der entsprechenden Wirkstoffe bzw. aus den höchsten Preisen gebildet.

Die Kosten für Insulin wurden folgendermaßen berechnet:

Packungsgröße: 5.000 IE (5 Durchstechflaschen à 10 ml, 100 IE/ml)

Kosten pro Packung (5.000 IE): 136,20 €

Benötigte Anzahl an Einheiten pro Patient und Jahr: zwischen 13.924,75 IE und 27.849,5 IE

Benötigte Packungen² (à 5.000 IE) pro Jahr und Patient: 2,78 bis 5,57

Die Medikamentenkosten für Insulin betragen demnach zwischen 379,31 € und 758,62 € pro Patient und Jahr.

Schließlich wird darauf hingewiesen, dass klinisch relevante Ergebnisunterschiede und Kosten, die z. B. aus Nebenwirkungen der Behandlungen resultieren, gemäß der vom G-BA 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 vor allem kurzfristig auftreten, z. B. Krankenhauseinweisungen. Je nach Schwere der Hypoglykämie und Ermittlungsmethode der Kosten ergeben sich signifikante Kosten pro Ereignis. Bei schweren Hypoglykämien belaufen sich diese auf etwa 3.000 € pro Ereignis (von Ferber et al., 2007; Scherbaum et al., 2009). Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, verursacht auch eine Adipositas beim Typ-2-Diabetes mellitus Zusatzkosten (von Lengerke et al., 2010; von Lengerke und Krauth, 2011). Eine Gewichtsreduktion kann diese Kosten bereits kurzfristig reduzieren (Yu et al., 2007). Aus dem günstigen Einfluss auf Körpergewicht und weitere Faktoren des metabolischen Syndroms ergeben sich nicht nur medizinische Vorteile, sondern auch direkte Kosteneinsparungen (Drösler 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® können einen wichtigen Beitrag hierzu liefern, zumal – wie weiter oben im

² Die Zahl wurde für die Darstellung auf zwei Nachkommastellen gerundet. Die folgenden Berechnungen erfolgen jedoch auf Basis der nicht gerundeten Zahl.

Abschnitt 3.2.2 bereits erwähnt – neben dem blutzuckersenkenden Effekt eben auch Gewichtsneutralität besteht. Eine gute metabolische Gesamteinstellung kann Begleit- und Folgeerkrankungen vermeiden, welche für den Patienten belastend sind und für das Gesundheitssystem hohe Kosten mit sich bringen können.

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 sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulante und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gemäß Fachinformation (AstraZeneca GmbH, 2017) sind für Komboglyze[®] zunächst Alter (≥ 18 Jahre) und als Fixkombination die minimale Metformin-Dosis von 1.700 mg täglich zu berücksichtigen. Bei Patienten mit mäßiggradig eingeschränkter Nierenfunktion kann die Metformin-Dosis durch einmalige statt zweimalige tägliche Gabe von Komboglyze[®] auf eine minimale Metformin-Dosis von 850 mg reduziert werden. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 mL/min) ist Metformin und damit auch Komboglyze[®] kontraindiziert. Über die Einschränkungen auf das Alter von mindestens 18 Jahren und die Auswahl von Kombinationen, die Metformin enthalten, sind diese Faktoren bei der Auswertung des Disease Analyzers berücksichtigt worden (Abschnitt 3.2.4). Zudem wurde eine Spanne gebildet zwischen Patienten mit jeglicher Metformindosierung und Patienten mit einer Metformindosierung von mindestens 1.700 mg/Tag. Folglich kann in diesem Abschnitt auf die Versorgungsanteile fokussiert werden.

Einfluss nationaler und regionaler Steuerungsinstrumente

Die in der Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus eingesetzten Arzneimittel sind vielfältigen Regulierungsmechanismen unterworfen, welche sowohl auf nationaler, als auch auf regionaler Ebene im deutschen Gesundheitswesen implementiert sind:

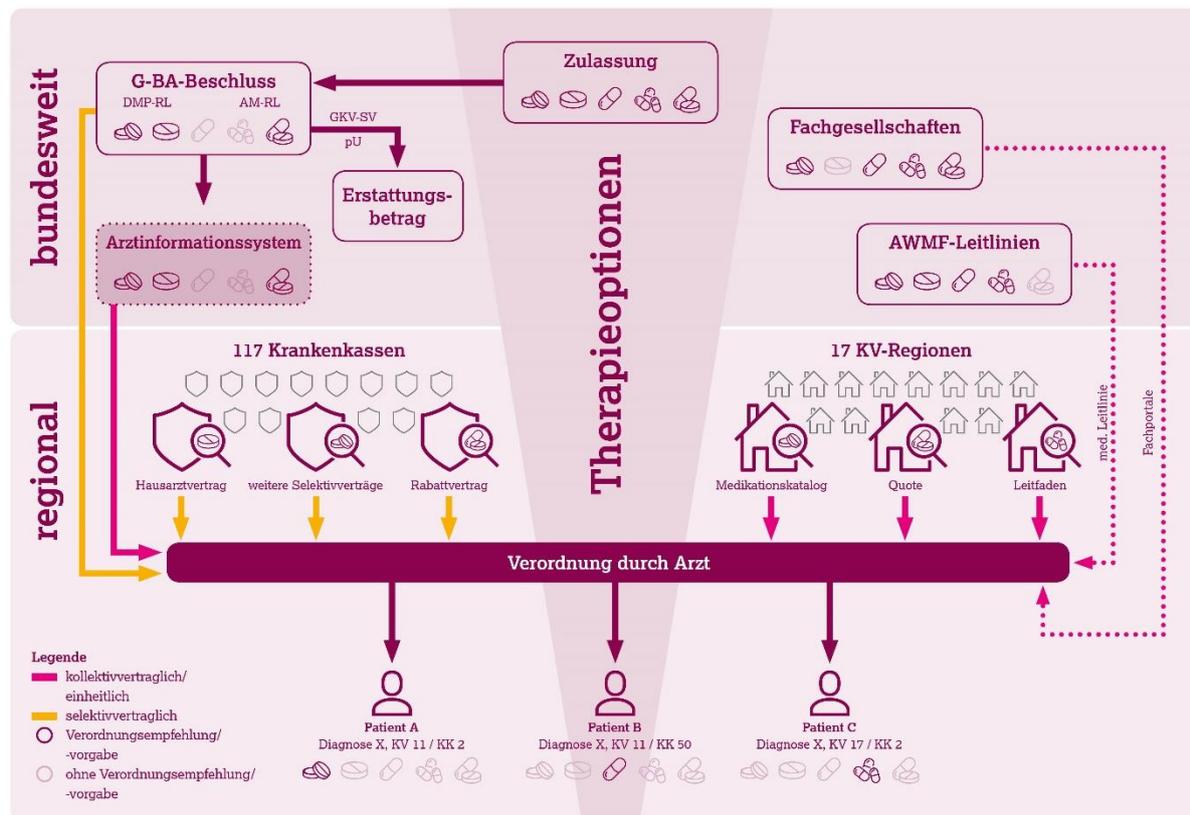


Abbildung 6: Einfluss verschiedener Steuerungsmaßnahmen auf die Versorgungspraxis

