

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

*Saxagliptin (Onglyza<sup>®</sup> 2,5 mg / 5 mg Filmtabletten)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA und  
AstraZeneca GmbH

### **Modul 3 D**

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei  
erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-  
Diabetes mellitus in Add-on-Kombination mit  
Metformin und einem Sulfonylharnstoff*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	20
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	40
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	42
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	54
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	63
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	66
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	68
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	69
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	72
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	72
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	79
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	80
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	85
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	85
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	85

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	36
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	40
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	50
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	53
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	60
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).....	63
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	64

**Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-A Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus .....	30
Tabelle 3-B Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 1998 bis 2004 .....	35
Tabelle 3-C Prävalenz Typ-2-Diabetes (IMS: 18-74-Jährige; Hoffman F. et al.: 18-79-Jährige) .....	37
Tabelle 3-D Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten $\geq 18$ Jahre nach Therapie (Jahr 2011) .....	38
Tabelle 3-E Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Übersicht der Einzelleistungen .....	61
Tabelle 3-F Maßnahmen zur Minimierung spezifischer Risiken aus dem EU-Risk-Management-Plan (Bristol Myers-Squibb Company, 2012) .....	80

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (DDG).....	17
Abbildung 2: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (AkdÄ) .....	18
Abbildung 3: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2010 am DMP Diabetes in einer Region .....	24
Abbildung 4: Begleiterkrankungen und Ereignisse von Teilnehmern 2010 am DMP Diabetes in einer Region .....	25
Abbildung 5: Effekte von GLP-1 .....	27
Abbildung 6: Leitsubstanzquoten Antidiabetika für 2013 .....	67
Abbildung 7: Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit.....	77
Abbildung 8: Häufigkeit zusätzlicher Nebenwirkungen nach Systemorganklassen.....	78

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACCORD	Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse(n)
ATP	Adenosintriphosphat
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
AUC	Area under the curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
CHMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CYP3A4/5	Cytochrom- P450 3A4/5
DDD	Defined Daily Dose
DDG	Deutsche Diabetes-Gesellschaft
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DETECT	Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment
DIAP-CORE	Diabetes Collaborative Research of Epidemiologic Studies
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
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
ESRD	End Stage Renal Disease
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GIP	Glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
HAPI	Hausärzte, Praktiker, Internisten
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IDF	International Diabetes Federation
IDDM	Insulin-dependent Diabetes Mellitus
IMS	Intercontinental Marketing Services
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KORA	Cooperative Health Research in the Region of Augsburg
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
KV	Kassenärztliche Vereinigung
KVWL	Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe
LDL	Low Density Lipoprotein
MAT	Moving Annual Total
MWD	Mittelwertdifferenz
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum
OR	Odds Ratio
RKI	Robert Koch Institut
RSA	Risikostrukturausgleich
SGB	Sozialgesetzbuch
SU	Sulfonylharnstoff
TZD	Thiazolindinediones, entspricht Glitazone
UE	Unerwünschtes Ereignis
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Investigators in the Veterans Affairs Diabetes Trial
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization - Weltgesundheitsorganisation

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

#### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Die Fachinformation zu Saxagliptin (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2013) legt fest:

„Onglyza<sup>®</sup> ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

als orale Zweifachtherapie

- in Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.
- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (SU) bei Patienten, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint, wenn eine SU-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

- in Kombination mit einem Thiazolidindion bei Patienten, für die die Anwendung eines Thiazolidindions geeignet erscheint, wenn eine Thiazolidindion-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

als orale Dreifachtherapie in Kombination mit

- Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

oder in Kombination mit Insulin (mit oder ohne Metformin), wenn diese Behandlung allein, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.“

Aufgrund der in Deutschland und international angewandten medizinischen Therapiekaskade (siehe Abschnitt 3.1.2), sowie den Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Beratungsgespräch (Klipper, 2012) erfolgt im Dossier zur Nutzenbewertung eine weitere Differenzierung der Kombinationstherapien. Die Evidenz wird im vorgelegten Dossier zur Nutzenbewertung in folgenden Kodierungen dargestellt:

A: Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – **Kombinationstherapie: Add-on zu Metformin**

B: Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, für die die Anwendung von Metformin ungeeignet erscheint – **Kombinationstherapie: Add-on zu Sulfonylharnstoff**

C: Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – **Kombinationstherapie: Add-on zu Insulin** (mit oder ohne Metformin)

D: Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ-2 – **Kombinationstherapie: Add-on zu Metformin und einem Sulfonylharnstoff**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet D (Add-on zu Metformin + Sulfonylharnstoff; dieses Dokument) ist gemäß den Empfehlungen des Beratungsgesprächs vom 13.08.2012 (Klipper, 2012), im Einklang mit den Vorgaben von § 6 der VerfO des G-BA (G-BA, 2011):

### **Humaninsulin+Metformin, ggf. Humaninsulin alleine**

Im vorliegenden Dossier werden zur Erhöhung der Transparenz die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie getrennt nach Humaninsulin+Metformin und Humaninsulin alleine ausgewiesen.

Für die Patientengruppe, für die eine Therapie mit Humaninsulin noch nicht angezeigt ist, wird zusätzlich die Kombinationsbehandlung von Metformin+SU und einem anderen

Dipeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4)-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie dargestellt (siehe auch Begründung im nächsten Abschnitt).

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an, und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 13.08.2012 stattgefunden (Klipper, 2012).

Vorgangsnummer: 2012-B-027

Darin wurde eine entsprechende Anfrage folgendermaßen beantwortet:

„Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist Humaninsulin mit Metformin. Eine Therapie nur mit Humaninsulin käme (...) in Frage, sofern Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist.“

Hierzu ist zu bemerken, dass im Anwendungsgebiet zum vorliegenden Modul 3D eine Unverträglichkeit von Metformin nicht gegeben sein kann, da Metformin definitionsgemäß Teil der zu untersuchenden Therapie ist. Patienten mit Unverträglichkeit bzw. Kontraindikation gegenüber Metformin können nicht Teil der Zielpopulation sein. Zur Definition der zu untersuchenden Populationen kommt somit nur eine nicht ausreichende Wirkung von Metformin in Frage.

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

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

Der Antragsteller stimmt dem Vorschlag des G-BA zu, dass im beschriebenen Patientensegment bzw. der genannten therapeutischen Situation eines Patienten mit Typ-2-Diabetes die zweckmäßige Vergleichstherapie Humaninsulin+Metformin ist.

Trotz einer umfassenden bibliographischen Literaturrecherche zur vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin+Metformin konnte keine Evidenz mit dieser Vergleichstherapie gefunden werden, die den üblichen Maßstäben der Verfahrensordnung (VerfO) voll entspricht und zur Durchführung einer regelgerechten Analyse des Zusatznutzens geeignet ist (AMS, 2013).

Um im Sinne des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) und der VerfO des G-BA die bestmögliche Evidenz vorzulegen, wurde die Suchstrategie der bibliographischen Literaturrecherche deshalb auf Humaninsulin-Monotherapie und Insulinanaloga+Metformin ausgeweitet. Insulinanaloga werden von den deutschen Diabetes-Leitlinien neben Humaninsulin als Möglichkeit einer flexibleren, individuellen Blutzuckereinstellung weiter empfohlen. Ein zusätzlicher Nutzen gegenüber Humaninsulin konnte nicht belegt werden. Es zeigte sich aber auch kein schlechteres Nutzen-Schadens-Profil. Somit kann von einer Gleichwertigkeit zu Insulin+Metformin ausgegangen werden (AkdÄ, 2009; Matthaer et al., 2009; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011).

Zur Begründung der Vergleichstherapie „Humaninsulin allein“ geht der Gemeinsame Bundesausschuss von zwei Situationen aus: unzureichende Wirkung von Metformin oder Metforminunverträglichkeit. Letzteres kann für das vorliegende Dossier nicht von Relevanz sein, da das Anwendungsgebiet explizit die orale Dreifachtherapie unter Einschluss von Metformin vorsieht und damit eine Metforminverträglichkeit voraussetzt. Dies wurde bei der Abschätzung der Größe der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.3) entsprechend berücksichtigt.

In der Praxis existieren Therapiesituationen, in denen der behandelnde Arzt sich noch nicht für eine Initiierung der Therapie mit Insulin/Humaninsulin entscheidet. Dieser Fall ist keineswegs selten, wie die Ableitung der Patientenpopulationen in Abschnitt 3.2.3 zeigt. Aus diesem Grund wird im vorgelegten Dossier neben dem Vergleich mit der vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie Humaninsulin+Metformin zusätzlich ein Vergleich mit der Kombination von Metformin+Sulfonylharnstoff und einem DPP-4-Inhibitor vorgenommen.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Als Grundlage für diesen Abschnitt dienen der Antrag sowie das Protokoll zum Beratungsgespräch mit dem G-BA.

Die zugrunde gelegte Literatur beruht hauptsächlich auf der Verfahrensordnung des G-BA. Angaben aus den jeweiligen Fachinformationen sowie den evidenzbasierten Leitlinien zur Therapie des Typ-2-Diabetes. Die Fachinformationen sind über das PharmNet.Bund-Arzneimittel-Informationssystem öffentlich verfügbar (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>). Weitere Literatur stammt aus Stichwort-Suchen in medizinisch-wissenschaftlichen Datenbanken sowie der bereits beim pharmazeutischen Unternehmer vorhandenen Literaturbibliotheken.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

- [1] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [2] AMS 2013. Bibliografische Literaturrecherche zur Suche nach Primärstudien (RCT) die Metformin und Humaninsulin als Intervention verwenden. *Advanced Medical Services GmbH*.
- [3] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2013. Fachinformation Onglyza.
- [4] G-BA. 2011. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Version vom 20. Januar 2011). <http://www.G-BA.de>.
- [5] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011. 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/v09-02-behandlung-der-adipositas-bei-patientinnen.986.html?tid=1251&phlex\\_override\\_command=element&random=d4e235](http://www.iqwig.de/v09-02-behandlung-der-adipositas-bei-patientinnen.986.html?tid=1251&phlex_override_command=element&random=d4e235) [Aufgerufen am 18.01.2012].
- [6] Klipper, W. 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-027. *Gemeinsamer Bundesausschuss*.
- [7] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### Definition

Als Typ-2-Diabetes wird eine chronisch progrediente Stoffwechselerkrankung mit komplexer Ätiologie und dem Leitbefund Hyperglykämie definiert. Neben der Störung des Glukosestoffwechsels sind zudem auch der Metabolismus von Lipiden und Proteinen betroffen (World Health Organisation (WHO), 1999; AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Die eine wichtige Rolle spielende Insulinresistenz tritt in vielen Fällen mit einer zentralen Adipositas, arteriellen Hypertonie, Dyslipidämie und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gemeinsam auf, was als „metabolisches Syndrom“ bezeichnet wird (Kellerer und Häring, 2011). Durch das Zusammenwirken verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren besteht beim Diabetes ein besonderes Risiko hinsichtlich Mikro- und Makroangiopathie ((Kellerer und Häring, 2011), S. 70), was sich insbesondere auf Mortalität, Morbidität und auch die direkten Kosten für die Krankenversicherungen auswirkt.

#### Verlauf und Folgeschäden

Der Typ-2-Diabetes verläuft anfangs oft asymptomatisch bzw. verursacht nur eine unspezifische Symptomatik wie Müdigkeit, Schwäche, Sehstörungen und Infektionsanfälligkeit. Meist bleibt diese Erkrankung über viele Jahre unentdeckt und wird per Zufall diagnostiziert (Icks et al., 2005). Zu diesem Zeitpunkt haben sich oft bereits Langzeitschäden an verschiedenen Organsystemen, insbesondere an Gefäßen (Mikro- und Makroangiopathien) und peripheren Nerven manifestiert (Icks et al., 2005; AkdÄ, 2009; Heidemann et al., 2011).

Zu den bedeutsamen Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus zählen makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen wie Herz-Kreislaufkrankungen, Schlaganfall, Niereninsuffizienz, Retinopathie mit drohender Erblindung sowie diabetischer Fuß mit drohender Amputation (Häussler et al., 2010). Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für diese Erkrankungen ist bei Diabetikern im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ein Mehrfaches erhöht (Matthaei et al., 2009; Häussler et al., 2010; Kellerer und Häring, 2011). Trotz verbesserter Diagnostik sowie Behandlungsoptionen erfahren die betroffenen Patienten eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität, die durch körperliche Beschwerden, die psychische Belastung durch die Therapie-(Überwachung), durch das Bewusstsein des Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos und soziale Diskriminierung bedingt sein kann (AkdÄ, 2009). Die Folgeerkrankungen führen zu einer deutlichen Verminderung der

Lebenserwartung der betroffenen Diabetiker im Vergleich zu Nicht-Diabetikern. Bedingt durch die Erkrankung an Diabetes sinkt die Lebenserwartung durchschnittlich um 12,8 bzw. 12,2 Lebensjahre für Männer bzw. Frauen (Manuel und Schultz, 2004).

### **Ökonomische Bedeutung**

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

### **Prävalenz nach Alter und Geschlecht**

Zur Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland werden unterschiedliche Angaben gemacht, sie liegt je nach Publikation zwischen 5 und 15% (Thefeld, 1999; Burger und Tiemann, 2005; Ellert et al., 2006; Hauner et al., 2007; Wittchen et al., 2007; AkdÄ, 2009; Lange und Ziese, 2010). Demnach sind etwa vier bis zwölf Millionen erwachsene Bundesbürger von dieser Krankheit betroffen. Die ersten Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des Robert Koch Instituts (RKI) bestätigen diese Daten (Kurth, 2012): so wurde bei rund 7,2% der Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren jemals ein Diabetes diagnostiziert (Frauen: 7,4%; Männer: 7,0%). Damit ergeben sich etwa 5,8 Millionen Patienten in Deutschland. Etwa 80-90% der Erkrankten sind Patienten mit Typ-2-Diabetes (Thefeld, 1999; Icks et al., 2005; AkdÄ, 2009; Häussler et al., 2010; Hauner, 2011). Diabetes mellitus Typ 2 kommt bei älteren Menschen deutlich häufiger vor als bei jüngeren. Im Alter zwischen 40 und 59 Jahren leiden zwischen 4 und 10% der Männer und Frauen an dieser Erkrankung, bei Menschen im Alter von 60 Jahren und darüber sind es zwischen 18 und 28% (Hauner, 2011). Allerdings sinkt das Erstmanifestationsalter des Diabetes mellitus Typ 2 infolge eines wachsenden Anteils der Bevölkerung mit abdominaler Adipositas in Verbindung mit dem weit verbreiteten Bewegungsmangel zunehmend (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009).

### **Therapie**

Die Behandlung der Hyperglykämie eines Patienten mit Typ-2-Diabetes beruht zunächst auf einer Ernährungsumstellung, Schulungsprogrammen und erhöhter körperlicher Aktivität. Laut den evidenzbasierten Therapieleitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) (Matthaei et al., 2009) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (AkdÄ, 2009) soll zeitnah die Pharmakotherapie mit Metformin, soweit verträglich und nicht kontraindiziert, begonnen werden. Metformin wird sowohl aufgrund seiner belegten Wirksamkeit hinsichtlich der Glukosekontrolle (Senkung der Hyperglykämie) als auch der Risikoreduktion für klinisch relevante Endpunkte sowie weiterer günstiger Eigenschaften (Gewichtsneutralität, fehlende Hypoglykämieeigung, Senkung des Low Density Lipoproteins, des (LDL)-Cholesterins) heute als Orales Antidiabetikum (OAD) der ersten

Wahl angesehen (AkdÄ, 2009; Matthaedi et al., 2009). Im weiteren Verlauf der Erkrankung ist jedoch in aller Regel (AkdÄ, 2009) eine Kombinationstherapie angezeigt.

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

Der Erfolg der Behandlung, also die Qualität der Blutzuckereinstellung, wird anhand der Bestimmung des HbA1c-Wertes gemessen. Der HbA1c-Wert gibt den prozentualen Anteil von glykiertem Hämoglobin (Hb) im Blut an (sog. „Langzeit-Blutzuckerwert“ oder „Blutzuckergedächtnis“), mit dem der durchschnittliche Blutzuckerspiegel der letzten acht bis zwölf Wochen ermittelt werden kann (Reinauer und Scherbaum, 2009). In der evidenzbasierten Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG, (Matthaedi et al., 2009)) zur medikamentösen antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 wird dabei ein individuell angepasster Zielbereich von weniger als 6,5% HbA1c empfohlen. Dabei stellen die Therapieempfehlungen zunehmend eine patientenorientierte Sicht unter Berücksichtigung von individualisierten Therapiezielen und Strategien in den Mittelpunkt und wenden sich von starren HbA1c-Werten ab. Die Nationale S3-Versorgungsleitlinie (NVL) für Typ-2-Diabetes wird gerade überarbeitet und liegt als Konsultationsfassung vor (Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012). Darin wird zur Prävention von Folgekomplikationen das Erreichen eines HbA1c-Korridors von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele gefordert. Eine Absenkung des HbA1c-Wertes auf unter 6,5% sollte nur erfolgen, wenn eine Absenkung durch eine alleinige Änderung des Lebensstils erreichbar ist oder wenn eine Absenkung durch Medikamente erreichbar ist, die kein erhöhtes Risiko für bedeutende Nebenwirkungen (zum Beispiel schwere Hypoglykämien, substantieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis) tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist (Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012).

Gelingt es durch die o. g. Maßnahmen nach drei bis sechs Monaten nicht, den Blutzucker ausreichend zu kontrollieren ( $\text{HbA1c} \geq 6,5\%$  und  $< 7,5\%$ ) wird die Kombinationstherapie mit zwei verschiedenen OAD als Zweitlinientherapie bzw. Inkretin-Mimetika empfohlen. Als OAD werden Alpha-Glucosidasehemmer (Acarbose), DPP-4-Inhibitoren (Gliptine), Pioglitazon, Sulfonylharnstoffe und Sulfonylharnstoff-Analoga (Glinide) genannt. Falls der HbA1c-Wert nach den ersten drei bis sechs Behandlungsmonaten bereits bei  $\geq 7,5\%$  liegt, sollte laut den Leitlinien der DDG mit einer Kombinationstherapie aus OAD und Insulin begonnen werden. Falls dadurch nach weiteren drei bis sechs Monaten der HbA1c-Wert nicht unter  $6,5\%$  gesenkt werden kann, wird die Insulintherapie intensiviert. Abbildung 1 beinhaltet ein Flussdiagramm zum oben beschriebenen Therapiealgorithmus. Der analoge Therapiealgorithmus der AkdÄ ist in Abbildung 2 dargestellt und zeigt bereits im Flussdiagramm noch stärker die Untergliederung in Prioritäten.