Quelle: eigene Darstellung

Frühe Nutzenbewertung/Arzneimittel-Richtlinie/Praxisverwaltungssoftware

Die Ergebnisse der frühen Nutzenbewertung, u. a. auch zu DPP-4-Inhibitoren, gehen in Anlage XII der Arzneimittel-Richtlinie ein und sollen somit bei der Therapieauswahl durch den Arzt berücksichtigt werden. Mit Inkrafttreten des GKV-Arzneimittelversorgungsstärkungsgesetzes werden diese Informationen perspektivisch in der Praxisverwaltungssoftware des Arztes abgebildet, so dass diese künftig noch unmittelbarer beim Verordnungsvorgang zur Verfügung stehen.

DMP Diabetes mellitus Typ 2

Insofern ein Arzt sich für die Teilnahme am DMP Diabetes mellitus Typ 2 entscheidet, umfasst dieses eine klare Vorgabe zur Therapieinitiierung und -eskalation durch Antidiabetika. Dabei finden moderne orale Antidiabetika nur nachrangig Berücksichtigung.

Arzneimittelvereinbarungen

Die auf regionaler Ebene vereinbarten Arzneimittelvereinbarungen (bzw. Ziel-/Wirkstoffvereinbarungen) werden – losgelöst von G-BA-Beschlüssen auf nationaler Ebene – zwischen Kassenärztlicher Vereinigung und Landesverbänden der Krankenkassen verhandelt. Die Ausgestaltung der hierin enthaltenen Steuerungsinstrumente (z. B. Quoten) muss dabei nicht bundeseinheitlich ausgerichtet sein und kann sich regional stark unterscheiden. So sind

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

beispielsweise 2017 die Voraussetzungen für die Verordnung von DPP-4-Inhibitoren in Nordrhein entgegengesetzt zu denen in der Region Rheinland-Pfalz oder Westfalen-Lippe. Dieser Trend hat sich durch die sogenannte „Regionalisierung von Wirtschaftlichkeitsprüfungen“ in Folge des GKV-Versorgungsstärkungsgesetzes, welche zum 01. Januar 2017 umgesetzt wurde, noch weiter intensiviert. (KV Nordrhein, 2017; KV Rheinland-Pfalz, 2017; KV Westfalen-Lippe, 2017).

Selektivverträge

Hinzu kommen die selektivvertraglichen Vereinbarungen, z. B. Hausarztverträge, welche u. a. durch farbliche Kennzeichnung von Arzneimitteln in der Praxisverwaltungssoftware die Erfüllung von Rabattverträgen spezifischer Krankenkassen begünstigen sollen, obgleich die betreffenden Arzneimittel im Rahmen der frühen Nutzenbewertung gegebenenfalls als unterlegene zweckmäßige Vergleichstherapie identifiziert wurden.

Die Effekte dieser vielfältigen Steuerungsinstrumente beeinflussen die Verordnungsanteile der DPP-4-Inhibitoren in nicht unerheblichem Maße. Zwar kann aufgrund der hohen Komplexität des Regulierungsgeflechts hinsichtlich der tatsächlichen Auswirkungen der Steuerungsinstrumente in der Behandlungsrealität keine quantitative Aussage getätigt werden (IQWiG, 2011). Aus qualitativer Perspektive ist jedoch ersichtlich, dass die vielfältigen Steuerungsinstrumente die Wahl an potenziellen Therapieoptionen für den einzelnen Patienten einschränken. Demzufolge wird auch die maximale Patientenpopulation für Komboglyze® in der Versorgungsrealität durch den Einfluss nationaler und regionaler Steuerungsinstrumente deutlich verkleinert.

Beobachtete Entwicklung

Die Verordnungszahlen für Komboglyze® sind in den vergangenen Jahren kontinuierlich gestiegen. Aus dem aktuellen Arzneiverordnungs-Report geht hervor, dass im Jahr 2015 der Anteil der DPP-4-Inhibitoren insgesamt bei 338 Mio DDD lag (Freichel und Mengel, 2016). Davon entfielen rund 18,2 Mio DDD (5,4%) auf Onglyza® und 19,0 Mio DDD (5,6%) auf Komboglyze® (Freichel und Mengel, 2016). Somit ergibt sich derzeit für Komboglyze® ein deutlich geringerer Versorgungsanteil als die in Abschnitt 3.2.3 dargestellte, maximal denkbare Patientenpopulation.

Patientenzahl im Anwendungsgebiet

Die Zahlen des IMS® Disease Analyzers zeigen, dass die DPP-4-Inhibitoren in Monotherapie bei rund 228.000 Patienten eingesetzt werden (IMS® Disease Analyzer, 2015). Demgegenüber wird die Kombinationstherapie Metformin und DPP-4-Inhibitor bei rund 617.000 Patienten verwendet, davon ca. 486.000 in Fixdosiskombination (siehe Abschnitt 3.2.4). DPP-4-Inhibitoren+Metformin werden in Dreifach-Kombinationstherapie (ohne Insulin) bei rund 148.519 Patienten eingesetzt (IMS® Disease Analyzer, 2015).

Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen

Aus den durchgeführten klinischen randomisierten Studien sind für Metformin+Saxagliptin keine von Placebo deutlich unterschiedlichen Abbruchquoten wegen unerwünschter Ereignisse

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

beobachtet worden. Aufgrund dieser Daten lässt sich in der statistischen Betrachtung keine wesentliche Verminderung der Versorgungsanteile wegen Therapieabbruchs erwarten.