Evidenzbasierte Leitlinie der DDG  
Update vom Oktober 2008

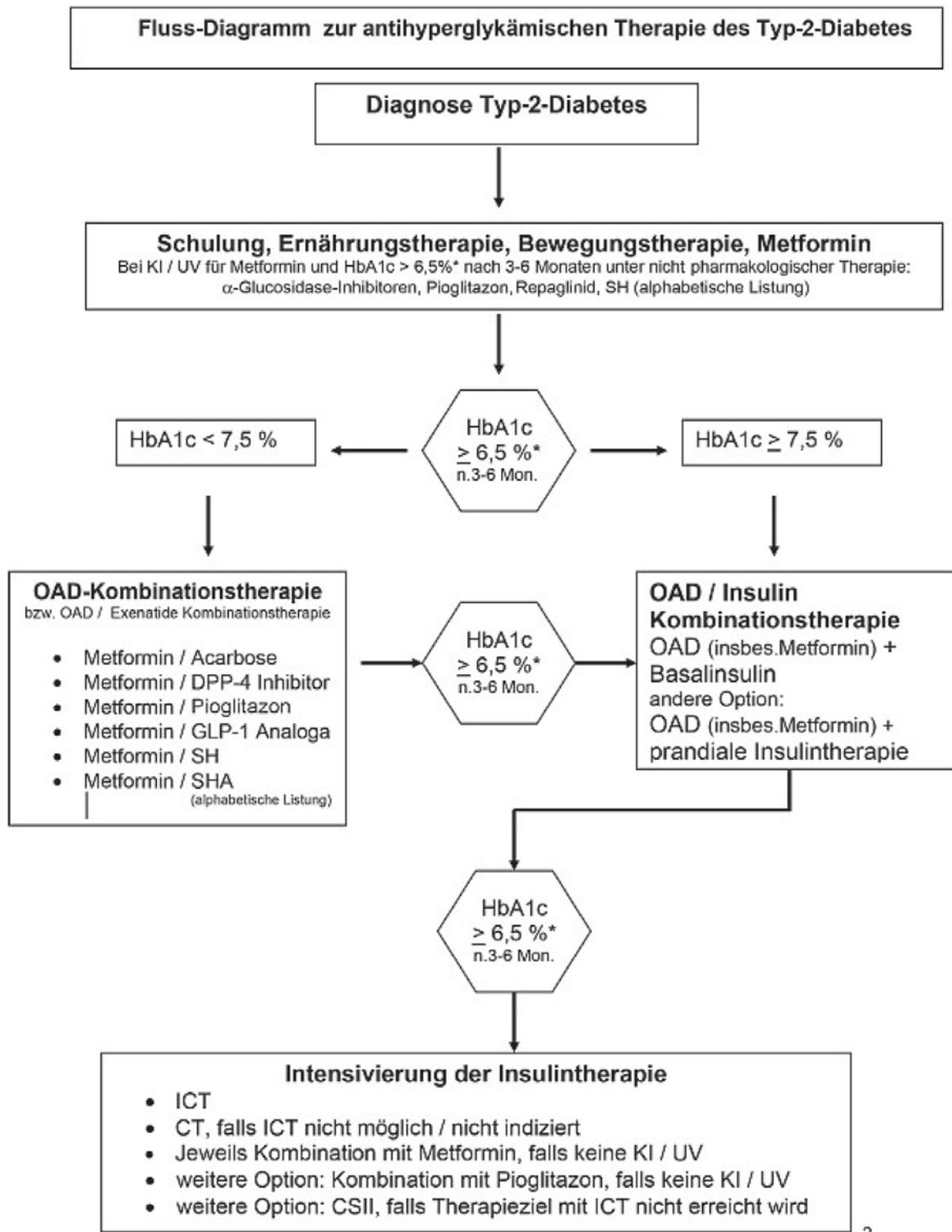
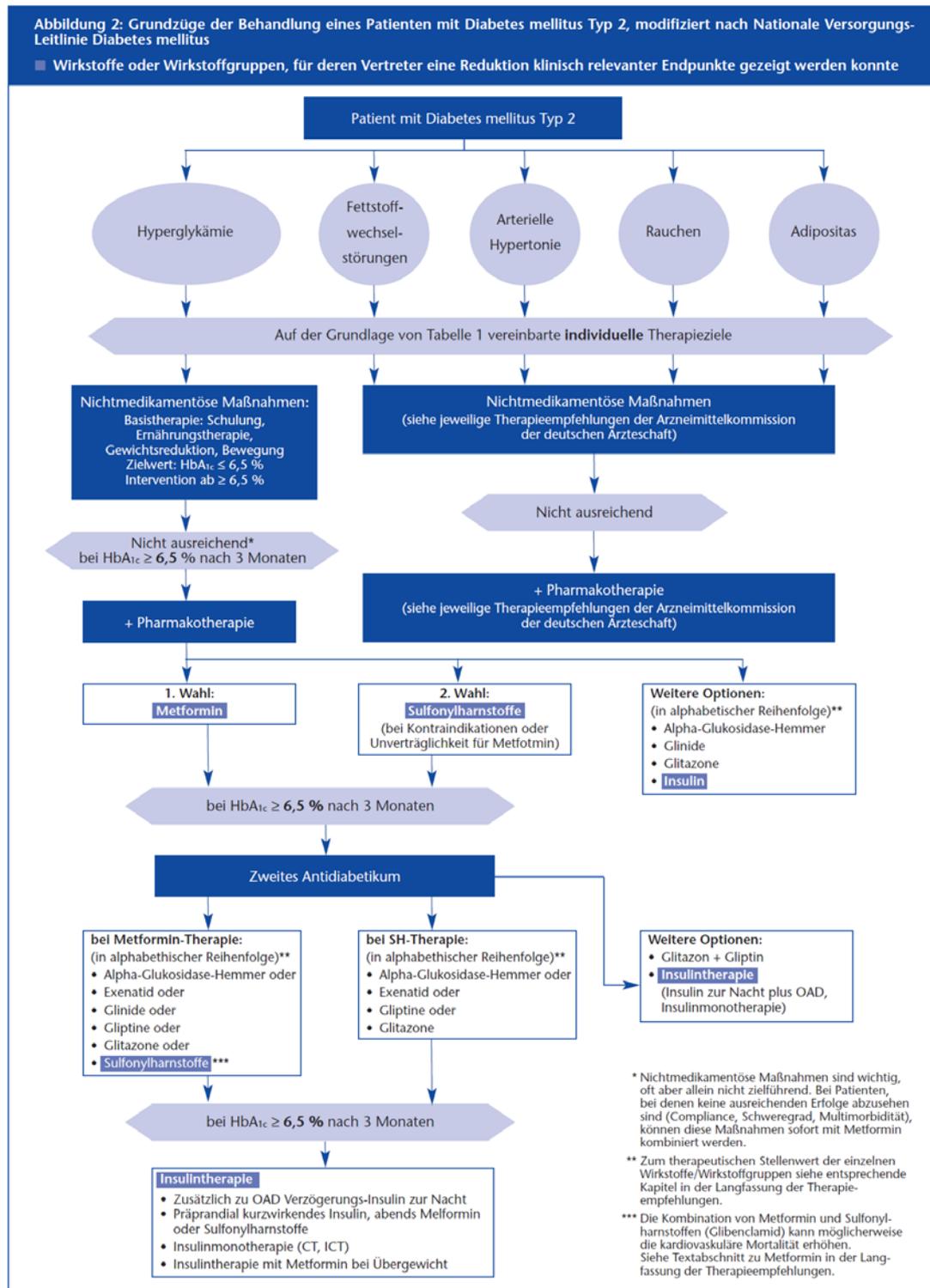


Abbildung 1: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes (DDG)

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



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

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

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

In den evidenzbasierten Leitlinien der DDG und der AkdÄ besteht Konsens darüber, dass Metformin als Therapeutikum der ersten Wahl zur Erstlinientherapie eingesetzt werden sollte. Dagegen muss bei der OAD-Kombinationstherapie die Auswahl der Kombinationspartner an der aktuellen Stoffwechselsituation des jeweiligen Patienten orientiert werden und die Vor- und Nachteile sowie Nebenwirkungen bzw. Kontraindikationen der Substanzen (Matthaei et al., 2009) individuell abgewogen werden. Die Bedeutung des Nebenwirkungsprofils wie Gewichtszunahme und Hypoglykämierisiko insbesondere bei der Wahl von OAD wird auch in dem aktuellen Positionspapier 2012 von der ADA und der EASD betont (Inzucchi et al., 2012)

#### Anmerkung:

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

#### **Insulin**

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

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

- Neutral Protamin Hagedorn (NPH)-Insulin oder langwirksame Insulinanaloga (Insulin Glargin/Insulin Detemir) vor dem Schlafengehen.
- schnellwirksames Insulin zu den Hauptmahlzeiten (evtl. in Kombination mit Basalinsulin zur Nacht)
- 2× täglich Mischinsulin (NPH-Insulin+schnellwirksames Insulin)

Gegebenenfalls ist das Insulinregime auch weiter zu intensivieren (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009)

#### **Zielpopulation**

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Onglyza® (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2013):

„[...] Onglyza ist bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

[...] in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff wenn Behandlung, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.“

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

#### Therapieziele

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

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

Diese Therapieziele sind in Übereinstimmung mit anderen Empfehlungen, wie beispielsweise der unter Schirmherrschaft der World Health Organization (WHO) und der internationalen Diabetesvereinigung 1989 verabschiedeten St. Vincent Deklaration (Regionalbüros von WHO und IDF, 1989). Es besteht insbesondere auch Übereinstimmung mit den Zielen, die im Rahmen der nationalen Disease Management Programme (DMP) verfolgt werden. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat kürzlich eine systematische Leitlinienrecherche publiziert, die hinsichtlich dieses Punktes keinen Änderungsbedarf feststellt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011b). Die Ziele der DMP sind nach Abschnitt 1.3.1 der Anlage 1 der Risikostrukturausgleich (RSA)-ÄndV (zitiert aus (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011b), S. 68):

„1. Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (zum Beispiel Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer Stoffwechsellentgleisungen,

2. Reduktion des erhöhten Risikos für kardiale, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität,
3. Vermeidung der mikrovaskulären Folgeschäden (insbesondere Retinopathie mit schwerer Sehbehinderung oder Erblindung, Niereninsuffizienz mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie),
4. Vermeidung des diabetischen Fußsyndroms mit neuro-, angio- und/oder osteoarthropathischen Läsionen und von Amputationen.“

Im Folgenden wird kurz auf einige ausgewählte Therapieziele näher eingegangen und deren therapeutischer Bedarf dargestellt.

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

Eine zentrale Rolle für die Erreichung der Ziele spielt die Normalisierung des Blutzuckerstoffwechsels. In den Leitlinien der DDG und der AkdÄ besteht Konsens, dass die Therapieziele individuell an den Patienten angepasst werden sollen, da sie u. a. von Faktoren wie Morbidität, Alter, Lebenserwartung, eingeschränkter Lebensqualität und Kooperation des Patienten abhängen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Allgemeiner Konsens besteht auch dahingehend, dass der Erfolg der Behandlung mit einem Antidiabetikum, also die Qualität der Blutzuckereinstellung, anhand des HbA1c-Wertes gemessen wird (siehe Abschnitt 3.2.1), wobei hyperglykämische Stoffwechsellentgleisungen zu vermeiden sind. Bei der Erreichung dieses Ziels mit hochwirksamen Arzneimitteln sind jedoch die Nebenwirkungen der Therapie zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere für die Hypoglykämie, die seit den großen Studien wie ADVANCE, ACCORD und VADT bei der pharmakologischen Behandlung des Diabetes mellitus in den Fokus der wissenschaftlichen Diskussion gelangte (Turnbull et al., 2009). Auch für die Ziele Mortalität und kardiale Morbidität werden die bei den Patienten auftretenden schweren Hypoglykämien insbesondere auf Basis der ADVANCE und VADT Studie als Risikofaktor diskutiert (Bloomgarden, 2008). Konsequenterweise finden die Hypoglykämien bei den Zielen im deutschen DMP (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011b)S. 68) eine explizite Hervorhebung.

Aufgrund der uneinheitlichen Definition ist die Datenlage hinsichtlich der Häufigkeit von Hypoglykämien unter Blutzucker senkender Behandlung unübersichtlich. Allerdings hat sich gezeigt, dass sowohl ihre Häufigkeit als auch ihre Auswirkungen auf die Gesundheit und Lebensqualität beim Diabetes mellitus Typ 2 bisher unterschätzt wurden (Davis et al., 2005; Lundkvist et al., 2005; Marrett et al., 2009; Barnett et al., 2010). Hinzu kommt, dass eine Hypoglykämie in vielen Fällen nicht richtig wahrgenommen wird, oder die Symptomatik auf andere Ursachen zurückgeführt wird, wie beispielsweise auf die bei älteren Patienten mit der Unterzuckerung nicht selten einhergehende kognitive Dysfunktion (Klausmann, 2010). Häufige leichte Hypoglykämien sind ein weiterer Risikofaktor für Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen sowie für das Auftreten schwerer Hypoglykämien (Mokan et al., 1994). Es sind eine Reihe von Risikofaktoren für das Auftreten von Hypoglykämien bekannt. In der Literatur werden höheres Lebensalter, kardiovaskuläre Vorerkrankungen (z. B.

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

Neben den beschriebenen klinischen Auswirkungen, leiden die Patienten unter einem negativen Einfluss der Hypoglykämie auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wie das Ausüben eines Berufs, Produktivität, Schlaf, gesellschaftliches Leben, Autofahren, Sport und Freizeitaktivitäten (Davis et al., 2005; Barnett et al., 2010; Ehlers, 2011). Menschen, die unter den Symptomen einer Hypoglykämie leiden, geben an, mehr durch die Erkrankung Diabetes beeinträchtigt zu sein, haben einen schlechteren allgemeinen Gesundheitszustand und leben in größerer Sorge, eine Hypoglykämie zu erleiden als Patienten, die keine hypoglykämischen Zustände erleiden (Lundkvist et al., 2005). Der Einfluss von Hypoglykämien auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Typ-2-Diabetes wurde in mehreren Studien untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass beides, die Häufigkeit des Auftretens sowie der Schweregrad einer Hypoglykämie, die gesundheitsbezogene Lebensqualität mindert (Davis et al., 2005; Marrett et al., 2009; Stargardt et al., 2009; Barnett et al., 2010). Die von den Patienten berichtete Sorge bzw. Angst vor hypoglykämischen Episoden kann sogar zu verminderter Therapieadhärenz führen und die Angst vor den diabetischen Langzeitkomplikationen überwiegen (National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2008; Barnett et al., 2010). Hinsichtlich bestehender antihyperglykämischer Therapie korreliert ein erhöhtes Hypoglykämierisiko insbesondere mit der Anwendung von Insulin oder Sulfonylharnstoffen (Lundkvist et al., 2005; Tschöpe et al., 2011).

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

### **Adipositas und Kombination von Risikofaktoren bei Diabetes mellitus**

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

Vor allem das metabolische Syndrom trägt bei Patienten mit Diabetes Typ 2 wesentlich zum erhöhten kardiovaskulären Risiko bei (AkdÄ, 2009). Unter diesen Gesichtspunkten sollte eine therapiebedingte Gewichtszunahme auf jeden Fall vermieden werden, idealerweise sollte eine Gewichtsabnahme erfolgen. Einige Therapieoptionen sind diesbezüglich günstig, etwa OAD wie Metformin oder DPP-4-Inhibitoren (Matthaei et al., 2009). Einige andere Klassen sind ungünstig, wie etwa Sulfonylharnstoffe und Glitazone (Matthaei et al., 2009), weshalb auch in diesem Punkt ein therapeutischer Bedarf besteht und dies wird u. a. auch im Appendix der DDG-Leitlinie als Schlussfolgerung aus den Studien ADVANCE und ACCORD gezogen (Matthaei et al., 2009). Analog fasst es die AkdÄ zusammen (AkdÄ, 2009). Im direkten Vergleich gegen Glipizid konnte für Saxagliptin eine Gewichtsabnahme gezeigt werden, während die Sulfonylharnstoff-Gruppe im Mittel zunahm. Der Unterschied war über 52 und 104 Wochen statistisch signifikant (siehe Modul 4A). Für die Patienten selbst scheint die Gewichtssenkung beim Diabetes mellitus eine ähnlich wichtige Rolle zu spielen wie die Blutzuckereinstellung (Porzolt et al., 2010). Der sehr große therapeutische Bedarf im Bereich Adipositas bei Diabetes mellitus lässt sich auch daraus ableiten, dass das IQWiG im Auftrag des G-BA eine Leitliniensynopse und eine Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten mit dem Ziel eines möglichen DMP-Moduls erstellt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011a). Die aktuellen Konsensus-Empfehlungen von ADA und EASD betonen ebenfalls die Bedeutung des Gewichtseffekts sowie der Verbesserung der kardiovaskulären Risikokonstellation (Inzucchi et al., 2012). In der Nationalen Versorgungsleitlinie (Konsultationsfassung) wird entsprechend bei einem Body-Mass-Index (BMI) von 27-35 kg/m<sup>2</sup> eine Gewichtsabnahme von 5% und bei einem BMI >35 kg/m<sup>2</sup> eine Abnahme von >10% empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2012). Die Auswertung der DMP-Teilnehmer in einer bevölkerungsreichen Region in Deutschland für das Jahr 2010 bestätigt die hohe Rate an übergewichtigen Patienten: nur ca. 16% haben einen BMI unter 25 kg/m<sup>2</sup> (Hagen et al., 2011).

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

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

Abbildung 3: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2010 am DMP Diabetes in einer Region

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

### Kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und sonstige makroangiopathische Morbidität und Mortalität

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

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

18.09.2012). Entsprechende prospektive Outcomes-Studien laufen (insbes. NCT01086280; NCT01107886).

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

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

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

Abbildung 4: Begleiterkrankungen und Ereignisse von Teilnehmern 2010 am DMP Diabetes in einer Region

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

### Belastung des Patienten und Lebensqualität

Zunächst ist das Nebenwirkungsprofil einer Substanz, insbesondere in Bezug auf die bereits diskutierten Hypoglykämien, wichtig für die Lebensqualität des Patienten. So sind insbesondere für die Hypoglykämien und den Gewichtseffekt Korrelationen mit der Lebensqualität bekannt (Marrett et al., 2009). Daneben spielen auch weitere Faktoren für die Belastung des Patienten durch eine Therapie eine Rolle. Letztlich ist das Ziel, für den Patienten eine möglichst geringe Beeinträchtigung seiner Lebensqualität durch die Erkrankung und mögliche Folgeerkrankungen, aber auch durch die Therapie selbst zu erreichen. Entsprechend sind einfach zu handhabende Therapieregime – bei vergleichbarer Wirksamkeit und Sicherheit unter Studienbedingungen – unter Alltagsbedingungen vorteilhaft, weil damit auch die Therapie-Adhärenz verbessert werden kann (Odegard und Capoccia, 2007). So führt beispielsweise in der Regel eine einmalige tägliche Gabe zu besserer Adhärenz als eine zweimalige tägliche Gabe (Odegard und Capoccia, 2007; Saini et

al., 2009), wenngleich die Präferenzstärke von Patienten hierfür im Vergleich zu beispielsweise Effektivität geringer ist (Porzsolt et al., 2010). Dennoch bleibt die Komplexität von Therapieregimen ein zu berücksichtigender Punkt gerade bei chronischen Erkrankungen wie Diabetes mellitus.