Hinsichtlich der Patientenpräferenzen liegen Ergebnisse aus einer Präferenzstudie von Mühlbacher et al. vor (Mühlbacher et al., 2013). Die wichtigsten Präferenzparameter (Kriterien) einer Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus sind demnach (in absteigender Reihenfolge): der HbA1c-Wert, die Verzögerung der Insulintherapie, das Auftreten von Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, Genitalinfektionen, Harnwegsinfektionen und gastrointestinale Probleme. Dieses Ranking ergab sich für die Präferenzmessung zwischen OAD-Patienten und Insulinpatienten und war unabhängig von der gewählten Analyseform (AHP oder BWS). Vor allem aber war der HbA1c-Wert in allen Gruppen für die Patienten am wichtigsten, egal ob er mit AHP oder BWS ermittelt worden war. Patienten, die mit OAD behandelt wurden, platzierten Hypoglykämien auf Rang 3 (AHP/BWS). Patienten, die mit Insulin behandelt wurden, platzierten Hypoglykämien auf Rang 2 (AHP) bzw. Rang 3 (BWS).

Wie in Abschnitt 3.2.2 dargestellt (Marrett et al., 2009), ist hinlänglich bekannt, dass für die Lebensqualität des Patienten insbesondere die Hypoglykämien und der Gewichtseffekt eine wichtige Rolle spielen. Aufgrund des therapeutischen Profils von Komboglyze® erscheint deshalb eine gewisse Patientenpräferenz innerhalb der OAD zugunsten von Präparaten mit geringem Hypoglykämierisiko und ohne Risiko der Gewichtszunahme wahrscheinlich. Eine verlässliche Quantifizierung dieser Effekte und damit eine Berechnung der Auswirkungen auf die Behandlungskosten ist jedoch nicht möglich.

Kontraindikationen

Die Fachinformation von Komboglyze® (AstraZeneca GmbH, 2017) beinhaltet insbesondere die Einschränkung für erwachsene Patienten (Alter 18 Jahre und älter) und aufgrund der Fixdosiskombination eine Einschränkung von mindestens 1.700 mg Metformin täglich. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann die Metformin-Dosis entsprechend eines Dosierungsschemas durch einmalige statt zweimalige tägliche Gabe von Komboglyze® auf eine minimale Metformin-Dosis von 850 mg reduziert werden. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (GFR <30 mL/min) ist Metformin und damit auch Komboglyze® kontraindiziert. Das Alter und die Metformin-Dosierung wurden bei der Ermittlung der Zielpopulation berücksichtigt. Darüber hinaus bestehen weitere Gegenanzeigen zur Gabe von Komboglyze®, siehe auch Abschnitt 3.4.1. Allerdings erscheint aufgrund dieser Kontraindikationen die Zielpopulation nicht nennenswert eingeschränkt. Zudem ist eine Quantifizierung kaum zuverlässig für Deutschland möglich.

Substitutionseffekte

Vor dem Hintergrund des beobachteten insgesamt hohen Anteils von Fixkombinationen bei den DPP-4-Inhibitoren in Deutschland (siehe 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 in der Versorgungsrealität erwartet. Begründet ist dies durch die Limitierung des Versorgungsanteils von Komboglyze® bedingt durch den Einfluss nationaler und regionaler Steuerungsinstrumente, durch den bisherigen Marktanteil, durch alternative Therapieoptionen sowie Substitutionseffekte.

Eine ggf. stattfindende Substitution der Kombination Saxagliptin (Onglyza®) und Metformin durch Metformin+Saxagliptin (Komboglyze®) führt zu einer Reduktion der Kosten für Saxagliptin und insgesamt zu einer Senkung der Kosten für die GKV, da für Patienten die mit Komboglyze® behandelt werden, die Arzneimittelkosten für Metformin nicht mehr anfallen (siehe Tabelle 3-10).

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Alle Angaben zum Behandlungsmodus für die einzelnen Arzneimittel und die Angaben zu den zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Einnahme dieser Medikamente wurden den jeweiligen gültigen Fachinformationen entnommen. Da es sich bei Typ-2-Diabetes mellitus um eine chronische Erkrankung handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxe Einträge (Stand 1. Juli 2017), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der ab 2015 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

Die Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf der Fachinformation zu Komboglyze[®] sowie einer Recherche zu Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses (<http://www.g-ba.de>), Spitzenverbandes Bund (<http://www.gkv-spitzenverband.de>) und Kassenärztlichen Bundesvereinigung (<http://www.kbv.de>). Eine Literatursuche (Handsuche) erfolgte zusätzlich in den entsprechenden Datenbanken (Medline, Embase).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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] AstraZeneca GmbH. 2016. Fachinformation Forxiga[®] (Dapagliflozin), Stand 04/2016.
- [2] AstraZeneca GmbH 2017. Fachinformation Komboglyze[®] (Metformin+Saxagliptin), Stand 06/2017.
- [3] Drösler, S., Hasford, J., Kurth, B.-M., et al. 2011. Evaluationsbericht zum Jahresausgleich 2009 im Risikostrukturausgleich. Verfügbar: <http://www.mm.wiwi.uni-due.de/aktuelles/einzelansicht/gutachten-zum-morbi-rsa7875/> [Aufgerufen am 24.04.2017].
- [4] Freichel, M. & Mengel, K. 2016. Antidiabetika. In: SCHWABE U., P. D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungs-Report 2016*. Springer.
- [5] G-BA. 2016. 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. 15. Dezember 2016. Verfügbar: 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].
- [6] GKV-Spitzenverband 2017. Festbetragsarzneimittel nach § 35 SGB V sortiert nach Arzneimittelname (Stand 01.06.2017).
- [7] IMS[®] Disease Analyzer 2015. Diabetes Analysen im Rahmen des Value Dossiers Onglyza/Komboglyze Therapieschemata und Patientencharakteristika 2014, Datenstand 11/2015.
- [8] IQWiG. 2011. Linagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG Bericht A11-19 vom 28.12.2011. Verfügbar: http://www.iqwig.de/download/A11-19_Linagliptin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.PDF.
- [9] KV Nordrhein. 2017. Vereinbarung über das Arznei- und Verbandmittelausgabenvolumen für das Kalenderjahr 2017. Verfügbar: <https://www.kvno.de/downloads/verordnungen/arzneimittelvereinbarung2017.pdf> [Aufgerufen am 17.07.2017].
- [10] KV Rheinland-Pfalz. 2017. Anlage 1 zur Arzneimittel-Vereinbarung vom 7. Dezember 2016 der KV RLP mit den Verbänden der Krankenkassen für das Jahr 2017. Verfügbar: <http://www.kv->