#### **DPP-4-Inhibitoren: relevanter Wirkmechanismus**

DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) hemmen die enzymatische Degradation der Inkretinhormone Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) sowie Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP). Insbesondere das Peptidhormon GLP-1 spielt im Rahmen des sog. Inkretin-Effekts eine wichtige Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel. Es wird nach Glukosestimulation aus den Darmzellen in den Blutkreislauf freigesetzt und bewirkt im Pankreas eine Stimulation der Insulinproduktion in den Betazellen bei gleichzeitiger Hemmung der Glukagonproduktion in den Alphazellen. Die Hemmung des enzymatischen Abbaus erhöht die endogene Konzentration der Inkretinhormone und verstärkt v.a. die Wirkung von GLP-1. Der Blutzuckerspiegel wird mit diesem glukoseabhängigen Wirkungsmechanismus durch Steigerung der Insulinproduktion bei gleichzeitiger Hemmung der intrahepatischen Glukosebildung gesenkt. Einen Überblick der verschiedenen Wirkmechanismen gibt folgende Abbildung:

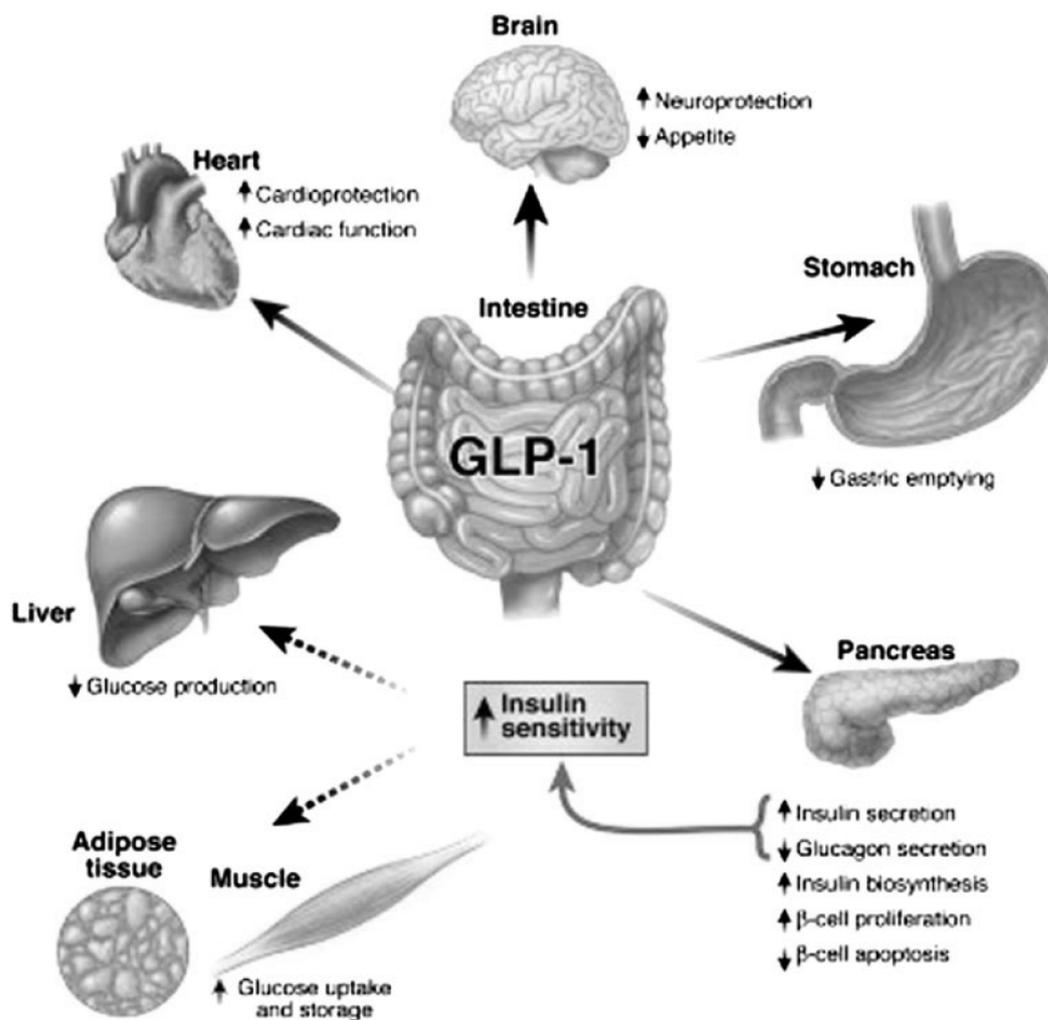


Abbildung 5: Effekte von GLP-1

Aus: (Gallwitz, 2010)

DPP-4-Inhibitoren sind eine relativ junge OAD-Klasse; wobei Sitagliptin als erster Vertreter seit 2007 in Europa zugelassen ist (Merck Sharp & Dohme Ltd., 2012). Der antihyperglykämische Effekt der DPP-4-Inhibitoren wurde in mehreren klinischen Studien im Vergleich zu Placebo gezeigt. Zudem wurden Nichtunterlegenheitsstudien mit aktiven Komparatoren durchgeführt. In allen Studien war die antihyperglykämische Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Metformin mit einem DPP-4-Inhibitor gegenüber der Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff gleichwertig über einen Studienzeitraum von ungefähr zwei Jahren. Die Hypoglykämieraten (leichte und schwere Hypoglykämien) waren unter der Behandlung mit DPP-4-Inhibitoren im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen jedoch geringer. Gliptine haben sich als gewichtsneutral erwiesen, während es unter der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen in allen direkten Vergleichsstudien zu einer Gewichtszunahme der Patienten kam (Cox et al., 2010; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2010; Ahren, 2011).

Hinzu kommt, dass DPP-4-Inhibitoren auch positive Effekte auf die Erhaltung der Betazell- sowie Alphazellfunktion des Pankreas zu haben scheinen, während Sulfonylharnstoffe den Verlauf von Diabetes am wenigsten verlangsamen. So wurde in den klinischen Studien konsistent über die Verbesserung der Marker für die Pankreasfunktion (z. B. Homeostasis Model Assessment (HOMA)- $\beta$ , Insulin/Proinsulin Verhältnis, postprandiale Glukagonkonzentration) berichtet (Cox et al., 2010). Bei Versuchen mit Nagetieren konnte des Weiteren gezeigt werden, dass Gliptine die Betazellmasse durch Verhinderung der Apoptose und Anhebung der Replikationsrate dieser Zellen erhöhen (Mu et al., 2006), während bei Sulfonylharnstoffen in vitro die Apoptose der Betazellen erhöht war (Del Guerra et al., 2005; Ahren, 2011). Insofern könnten DPP-4-Inhibitoren die Inselzellfunktion der Bauchspeicheldrüse positiv beeinflussen und länger erhalten, ein wichtiger Aspekt bei der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 (Campbell, 2009). Die beobachteten Effekte stellen eine mögliche Erklärung für den während des Behandlungsverlaufs mit Sulfonylharnstoffen auftretenden Wirkungsverlust dar. Im Gegensatz dazu konnte ein positiver Effekt von DPP-4-Inhibitoren auf die Pankreasfunktion gezeigt werden (Mu et al., 2006; Ahren, 2011). Eine Verbesserung der Pankreaszellfunktion wurde mittels Bestimmung des HOMA-2 $\beta$  und des Glukagon-Wertes auch für die Kombination von Saxagliptin und Metformin nachgewiesen (DeFronzo et al., 2009). Hinsichtlich der Langzeiteffekte sind weitere Daten über die bestehenden klinischen Studien hinaus nötig.

### **Zusammenfassende Schlussfolgerungen**

Saxagliptin setzt in einem Bereich der oralen Diabetes Therapie an, der durch die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten nicht zufriedenstellend ausgefüllt werden konnte. Diabetes mellitus Typ 2 ist eine Erkrankung mit progredientem Verlauf. Das in den Leitlinien gesetzte Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung unter Vermeidung der Nebenwirkungen Hypoglykämie sowie Gewichtszunahme ist mit den bestehenden Optionen im Behandlungsverlauf nicht immer erreichbar. Die Kombinationstherapie Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin hat in einer kontrollierten Studie eine antihyperglykämische Wirksamkeit nachgewiesen.

Die Studie D1680L00006 zeigte für das Ausmaß der Blutzuckersenkung (HbA1c) nach 24 Wochen einen deutlichen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe (MWD [95%-KI]: -0,66% [-0,86;-0,47]). Die Anzahl der Patienten, die die Studie aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle abbrachen, war in beiden Behandlungsgruppen gleich (OR [95%-KI]: 1,14% [0,40, 3,25]) Der Anteil der Patienten mit mindestens einer Hypoglykämie unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI]: 1,68 [0,67;4,21] für patientenberichtete Hypoglykämien, OR [95%-KI]: 5,04 [0,24;106,00] für bestätigte Hypoglykämien) (siehe Modul 4D, Abschnitt 4.4.2).

Patienten, deren Blutzucker mit Metformin+Sulfonylharnstoff nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, können mit Hilfe von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin

somit effektiv und sicher weiter behandelt werden, da eine weitere Blutzuckersenkung ohne eine statistisch signifikante Erhöhung der Hypoglykämien erzielt werden kann.