- [rlp.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Mitglieder/Vertraege/Arzneimittel/Arzneimittelvereinbarung_2017_Anlage_1.pdf](http://www.kvwl.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Mitglieder/Vertraege/Arzneimittel/Arzneimittelvereinbarung_2017_Anlage_1.pdf) [Aufgerufen am 17.07.2017].
- [11] KV Westfalen-Lippe. 2017. Arzneimittelvereinbarung für Westfalen-Lippe, Vereinbarung 2017 - Sicher verordnen in Westfalen-Lippe. Verfügbar: <https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/vereinbarung/index.htm> [Aufgerufen am 17.07.2017].
- [12] Lauer-Taxe 2017. Auszüge aus der Lauer-Taxe (Stand: 1. Juli 2017).
- [13] Lilly. 2016. Fachinformation Trulicity® (Dulaglutid), Stand 12/2016.
- [14] Lilly. 2017. Fachinformation Jardiance® (Empagliflozin), Stand 01/2017.
- [15] 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.
- [16] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [17] Merck Serono GmbH 2015. Fachinformation Glucophage® (Metformin), Stand 02/2015.
- [18] Mühlbacher, A. C., Bethge, S., Kaczynski, A., et al. 2013. Patients Preferences Regarding the Treatment of Type II Diabetes Mellitus: Comparison of Best-Worst Scaling and Analytic Hierarchy Process. *Value in Health*, 16, A446.
- [19] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. 2013. Fachinformation Insuman® Basal (Insulin human), Stand 12/2013.
- [20] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2016. Fachinformation Euglucon® (Glibenclamid), Stand 06/2016.
- [21] 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.
- [22] Statistisches Bundesamt. 2017. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht, Ergebnisse des Mikrozensus 2013. Verfügbar: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html> [Aufgerufen am 22.06.2017].
- [23] 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. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 115, 97-104.
- [24] 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. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 118, 496-504.
- [25] 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.
- [26] WiDO. 2017. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2017. Verfügbar: https://www.wido.de/amtl_atc-code.html [Aufgerufen am 05.07.2017].
- [27] Yu, A. P., Wu, E. Q., Birnbaum, H. G., et al. 2007. Short-term economic impact of body weight change among patients with type 2 diabetes treated with antidiabetic agents: analysis using claims, laboratory, and medical record data. *Curr Med Res Opin*, 23, 2157-69.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Laut Fachinformation (AstraZeneca GmbH, 2017) ist Komboglyze® „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.“

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR \geq 90 mL/min)

Für Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis einer Metformin-Monotherapie unzureichend kontrolliert sind

Patienten, die mit Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, sollten eine Dosis von Komboglyze® erhalten, die der Tagesgesamtdosis von 5 mg Saxagliptin entspricht, dosiert als zweimal täglich 2,5 mg, zuzüglich der bereits eingenommenen Dosis Metformin.

Für Patienten, die von separaten Saxagliptin- und Metformin-Tabletten umgestellt werden

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

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie aus Insulin und Metformin unzureichend kontrolliert sind, oder für Patienten, die mit einer Dreifach-Kombinationstherapie aus Insulin und separaten Metformin- und Saxagliptin-Tabletten ausreichend kontrolliert sind.

Die Dosis von Komboglyze® sollte 2,5 mg Saxagliptin zweimal täglich (5 mg Tagesgesamtdosis) und eine Metformin-Dosis ähnlich der bereits eingenommenen Dosis bereitstellen. Wenn Komboglyze® in Kombination mit Insulin angewendet wird, kann es erforderlich sein, die Insulin-Dosis zu reduzieren, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie aus einem Sulfonylharnstoff und Metformin unzureichend kontrolliert sind, oder für Patienten, die von einer Dreifach-Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metformin und einem Sulfonylharnstoff als separate Tabletten umgestellt werden.

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 einem Sulfonylharnstoff angewendet wird, kann es erforderlich sein, die Sulfonylharnstoff-Dosis zu reduzieren, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie aus Dapagliflozin und Metformin unzureichend kontrolliert sind, oder für Patienten, die von einer Dreifach-Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metformin und Dapagliflozin als separate Tabletten umgestellt werden.

Die Dosis von Komboglyze® sollte 2,5 mg Saxagliptin zweimal täglich (5 mg Tagesgesamtdosis) und eine Metformin-Dosis ähnlich der bereits eingenommenen Dosis bereitstellen.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 60-89 mL/min) wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3-6 Monate, kontrolliert werden. Die maximale Tagesdosis von Metformin sollte möglichst auf 2-3 Dosen pro Tag aufgeteilt werden. Bevor die Einleitung einer Behandlung mit Komboglyze bei Patienten mit einer GFR <60 mL/min erwogen wird, sollten Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), überprüft werden.

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

Falls keine angemessene Stärke von Komboglyze erhältlich ist, sollten statt der Fixdosiskombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

Tabelle 1 der Fachinformation: Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

GFR mL/min	Metformin	Saxagliptin
60-89	Die maximale Tagesdosis beträgt 3000 mg. Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.	Die tägliche Maximaldosis beträgt 5 mg.
45-59	Die maximale Tagesdosis beträgt 2000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Die tägliche Maximaldosis beträgt 2,5 mg.
30-44	Die maximale Tagesdosis beträgt 1000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Die tägliche Maximaldosis beträgt 2,5 mg.
<30	Metformin ist kontraindiziert	Saxagliptin ist kontraindiziert.

Eingeschränkte Leberfunktion

Komboglyze® darf nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation) 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, 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Komboglyze® bei Kindern und Jugendlichen 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.

Gegenanzeigen

Komboglyze® ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder eine Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen jeglichen Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitor

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, eines anaphylaktischen Schocks und Angioödem (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation);

- Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose);
- Diabetisches Präkoma;
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR <30 mL/min) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2 der Fachinformation);
- Akute Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, wie:
 - Dehydratation,
 - schwere Infektion,
 - Schock;
- Eine akute oder chronische Erkrankung, die zu einer Gewebehypoxie führen kann, wie:
 - Herz- oder Lungeninsuffizienz,
 - kürzlich stattgefundenener Myokardinfarkt,
 - Schock;
- Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation);
- Akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation);
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

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.

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren 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. Wenn eine akute Pankreatitis bestätigt wird, darf die Behandlung mit Komboglyze® nicht wieder aufgenommen werden. Bei Patienten mit einer Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Im Rahmen der Erfahrungen mit Saxagliptin seit Markteinführung sind Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden.

Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, aber schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Komboglyze vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und NSARs) sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5 der Fachinformation).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Metformin beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes (<7,35), erhöhte Laktatplasmaspiegel (>5 mmol/L) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

Nierenfunktion

Da Metformin über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Nierenfunktion überprüft werden:

- Vor Beginn der Therapie und danach in regelmäßigen Abständen (siehe Abschnitte 4.2, 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation).
- Mindestens 2- bis 4-mal pro Jahr wenn sich die Nierenfunktion mit entsprechenden GFR-Werten einer moderaten Nierenfunktionsstörung nähert sowie bei älteren Patienten.
- Die Dosis bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion, GFR 59-30 ml/min, beträgt 2,5 mg/1000 mg oder 2,5 mg/850 mg einmal täglich, sofern keine anderen Bedingungen vorliegen, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können. Der Beginn einer Therapie wird bei diesen Patienten nicht empfohlen. Die Behandlung kann bei gut informierten Patienten unter engmaschiger Überwachung fortgesetzt werden.

- Metformin darf bei Patienten mit einer GFR <30 mL/min nicht angewendet werden und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

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 NSAR.

Chirurgische Eingriffe

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.

Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Komboglyze muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5 der Fachinformation).

Hauterkrankungen

In nichtklinischen toxikologischen Studien mit Saxagliptin wurde über ulzerative und nekrotische Hautläsionen an den Extremitäten von Affen berichtet (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). In klinischen Studien wurde keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet. 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 der Fachinformation). 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, eines anaphylaktischen Schocks 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 der Fachinformation).

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.

Herzinsuffizienz

In der SAVOR-Studie wurde ein geringer Anstieg der Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz bei mit Saxagliptin behandelten Patienten gegenüber Placebo beobachtet, obwohl ein kausaler Zusammenhang nicht festgestellt werden konnte (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Vorsicht ist geboten, wenn Komboglyze bei Patienten angewendet wird, die bekannte Risikofaktoren für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz haben, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz oder mäßige bis schwere Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer Herzinsuffizienz informiert und angehalten werden, derartige Symptome umgehend zu berichten.

Arthralgie

In Bezug auf DPP4-Inhibitoren wurde nach Markteinführung über Gelenkschmerzen berichtet, die auch stark sein können (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten verspürten eine Linderung der Symptome nach Absetzen des Arzneimittels und bei einigen Patienten traten die Symptome bei erneuter Einnahme desselben oder eines anderen DPP4-Inhibitors wieder auf. Nach Beginn der Behandlung können die Symptome rasch oder erst nach einer längeren Behandlungsdauer einsetzen. Sollte sich ein Patient mit starken Gelenkschmerzen vorstellen, sollte die Weiterführung der Behandlung individuell beurteilt werden.

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 Sicherheitsprofil 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 der Fachinformation).

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hypoglykämien verursachen

Insulin und Sulfonylharnstoffe sind bekannt dafür, Hypoglykämien auszulösen. Um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, kann es deshalb erforderlich sein, die Dosis des Insulins oder des Sulfonylharnstoffs bei Kombination mit Komboglyze® zu reduzieren.

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 Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen für 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, 2C8, 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 Maximalkonzentration (C_{max})- und Area under the Curve (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.

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

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-DPP-4-Aktivität wurden über ein Dosisintervall nicht durch Rifampicin beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

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

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen

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.

Alkohol

Alkoholvergiftung ist durch den Wirkstoff Metformin in Komboglyze mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Der Konsum von Alkohol und alkoholhaltigen Arzneimitteln sollte vermieden werden.

Jodhaltige Kontrastmittel

Die intravasculäre Anwendung von jodierten Kontrastmitteln kann zu Kontrastmittel-induzierter Nephropathie führen, aus der sich eine Metformin-Akkumulation und ein erhöhtes Risiko für eine Laktatazidose ergeben können. Die Behandlung mit Komboglyze muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4 der Fachinformation).

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

Kombinationen, bei deren Anwendung 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.

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Fertilität, Schwangerschaft und StillzeitSchwangerschaft

Die Anwendung von Komboglyze® oder Saxagliptin wurde bei schwangeren Frauen nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei hohen Dosierungen von Saxagliptin allein oder in Kombination mit Metformin gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). 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 der Fachinformation). 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 der Fachinformation).

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 der

Fachinformation). Für Metformin haben tierexperimentelle Studien keine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation)

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Saxagliptin oder Metformin haben einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen sollte berücksichtigt werden, dass in Studien mit Saxagliptin über Schwindel berichtet wurde. Des Weiteren sollten Patienten auf das Risiko einer Hypoglykämie aufmerksam gemacht werden, wenn Komboglyze® in Kombination mit anderen Antidiabetika angewendet wird, die bekanntermaßen eine Hypoglykämie verursachen können (z. B. Insulin, Sulfonylharnstoffe).

Nebenwirkungen

Es wurden keine therapeutischen klinischen Studien mit Komboglyze-Tabletten durchgeführt, jedoch wurde die Bioäquivalenz von Komboglyze mit gleichzeitig angewendetem Saxagliptin und Metformin nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Saxagliptin

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

4.148 Patienten mit Typ-2-Diabetes, darunter 3.021 mit Saxagliptin behandelte Patienten, wurden zur Untersuchung der Wirkungen von Saxagliptin auf die Blutzuckerkontrolle in sechs doppelblinde, kontrollierte klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien randomisiert. In randomisierten, kontrollierten, doppelblinden klinischen Studien (einschließlich Erfahrungen im Rahmen der Entwicklung und nach Markteinführung) wurden über 17.000 Typ-2-Diabetes-Patienten mit Saxagliptin behandelt.