Im Hinblick auf die unerwünschten Ereignisse gab es weder für die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse, noch für die Rate der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder der Studienabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse statistisch signifikante Unterschiede zwischen den jeweiligen Behandlungsgruppen (OR [95%-KI] für die Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: 0,69 [0,41;1,16], die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse: 0,41 [0,10;1,63] und die Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse 0,33 [0,03;3,17]). Die Anzahl an kardialen Ereignissen war in beiden Gruppen gering und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen (OR [95%-KI] 0,33% [0,03;3,17]) (siehe Modul 4D, Abschnitt 4.4.2).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Behandlung mit Saxagliptin bei Patienten, deren Blutzucker mit Metformin und Sulfonylharnstoff nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann, sicher und wirksam ist. Die Kombination von Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin senkt den Blutzucker effektiv, ohne die Gesamtrate an Hypoglykämien signifikant zu erhöhen.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Die Datenlage zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland ist trotz der Bedeutung der Erkrankung beschränkt. Diabetes ist in Deutschland nicht meldepflichtig und es existieren keine bundesweiten vollständigen Register (Häussler et al., 2010). Derzeit gibt es nur beschränkt bundesweite Aussagen zur Diabetes Häufigkeit und zu den Neuerkrankungen (Häussler et al., 2010). Der letzte vollständig veröffentlichte Bundesgesundheitsurvey des RKI mit repräsentativen Bevölkerungstichproben stammt aus dem Jahr 1998 (Thefeld, 1999). In dieser Untersuchung zur Prävalenz des Diabetes mellitus wurden über 7.000 Personen in Deutschland mittels Fragebogen und anschließend durch einen Arzt befragt. Damals waren 4,7% bzw. 5,6% der untersuchten Männer bzw. Frauen von Diabetes mellitus betroffen. Aufgrund der Ergebnisse aktuellerer regionaler Studien oder telefonischer Bevölkerungsbefragungen (Selbstangaben ohne ärztliche Bestätigung) ist aber davon auszugehen, dass es seit dem Zeitpunkt der Datenerhebung durch den Bundesgesundheitsurvey zu einem bundesweiten Anstieg der Prävalenz und Inzidenz gekommen ist (Hauner et al., 2007; Rathmann et al., 2009; Häussler et al., 2010). Erste Ergebnisse der Studie zur DEGS des RKI (Kurth, 2012), bestätigen mit einer festgestellten Prävalenz von rund 7,2% für Diabetes mellitus bei Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren diese Daten.

In der Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie der DDG werden die Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA) 2009 und 2010 des RKI und der Studien aus dem Diabetes Collaborative Research of Epidemiologic Studies (DIAB-CORE)-Verbund (fünf regionale und eine bundesweite Studie) vorgestellt. Aufgrund der beschriebenen Datenquellen wird schließlich eine Prävalenz von 7-8% des bekannten Diabetes in der erwachsenen, deutschen Bevölkerung angenommen.

Für das vorliegende Dossier wurden derzeit aktuelle, möglichst repräsentative und hochqualitative Daten zur Schätzung von Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus in Deutschland auf Basis der publizierten Literatur herangezogen. Eine Übersicht über die analysierten epidemiologischen Studien (Sortierung nach Publikationsjahr) befindet sich in Tabelle 3-A.

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. Inzidenz <sup>1</sup>	Prävalenz- bzw. Inzidenz-Daten zu Diabetes Typ 2
Bundesgesundheits-survey 1998 RKI <sup>2</sup> (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. <sup>3</sup>	Nein
Telefonischer Gesundheits-survey 2003 (Burger und Tiemann, 2005)	8.318 Teilnehmer, deutschsprachige Wohnbevölkerung in Privathaushalten ab 18 Jahren	bundesweit repräsentative Zufallsauswahl nach dem Gabler-Häder-Design (ca. 45.000 zufallsgenerierte Rufnummern) Selbstangaben	u. a. Prävalenz Diabetes mellitus nach Alter, Geschlecht und sozialer Schicht	Prävalenz: 5,8% Inzidenz: k. A.	nur als prozentualer Anteil an der Gesamtprävalenz für Diabetes mellitus
Telefonischer Gesundheits-survey 2004 (Ellert et al., 2006)	7.341 Teilnehmer deutschsprachige Wohnbevölkerung in Privathaushalten ab 18 Jahren	bundesweit repräsentative Zufallsauswahl nach dem Gabler-Häder-Design (ca. 45.000 zufallsgenerierte Rufnummern) Selbstangaben	u. a. Prävalenz Diabetes mellitus nach Alter, Geschlecht, Region und sozialer Schicht	Prävalenz: 6,7% Inzidenz: k. A.	Ja (5,0%)

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patienteneigenschaften	Methodik/ Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz <sup>1</sup>	Prävalenz- bzw. Inzidenz-Daten zu Diabetes Typ 2
Versichertenstichprobe AOK <sup>4</sup> Hessen/KV <sup>5</sup> Hessen im Zeitraum von 1998 bis 2004 (Hauner et al., 2007)	310.000 Versicherte pro Jahr	Zufallsstichprobe mit einem Auswahlatz von 18,75%. Standardisierung auf die deutsche Wohnbevölkerung	Behandlungsprävalenzen	Prävalenz: 5,9-7,9% (1998-2004) Inzidenz: k. A.	Nein
DETECT <sup>6</sup> Studie 2003-2007 (Wittchen et al., 2007)	55.518 Patienten (Hauptstudie)	bundesweite Zufallsstichprobe von 3.795 Arztpraxen (Allgemeinärzte, praktische Ärzte und Internisten), Vorstudie (Qualifikation der Ärzte)  Hauptstudie mit Stichtagserhebung: Selbstauskunft, ärztliche Untersuchung und Befragung, aktuelle Laborwerte  Randomisierte Teilstichprobe (n=7.519) 12-Monats- und 5-Jahres-Follow-up: klinische und labortechnische Untersuchung	u. a. Stichtagsprävalenzen von Diabetes mellitus Typ1+2	Prävalenz: 15,3% Inzidenz: k. A.	Ja (14,7%), (allerdings Diskrepanz bei den Angaben im Text und in der Abbildung)
KORA <sup>7</sup> Kohortenstudie S4/F4 (Rathmann et al., 2009)	1.353 Teilnehmer im Alter von 55-74 Jahre	Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes auf der Grundlage eines oralen Glukosetoleranztests Erhebungszeitraum 1999-2001 und Follow-up 2006-2008	Inzidenz des Typ 2 Diabetes in der älteren Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: k. A. Inzidenz: 15,8 pro 1000 Personenjahre	Ja

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientcharakteristika	Methodik/ Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz <sup>1</sup>	Prävalenz- bzw. Inzidenz-Daten zu Diabetes Typ 2
GEDA <sup>8</sup> 2009 (Lange und Ziese, 2010)	21.626 Teilnehmer, 18 Jahre und ältere Wohnbevölkerung Deutschlands	Untersuchungszeitraum Juli 2008 bis Juni 2009, computerunterstützte telefonische Befragung (Selbstauskunft)	12-Monats- und Lebenszeitprävalenz des Diabetes mellitus nach Altersgruppen, Geschlecht, sozialer Schicht unterteilt	Prävalenz: 8,8% Inzidenz: k. A	Nein
Bertelsmann Healthcare Monitor (Hoffmann und Icks, 2011)	~1.500 Teilnehmer pro Survey	Untersuchungszeitraum 2004- 2008, telefonische Befragung (Selbstauskunft)	Prävalenz, u. a. nach Untersuchungsjahr und Krankenkasse	Prävalenz: 6,9% Inzidenz: k. A	Nicht differenziert zwischen Typ 1 und 2
GEDA <sup>8</sup> 2010 (Lange und Müters, 2012)	22.050 Teilnehmer, 18 Jahre und ältere Wohnbevölkerung Deutschlands	Untersuchungszeitraum September 2009 bis Juli 2010, computerunterstützte telefonische Befragung (Selbstauskunft)	12-Monats- und Lebenszeitprävalenz des Diabetes mellitus nach Altersgruppen, Geschlecht, sozialer Schicht unterteilt	Prävalenz: 8,6% Inzidenz: k. A	Nein
DEGS <sup>9</sup> 2012 RKI (Kurth, 2012)	7.116 Teilnehmer, 18-79 Jahre	Repräsentative Stichprobe, Selbstangaben und Absicherung der Befunde durch Arzt	Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands	Prävalenz: 7,2% Inzidenz: k. A. <sup>3</sup>	Nein
(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	k. A.	Prävalenz: 5,48% Inzidenz: 0,407%

<sup>1</sup> Gesamtprävalenz für alle Diabetes Typen und für beide Geschlechter<sup>2</sup> RKI: Robert Koch Institut<sup>3</sup> k. A.: keine Angaben<sup>4</sup> AOK: Allgemeine Ortskrankenkasse<sup>5</sup> KV: Kassenärztliche Vereinigung<sup>6</sup> DETECT: Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment<sup>7</sup> KORA: Cooperative Health Research in the Region of Augsburg<sup>8</sup> GEDA: Gesundheit in Deutschland aktuell<sup>9</sup> DEGS: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (erste Ergebnisse)

Es wurden nur Primärstudien berücksichtigt und keine Publikationen, die Daten aus verschiedenen Studien angeben und diskutieren. Alle in der Tabelle aufgeführten Studien, mit Ausnahme der KORA (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg) Studie (Rathmann et al., 2009), können als repräsentativ für Deutschland angesehen werden. Die

KORA Studie liefert aber Angaben zur Inzidenz des Typ-2-Diabetes und wurde deshalb hier mit aufgeführt. Da die Prävalenzangaben in den Studien sehr differieren, wurde die Prävalenzschätzung in der Stellungnahme der DDG-Arbeitsgemeinschaft „Epidemiologie“ (Rathmann et al., 2011) als Grundlage zur Einschätzung der Zahlen benutzt. Diesem Prävalenzbereich (7-8%) kommt die Angabe aus der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Hessen Versichertenstichprobe für das Jahr 2004 (7,9%) (Hauner et al., 2007) am nächsten. Diese Studie wird auch im deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2011 sowie im Weißbuch Diabetes in Deutschland (Häussler et al., 2010) zu Prävalenzangaben herangezogen.