In einer gepoolten Analyse von 1.681 Patienten mit Typ-2-Diabetes, darunter 882 mit Saxagliptin 5 mg behandelte Patienten, die in fünf doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien zur Untersuchung der Wirkungen von Saxagliptin auf die Blutzuckerkontrolle randomisiert wurden, war die Gesamthäufigkeit von UEs bei Patienten, die mit Saxagliptin 5 mg behandelt wurden, ähnlich der von Placebo. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von UEs war bei Patienten, die Saxagliptin 5 mg erhielten, im Vergleich zu Placebo höher (3,3% im Vergleich zu 1,8%).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die für $\geq 5\%$ der mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten und häufiger als für mit Placebo behandelte Patienten berichtet wurden oder die für $\geq 2\%$ der mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten und $\geq 1\%$ häufiger im Vergleich zu Placebo berichtet wurden, sind in Tabelle 1 der Fachinformation aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich

($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) oder sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2 der Fachinformation: Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Systemorganklassen

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Behandlungsregime Saxagliptin mit Metformin¹
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektion der oberen Atemwege	Häufig
Harnwegsinfektion	Häufig
Gastroenteritis	Häufig
Sinusitis	Häufig
Nasopharyngitis	Häufig ²
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerzen	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erbrechen	Häufig

1 Schließt Saxagliptin in der Add-on-Kombination mit Metformin und der initialen Kombination mit Metformin ein.

2 Nur in der initialen Kombinationstherapie.

Erfahrungen seit Markteinführung aus klinischen Studien und Spontanberichten

Tabelle 3 der Fachinformation zeigt zusätzliche Nebenwirkungen, die im Rahmen der Erfahrungen mit Saxagliptin seit Markteinführung gemeldet worden sind. Die Häufigkeiten basieren auf Erfahrungen aus klinischen Studien.

Tabelle 3 der Fachinformation: Häufigkeit zusätzlicher Nebenwirkungen nach Systemorganklassen

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen¹
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Übelkeit	Häufig
Pankreatitis	Gelegentlich
Obstipation	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeitsreaktionen ² (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation)	Gelegentlich
Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischen Schocks (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation)	Selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Angioödem (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation)	Selten
Dermatitis	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich
Hautausschlag ²	Häufig
Urtikaria	Gelegentlich

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

1 Die Schätzungen für die Häufigkeiten basieren auf einer gepoolten Analyse der klinischen Studien für die Saxagliptin-Monotherapie, die add-on-Kombination mit Metformin und die initiale Kombination mit Metformin, die add-on-Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und die add-on-Kombination mit einem Thiazolidindion.

2 Diese Nebenwirkungen wurden auch in klinischen Studien vor der Zulassung identifiziert, entsprechen aber nicht den Kriterien der Tabelle 2.

Ergebnisse der SAVOR-Studie

Die SAVOR-Studie schloss 8.240 Patienten ein, die mit Saxagliptin 5 mg oder 2,5 mg einmal täglich behandelt wurden, sowie 8.173 Patienten, die Placebo erhielten. In dieser Studie war die Gesamthäufigkeit von UEs bei Patienten, die mit Saxagliptin behandelt wurden, ähnlich der von Placebo (72,5% bzw. 72,2%).

Die Häufigkeit von gesicherten Pankreatitis-Ereignissen betrug in der Intent-to-Treat-Population sowohl bei den Patienten, die mit Saxagliptin behandelt wurden, als auch bei den mit Placebo behandelten Patienten 0,3%. Die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen betrug sowohl bei den mit Saxagliptin als auch bei den mit Placebo behandelten Patienten 1,1%.

Die Gesamthäufigkeit der berichteten Hypoglykämiefälle (aufgezeichnet in täglichen Patiententagebüchern) betrug 17,1% bei den mit Saxagliptin behandelten Patienten und 14,8% bei den mit Placebo behandelten Patienten. Während der Behandlung war der Prozentsatz an Patienten mit berichteten schweren Hypoglykämie-Ereignissen (definiert als Ereignis, bei dem Hilfe von einer anderen Person erforderlich war) in der Saxagliptin-Gruppe größer als in der Placebo-Gruppe (2,1% bzw. 1,6%). Das erhöhte Risiko der gesamten Hypoglykämiefälle sowie der schweren Hypoglykämiefälle, das in der mit Saxagliptin behandelten Gruppe beobachtet wurde, trat hauptsächlich bei Personen auf, die zu Studienbeginn mit Sulfonylharnstoff behandelt wurden. Es trat nicht bei Personen auf, die zu Studienbeginn mit einer Insulin- oder Metformin-Monotherapie behandelt wurden. Das erhöhte Risiko der gesamten und der schweren Hypoglykämiefälle wurde hauptsächlich bei Patienten mit einem HbA1c-Ausgangswert <7% beobachtet.

Über eine erniedrigte Lymphozytenanzahl wurde bei 0,5% der mit Saxagliptin behandelten Patienten und bei 0,4% der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz trat häufiger in der Saxagliptin-Gruppe (3,5%) als in der Placebo-Gruppe (2,8%) auf, mit einer nominal statistischen Signifikanz zugunsten von Placebo [Hazard Ratio (HR)=1,27; 95% Konfidenzintervall (KI) 1,07; 1,51; p=0,007]. Siehe auch Abschnitt 5.1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

UEs, für die der Prüfarzt zumindest einen möglichen Zusammenhang mit dem Arzneimittel in Betracht zog und die bei mindestens zwei weiteren mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe berichtet wurden, werden im Folgenden, unterteilt nach Behandlungsregimen, beschrieben.

In der Monotherapie: Schwindel (häufig) und Erschöpfung (häufig).

In der Add-on-Therapie mit Metformin: Dyspepsie (häufig) und Myalgie (häufig).

In der initialen Kombination mit Metformin: Gastritis (häufig), Arthralgie* (gelegentlich), Myalgie (gelegentlich) und erektile Dysfunktion (gelegentlich).

In der Add-on-Therapie zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff: Schwindel (häufig), Erschöpfung (häufig) und Flatulenz (häufig).

* Über Arthralgie wurde auch im Rahmen der Beobachtung nach Markteinführung berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Hypoglykämie

Als Basis für die Nebenwirkung Hypoglykämie dienten alle Berichte über Hypoglykämie; eine gleichzeitige Glukosemessung war nicht erforderlich. Die Häufigkeit der berichteten Hypoglykämiefälle unter Saxagliptin 5 mg gegenüber Placebo, als Add-on-Therapie mit Metformin gegeben, betrug 5,8% gegenüber 5%. Die Häufigkeit der berichteten Hypoglykämiefälle betrug 3,4% bei nicht-vorbehandelten Patienten, denen Saxagliptin 5 mg plus Metformin gegeben wurde, und 4,0% bei Patienten, denen nur Metformin gegeben wurde. Im Rahmen der Add-on-Therapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin) betrug die Gesamthäufigkeit berichteter Hypoglykämiefälle 18,4% unter Saxagliptin 5 mg und 19,9% unter Placebo.