Bei der AOK Versichertenstichprobe wurden retrospektiv einer 18,75% Zufallsstichprobe aus Gesetzliche Krankenversicherung (GKV-Daten in Hessen alle Versicherten mit Diabetes identifiziert und alle medizinischen Leistungen bei diesen Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ausgewertet (Fall-Kontroll-Studie) (Hauner et al., 2007). Da keine aktuelleren Daten voll publiziert vorliegen, erscheint die auf die deutsche Wohnbevölkerung hochgerechnete Diabetes-Gesamtprävalenz von 7,9% (Frauen 8,1%, Männer 7,6%) aus dem Jahr 2004 als Schätzer am ehesten angemessen. Einschränkend ist darauf hinzuweisen, dass aufgrund des unterschiedlichen Diabetes-Anteils je nach Versicherung (Hoffmann und Icks, 2011) AOK-Daten vermutlich zu einer Überschätzung der Diabetes-Prävalenz führen.

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

Eine Validierung der Gesamtprävalenz für Deutschland erlaubt der morbiditätsadjustierte Risikostrukturausgleich. In einem aktuellen Evaluationsbericht finden sich die absoluten GKV-Zahlen für Diabetes mellitus ((Drösler et al., 2011), S. 181). Für Q1/2006 ergeben sich hier 5,5 Millionen Diabetiker. Diese Zahl ist prinzipiell in Einklang mit den oben auf der Basis epidemiologischer Studien ermittelten ~5,5 Millionen Diabetikern (Gesamtpopulation), könnte aber die Prävalenz eher überschätzen: das Gutachten stellt „auffällige“ Prävalenzanstiege (Drösler et al., 2011), S. 178ff) für Diabetes fest. Deshalb bleibt für uns unklar, wie valide letztlich diese Zahl und vor allem die ~6 Millionen Diabetiker für das Jahr 2009 sind. Das Gutachten stellt dazu fest: „demographische Alterung erklärt somit etwa ein Viertel der Zuwachsrate bei den Diagnosen aus der vertragsärztlichen Versorgung. Ein ähnlich großer demographischer Effekt ist auch bei den Krankenhausdiagnosen sichtbar“ ((Drösler et al., 2011), S. 178ff). Damit wird deutlich, dass Kodiereffekte sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich einen deutlichen Einfluss auf die Daten haben. Zusammenfassend unterstützen, trotz dieser Unsicherheiten, dennoch die Daten aus dem

morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich unsere Überlegungen zur Epidemiologie. Auch die ersten Ergebnisse der DEGS des RKI (Kurth, 2012) unterstützten mit aktuellen Daten von rund 7,2% Prävalenz für Diabetes mellitus bei Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren die bisherigen Überlegungen.

### **Abhängigkeit vom Alter, Inzidenz**

Die Häufigkeit des Diabetes mellitus nimmt in Abhängigkeit vom Lebensalter zu. Anhand der Behandlungsprävalenzen ist erkennbar (Hauner et al., 2007), dass es nach dem 40. Lebensjahr bei Männern und Frauen zu einem deutlichen Anstieg der Diabeteshäufigkeit kommt, dieser hält bis zum 80. Lebensjahr an. Diese Beobachtungen decken sich mit den Daten der GEDA Studien 2009 und 2010 (Lange und Ziese, 2010; Lange und Müters, 2012). Hier liegt die Lebenszeitprävalenz (jemals von einer Ärztin bzw. einem Arzt festgestellter Diabetes) bei Männern und Frauen bis zum 45. Lebensjahr unter 5%. In der Altersgruppe der 45- bis 64-Jährigen steigt die Lebenszeitprävalenz auf 7,7% (GEDA 2010: 7,9%) bei den Frauen und auf 9,1% (GEDA 2010: 9,8%) bei den Männern. Ab einem Lebensalter von 65 Jahren steigt die Prävalenz bei Frauen und Männern überproportional mit dem Lebensalter an (GEDA 2009: Lebenszeitprävalenz: Frauen 20,1%, Männer 20,7%; GEDA 2010: Lebenszeitprävalenz: Frauen 18,1%, Männer 20,7%). Der Anstieg der Prävalenz ist auf den Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes zurückzuführen; diese Erkrankung manifestiert sich in der Regel ab dem 40. Lebensjahr. Der Typ-1-Diabetes tritt vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen oder jungen Erwachsenen auf (Icks et al., 2005). Hinsichtlich des höheren Lebensalters wurde in der Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment Studie (DETECT Studie) (Wittchen et al., 2007) die Prävalenz der gesicherten Arztdiagnosen (Diabetes mellitus Typ 2) nach Alter (von 18 bis >75 Jahre) für das Jahr 2003 untersucht (Pieper et al., 2005). Dabei zeigte sich, dass die Gruppe der über 75-Jährigen insgesamt 27,9% der Patienten mit Diabetes ausmacht (Männer: 28,7%, Frauen: 27,5%) (Berechnung aus (Boehringer Ingelheim International GmbH, 2011) Modul 3, S. 51).

Die Diabetesprävalenz ist auch abhängig von der sozialen Schichtzugehörigkeit. Befragungen zur schulischen und beruflichen Ausbildung der GEDA Studie zeigten eine zunehmende Diabetesprävalenz mit abnehmendem Bildungsstatus. Zudem sind regionale Unterschiede erkennbar. In den neuen Bundesländern sind mehr Personen an Diabetes mellitus erkrankt als in den alten Bundesländern (10,5% versus 8,3%) (Icks et al., 2005; Lange und Ziese, 2010). Detaillierte Zahlen für Berechnungen liegen nicht vor.

Zur Inzidenz des Diabetes mellitus bei der erwachsenen Gesamtbevölkerung liegen derzeit keine bundesweiten, aktuellen Daten vor (Häussler et al., 2010). Aktuelle Daten zur Inzidenz bei Patienten mit Typ-2-Diabetes existieren für die Altersgruppe von 55-74 Jahren (Rathmann et al., 2009). Bei Männern in diesem Altersbereich lag die Inzidenzrate bei 20,2 pro 1000 Personenjahre, bei den gleichaltrigen Frauen bei 11,3 pro 1000 Personenjahre. Dies entspricht einer Zahl von 270.000 Neuerkrankungen pro Jahr in der älteren deutschen Bevölkerung (Rathmann et al., 2009).

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

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

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

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

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

Aktuelle Daten der DEGS Studie des RKI liegen in einer Vorabveröffentlichung vor. Hier zeigt sich vom 1998 bis 2011 ein Anstieg der Zahl der Diabetes Patienten von 5,2 auf 7,2

Prozent der Bevölkerung (Kurth, 2012). Auf der Basis dieser Daten ist mit einem jährlichen Anstieg der Gesamt-Prävalenz von ~0,15% zu rechnen (2% in 13 Jahren), wobei Demographieeffekte bereits beinhaltet sind. Das entspräche jährlich rund ~125 Tausend neuen Patienten mit Diabetes (alle Formen;  $\sim 0,15\% \cdot 81,21 \text{ Mio}$ ). Der Anstieg ist damit deutlich geringer als in der Tabelle 3-B oben dargestellt, aber mit rund 2% Anstieg der Patientenzahl pro Jahr immer noch deutlich.

*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).*

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b>
Orale Dreifachtherapie Saxagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	84.714

*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.*

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

### **Validierung der Intercontinental Marketing Services Daten**

Um die Anzahl der Patienten abschätzen zu können, für die eine Behandlung mit Saxagliptin in den jeweiligen Indikationsgebieten infrage kommen, wurden Daten aus dem Intercontinental Marketing Services (IMS<sup>®</sup>) Disease Analyzer (Data COMPLETE 12/2011) ausgewertet. Der IMS Disease Analyzer greift auf komplette Patientenakten von Patienten innerhalb einer Praxis zurück. Das Tool beinhaltet mehr als 2500 Praxen und über 3100 Ärzte (Allgemeinärzte und viele Facharztgruppen) mit insgesamt ca. 17 Millionen Patientenakten, die teilweise bis 1992 zurückverfolgt werden können. Für die Generierung der Daten wurden 920 Praxen hausärztlich tätiger Allgemeinärzte, Praktiker, Internisten (HAPI) sowie von Diabetologen eingeschlossen. Die Daten wurden im Zeitraum von Januar 2001 (für longitudinale Analysen) bis Dezember 2011 erhoben, für Prävalenzdaten wurde das Jahr 2011 herangezogen (Altmann, 2012).

Zunächst wurde die Repräsentativität des Datensatzes überprüft. Hierzu wurde für die Jahre 2001 bis 2011 jeweils die Diabetes-Prävalenz aller 18- bis 74-Jährigen berechnet und auf Deutschland hochgerechnet. Diese Daten wurden dann mit publizierten Daten zur Diabetesprävalenz in Deutschland in dieser Altersgruppe verglichen (Hoffmann und Icks,

2011). Diese Publikation bot die beste Vergleichbarkeit (Tabelle 3-A), da sie zum einen Angaben zu verschiedenen Jahren macht und zum anderen die Studienpopulation auf eine zumindest ähnliche Altersgruppe eingeschränkt war (18-79-Jährige).