Im Rahmen der Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff betrug die Gesamthäufigkeit berichteter Hypoglykämien 10,1% unter Saxagliptin 5 mg und 6,3% unter Placebo.

Untersuchungen

In allen klinischen Studien war die Häufigkeit von UEs in Bezug auf Labor-Parameter bei Patienten, die Saxagliptin 5 mg bzw. Placebo erhielten, ähnlich. Es wurde eine leichte Abnahme der absoluten Lymphozytenanzahl beobachtet. In der Placebo-kontrollierten gepoolten Analyse wurde, ausgehend von einer mittleren absoluten Lymphozytenanzahl von etwa 2.200 Zellen/ μ L, eine mittlere Abnahme von etwa 100 Zellen/ μ L im Vergleich zu Placebo beobachtet. Die mittlere absolute Lymphozytenanzahl blieb bei einer täglichen Anwendung über eine Dauer von bis zu 102 Wochen stabil. Die Abnahme der Lymphozytenanzahl war nicht mit klinisch relevanten Nebenwirkungen verbunden. Die klinische Signifikanz dieser Abnahme der Lymphozytenzahl im Verhältnis zu Placebo ist nicht bekannt.

Metformin

Daten aus klinischen Studien und nach Markteinführung

Tabelle 4 stellt Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und nach Häufigkeitskategorie dar. Die Häufigkeitskategorien basieren auf den Informationen, die in der Zusammenfassung der

Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Metformin in der Europäischen Union verfügbar sind.

Tabelle 4 der Fachinformation: Häufigkeit der Nebenwirkungen von Metformin, die in klinischen Studien und aus Daten seit Markteinführung bestimmt wurde

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Laktatazidose	Sehr selten
Vitamin-B12-Mangel ¹	Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	
Metallischer Geschmack	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gastrointestinale Symptome ²	Sehr häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	
Leberfunktionsstörungen, Hepatitis	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Urtikaria, Erythem, Juckreiz	Sehr selten

1: Die langfristige Behandlung mit Metformin ist mit einer Abnahme der Vitamin-B12-Resorption in Verbindung gebracht worden, die sehr selten zu einem klinisch signifikanten Vitamin-B12-Mangel führen kann (z. B. megaloblastische Anämie).

2: Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen und Appetitlosigkeit treten meist zu Beginn der Therapie auf und bilden sich in den meisten Fällen spontan zurück.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Bezüglich einer Überdosierung mit Komboglyze liegen keine Daten vor.

Saxagliptin

Bei einer täglichen oralen Dosis von bis zu 400 mg über 2 Wochen (entspricht dem 80-fachen der empfohlenen Dosis) hat sich Saxagliptin als gut verträglich, ohne klinisch bedeutsamen Effekt auf das QTc-Intervall oder die Herzfrequenz, erwiesen. Im Falle einer Überdosierung sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlung erfolgen. Saxagliptin und sein Hauptmetabolit können mittels Hämodialyse eliminiert werden (23% der Dosis über 4 Stunden).

Metformin

Eine starke Überdosierung oder die begleitenden Risiken von Metformin können zu einer Laktatazidose führen. Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss im Krankenhaus behandelt werden. Die effektivste Methode, um Laktat und Metformin zu entfernen, ist die Hämodialyse.

[...]

Präklinische Daten zur Sicherheit

Gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und Metformin

Eine 3-monatige Studie an Hunden und embryo-fetale Entwicklungsstudien an Ratten und Kaninchen wurden mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und Metformin bei trächtigen Ratten und Kaninchen während der Organogenese-Phase war nach einer Dosis, die bei Ratten systemische Konzentrationen (AUC) bis zum 100- bzw. 10-fachen der maximalen empfohlenen Dosis für den Menschen (recommended human dose, RHD; 5 mg Saxagliptin und 2000 mg Metformin) und beim Kaninchen systemische Konzentrationen des 249- bzw. 1,1-fachen der RHD ergab, bei beiden Spezies weder embryolethal noch teratogen. Bei Ratten beschränkte sich eine geringfügige Entwicklungstoxizität auf eine höhere Inzidenz verzögerter Knochenbildung („gewellte Rippen“); eine damit zusammenhängende maternale Toxizität beschränkte sich auf eine Gewichtsabnahme von 5-6% im Verlauf des 13. bis 18. Tages der Trächtigkeit, sowie auf eine damit verbundene verminderte Nahrungsaufnahme durch die Mutter. Bei Kaninchen wurde die gleichzeitige Anwendung von vielen Muttertieren schlecht vertragen und führte zu Tod, Sterblichkeit oder Fehlgeburten. Unter den überlebenden Muttertieren mit auswertbaren Würfen beschränkte sich die maternale Toxizität jedoch auf eine geringfügige Abnahme des Körpergewichts im Verlauf des 21. bis 29. Tages der Trächtigkeit; und die damit verbundene Entwicklungstoxizität bei diesen Würfen beschränkte sich auf einen fetalen Körpergewichtsverlust von 7% sowie auf eine geringe Inzidenz von verzögerter Knochenbildung des fetalen Zungenbeins.

Mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin wurde eine 3-monatige Studie an Hunden durchgeführt. Es wurde keine Kombinationstoxizität bei AUC-Expositionen des 68- bzw. 1,5-fachen der RHD für Saxagliptin und Metformin beobachtet.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien mit der Kombination der Wirkstoffe von Komboglyze durchgeführt, um Karzinogenese, Mutagenese oder eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit zu bewerten. Die folgenden Daten basieren auf den Ergebnissen aus Einzelstudien zu Saxagliptin und Metformin.

Saxagliptin

Bei Cynomolgus-Affen verursachte Saxagliptin reversible Hautläsionen (Schorf, Ulzerationen sowie Nekrosen) an den Extremitäten (Schwanz, Fingern, Skrotum und/oder Nase) bei Dosen von ≥ 3 mg/kg/Tag. Der no-effect-level (NOEL) für Läsionen beträgt das 1- bzw. 2-fache der

Humanexposition von Saxagliptin und seinem Hauptmetaboliten bei der empfohlenen Dosis für den Menschen von 5 mg/Tag (RHD).

Die klinische Bedeutung der Hautveränderungen ist nicht bekannt, jedoch wurden keine klinischen Korrelate zu den Hautveränderungen bei Affen in klinischen Studien mit Saxagliptin am Menschen beobachtet.

Über Immunsystem-bezogene Befunde von minimalen, nicht-progressiven lymphoiden Hyperplasien in Milz, Lymphknoten und Knochenmark, ohne Spätkomplikationen, wurde bei allen Species berichtet, die, beginnend mit dem 7-fachen der RHD, getestet wurden.

Saxagliptin führte zu gastrointestinaler Toxizität bei Hunden, einschließlich blutiger/schleimiger Fäzes und Enteropathie bei höheren Dosen mit einem NOEL, der für Saxagliptin und seinen Hauptmetaboliten dem 4- bzw. 2-fachen der Humanexposition bei RHD entsprach.

In-vivo und in-vitro war Saxagliptin in einer konventionellen Reihe genotoxischer Studien nicht genotoxisch. In einer Karzinogenitätsuntersuchung über 2 Jahre wurde bei Mäusen und Ratten kein kanzerogenes Potenzial festgestellt.

Auswirkungen auf die Fertilität männlicher und weiblicher Ratten wurden bei hohen Dosen, die offenkundige Anzeichen von Toxizität hervorriefen, beobachtet. Saxagliptin war bei keiner Dosierung, die an Ratten und Kaninchen untersucht wurde, teratogen. Hohe Saxagliptin-Dosen führten bei Ratten zu einer Reduktion der Ossifikation (Entwicklungsverzögerung) des fetalen Beckens und einer Abnahme des fetalen Körpergewichts (bei gleichzeitiger maternaler Toxizität) bei einem NOEL, der für Saxagliptin dem 303-fachen bzw. für den Hauptmetaboliten dem 30-fachen der Humanexposition bei RHD entsprach. Bei Kaninchen beschränkten sich die Wirkungen von Saxagliptin auf geringfügige Veränderungen des Skelettes, die nur bei maternal toxischen Dosen beobachtet wurden (NOEL 158- bzw. 224-fach erhöht gegenüber der Humanexposition von Saxagliptin und seinem Hauptmetaboliten bei RHD). In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten führte Saxagliptin bei Rattenjungen zu einer Gewichtsabnahme bei maternal toxischen Dosen, mit einem NOEL, der für Saxagliptin 488- bzw. für den Hauptmetaboliten 45-fach gegenüber der Humanexposition bei RHD lag. Die Auswirkungen auf das Körpergewicht der Nachkommen wurden an Weibchen bis zum 92. Tag nach der Geburt und bei Männchen bis zum 120. Tag nach der Geburt beobachtet.

Metformin

Basierend auf konventionellen Studien zur pharmakologischen Sicherheit, Toxizität bei wiederholten Dosen, Genotoxizität, zum karzinogenen Potenzial und zur

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

Reproduktionstoxizität ergeben präklinische Daten zu Metformin keine besonderen Gefahren für den Menschen.“

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 für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch gemäß Annex IIB: Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

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.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im European Public Assessment Report für Komboglyze® ist kein Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) enthalten. Für weitere Maßnahmen zum sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels wird auf den folgenden Abschnitt 3.4.4 verwiesen.

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

Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

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

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

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 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.

Wie im Bewertungsbericht der EMA für diese Typ-II-Variation (EMA, 2017) beschrieben, wurden für dieses Verfahren zur Erweiterung der Indikation keine neuen Risiken identifiziert und es wurde kein aktualisierter Risk Management Plan im Rahmen dieser Variation bei der Zulassungsbehörde vorgelegt bzw. bewertet. Der Vollständigkeit halber liegt diesem Nutzendossier der aktuell zugelassene Risk Management Plan (RMP) bei.

Der RMP zu Komboglyze (AstraZeneca, 2017) fasst die Maßnahmen zur Risikominimierung tabellarisch wie folgt zusammen:

Tabelle 3-O Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung RMP Tabelle V-20

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Laktatazidose	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Überempfindlichkeitsreaktionen	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Pankreatitis	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Hepatitis	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Infektionen	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Gastrointestinale Nebenwirkungen	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Vitamin B12-Mangel	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen

Sicherheitsbelang	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Hautläsionen (Ulcer, Erosionen, Nekrosen)	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Lymphopenie	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Hypoglykämie	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Schwere Hautreaktionen	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Bauchspeicheldrüsenkarzinom	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Opportunistische Infektionen	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend
Herzversagen	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Kinder und Jugendliche (<18 Jahre)	Sicherheit in dieser Population nicht untersucht. Gegenwärtig durchgeführte/geplante Studien in pädiatrischen Populationen sind im Abschnitt III:4.1 des RMP dargestellt. Spezifische Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sind in der Fachinformation beschrieben.	Keine weiteren Maßnahmen
Anwendung während der Schwangerschaft/Stillzeit	Spezifische Informationen zur Anwendung während der Schwangerschaft/Stillzeit finden sich in der Fachinformation.	Keine weiteren Maßnahmen
Patienten mit schwerer Störung der Leberfunktion	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Immunsupprimierte Patienten	Produktkennzeichnung (Fachinformation) ausreichend zur Behandlung des Sicherheitsbelangs	Keine weiteren Maßnahmen
Maligne Erkrankungen/Neoplasmen	Keine Maßnahmen	Nicht zutreffend

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.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bekannt.

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

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gelten keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung beruhen entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA auf den Informationen aus der Komboglyze[®] Fachinformation, dem EPAR sowie den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der für die Überwachung der Behandlung mit Komboglyze[®] implementiert ist.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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] AstraZeneca 2017. European Union Risk Management Plan (EU RMP) for Saxagliptin and Metformin HCl Fixed Dose Combination (Komboglyze) V 14.
- [2] AstraZeneca GmbH 2017. Fachinformation Komboglyze[®] (Metformin+Saxagliptin), Stand 06/2017.
- [3] EMA. 2017. CHMP extension of indication variation assessment report - Combination with other diabetes medicines - 18 May 2017