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

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

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

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

Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen, die auf eine gute Repräsentativität des IMS Disease Analyzer hinweist. Die Daten des IMS Disease Analyzers können daher zur Abschätzung der Anzahl der Patienten, die für eine Behandlung mit Saxagliptin in den jeweiligen Indikationsgebieten infrage kommen, genutzt werden.

### **Patientenzahl der Zielpopulation**

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

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

Die Behandlungszahlen der Patienten mit Typ-2-Diabetes nach Therapiestufe werden unten weiter differenziert (Altmann, 2012). Zunächst muss das Alter berücksichtigt werden, da für

Saxagliptin eine Einschränkung der Zielpopulation auf ein Lebensalter von  $\geq 18$  Jahren besteht (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2013).

Außerdem wurde die Zielpopulation für die in der GKV versicherten Patienten angepasst. Wie oben bereits dargestellt, werden 90% GKV-Versicherte angenommen (Bundesgesundheitsministerium, 2012).

Die Zahlen zur Detailverteilung der Antidiabetika beruhen auf Daten und Berechnungen aus dem Disease Analyzer der Firma IMS. Für die Prävalenzdaten wurde das Jahr 2011 herangezogen. Unter den Patienten, die in diesem Zeitraum die Praxen besucht haben, waren auf Deutschland hochgerechnet 6.640.712 Patienten mit Typ-2-Diabetes (verifiziert anhand gesicherter Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 bzw. Verordnung aus dem OAD-Markt). Davon wurden 5.240.121 Patienten über 18 Jahre medikamentös behandelt im MAT (Moving Annual Total, rollierender zwölf Monatswert) Stand 12/2011. Ausgehend von dieser Patientenzahl wurden die medikamentösen Behandlungen weiter differenziert und daraus die oben angegebenen Zahlen berechnet (Details zur Methodik und Berechnung siehe Referenzen). Basierend auf den IMS-Zahlen wurde lediglich noch die beschriebene Anpassung für Nicht-GKV-Versicherte (10%, siehe oben) vorgenommen.

Tabelle 3-D Anzahl der Diabetes mellitus Typ 2 Patienten  $\geq 18$  Jahre nach Therapie (Jahr 2011)

<b>Therapieregime</b>	<b>Hochgerechnete Population für Deutschland (+)</b>
behandelte Typ 2 Diabetiker	5.240.121
- davon Patienten, die eine Kombination von drei OADs <sup>1</sup> , erhalten (ohne GLP-1-Analoga <sup>2</sup> )	141.249
- (1) davon Patienten, die eine Kombination aus einem DPP-4-Inhibitor <sup>3</sup> , Metformin und Sulfonylharnstoff erhalten	79.864
- (2) davon Patienten, die eine Kombination aus Alpha-Glukosidasehemmern, Metformin und Sulfonylharnstoff erhalten	6.501
- (3) davon Patienten, die eine Kombination aus Glitazon (TZD <sup>4</sup> ), Metformin und Sulfonylharnstoff erhalten	6.146
- (4) davon Patienten, die eine Kombination aus Gliniden, Metformin und Sulfonylharnstoff erhalten	1.615
Summe aus (1) bis (4)	94.127

Daten für 2011 aus (Altmann, 2012)

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

<sup>1</sup> OADs: Orale Antidiabetika

<sup>2</sup> GLP-1-Analoga: Glucagon-Like-Peptid-1-Analoga

<sup>3</sup> DPP-4-Inhibitor: Dipeptidyl-Peptidase-4 Inhibitor

<sup>4</sup> TZD: Thiazolidindiones, entspricht Glitazone

Maximale Zielpopulation der Kombinationstherapie von Saxagliptin mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff sind nach den Empfehlungen des Beratungsgesprächs mit dem G-BA (Klipper, 2012):

- Patienten welche Saxagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoffen erhalten können. Dies entspricht im größtmöglichen Umfang allen Patienten, die mit Metformin und Sulfonylharnstoff alleine nicht ausreichend behandelt sind und daher Metformin + SU in Kombination mit einem weiteren OAD erhalten.

Laut Disease Analyzer wurden 2011 in Deutschland 141.249 Patienten mit einer Kombination aus drei OAD behandelt (Altmann, 2012). Davon war bei 94.127 Patienten (84.714 in der GKV) Metformin und Sulfonylharnstoff Bestandteil ihrer Therapie. Weitere mögliche Therapiekomponenten waren DPP-4-Inhibitoren, Alpha-Glukosidase-Inhibitoren, Glitazone und Glinide.

Anmerkung:

Die Patientengruppe, welche Insulin als Monotherapie bzw. Insulin in Kombination mit Metformin erhalten hat, kommt für die Ermittlung der Ziel- und Vergleichspopulation nicht in Betracht, da diese Patienten eine eigene Patientenpopulation darstellen und hier nicht von einer zusätzlichen OAD-Gabe auszugehen ist. Die hier untersuchte Population beschreibt entsprechend der gegebenen Indikation Patienten, deren Blutzuckerwert mit zwei OADs nicht mehr ausreichend kontrolliert werden kann (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2013), die aber durch die Gabe eines weiteren OADs (Saxagliptin) noch von einer, in der Regel dauerhaften Insulintherapie bewahrt werden können.

In der medizinischen Praxis werden Patienten die einmal Insulin als Bestandteil ihrer anti-hyperglykämischen Therapie erhalten haben, dies auch im weiteren Verlauf ihrer Therapie erhalten. Der hypothetische Fall, dass ein Patient mit Insulintherapie auf ein rein orales Therapieregime wechselt kommt erfahrungsgemäß nicht vor. Deshalb sind einmal mit Insulin behandelte Patienten in der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes nicht berücksichtigt.

### **3.2.4 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. 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
Orale Dreifachtherapie Saxagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und für die eine Insulintherapie angezeigt ist. (gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie)	Geringer Zusatznutzen	84.714
	Erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen und für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. (gegenüber Metformin+Sulfonylharnstoff+anderen DPP-4-Inhibitoren)	Kein Zusatznutzen	84.714

*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.*

Wie in Abschnitt 3.2.3 ausgeführt, ergibt sich die Größe der Zielpopulation aus Patienten, die mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff alleine nicht ausreichend behandelt sind und die daher ein weiteres OAD erhalten. In dieser Population wurden im Jahr 2011 hochgerechnet 94.127 Patienten in Deutschland behandelt (Altmann, 2012). Bei einem GKV-Anteil von 90% entspricht dies einer Zielpopulation von 84.714 Patienten.

Für Saxagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff wurde im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ein geringer Zusatznutzen festgestellt. Im Vergleich zur alternativen Vergleichstherapie (Metformin+Sulfonylharnstoff+DPP-4-Inhibitor) wurde kein Zusatznutzen festgestellt (siehe Modul 4, Abschnitt 4.4.2).

### 3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

Zu speziellen Fragestellungen wie den Langzeiteffekten der Blutzuckerkontrolle auf diabetesbedingte Endpunkte und dem Auftreten von Hypoglykämien unter der antihyperglykämischen Therapie wurde nach verfügbaren Fachpublikationen in medizinischen Datenbanken und dem multizentrischen, prospektiven DiaRegis-Register gesucht (<http://www.herzinfarktforschung.de/index.php/publikationen.html>).

Wie in Abschnitt 3.1.3 beschrieben, wurden die zitierten Beschlüsse, Stellungnahmen und Richtlinien des G-BA von der Homepage des G-BA entnommen.

Weitere Informationen zu Saxagliptin können auf der Homepage der European Medicines Agency (EMA) aus dem European Public Assessment Report (EPAR) entnommen werden. Die zitierten Publikationen zu den durchgeführten Zulassungsstudien wurden zudem auch durch die Literaturrecherche zum zu bewertenden Arzneimittel in Modul 4C, Abschnitt 4.3.1.1.2 identifiziert.

Zur Epidemiologie wurde nach speziell für Deutschland gültigen und aktuellen Publikationen gesucht. Dazu wurden die Internetseiten des RKI zur Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie ([http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/gbe\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/gbe_node.html)), der DDG sowie der Gesamtorganisation diabetesDE (<http://profidiabetesde.org/gesundheitsbericht/2011/>) aufgesucht. Bei dieser Suche wurden auf den Internetseiten sowie in den gefundenen Publikationen weitere Referenzen mit relevanten Veröffentlichungen, wie beispielsweise das Weißbuch Diabetes in Deutschland (Häussler et al., 2010), identifiziert. In der Rangfolge wurde analog zur Evidenzhierarchie der evidenzbasierten Medizin von nationalen, offiziellen Quellen wie dem Statistischen Bundesamt zu stärker regionalen bzw. lokalen Daten wie den Daten von einzelnen Krankenkassen vorgegangen. Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe falls notwendig gefüllt. Eine Plausibilitätsüberprüfung der zitierten Quellen auf der Basis der anderen zugänglichen Datenquellen erfolgte jeweils.

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

### 3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- [1] Ahren, B. 2011. Are sulfonylureas less desirable than DPP-4 inhibitors as add-on to metformin in the treatment of type 2 diabetes? *Current diabetes reports*, 11, 83-90.
- [2] AkdÄ 2009. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Arzneiverordnung in der Praxis, Band 36, Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen)*.
- [3] Altmann, V. 2012. Diabetes-Analysen im Rahmen des Value Dossiers Onglyza- Orale Dreifachtherapie - Zusatzanalysen *IMS Health*, V1.0.
- [4] Barnett, A. H., Craddock, S., Fisher, M., et al. 2010. Key considerations around the risks and consequences of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes. *International journal of clinical practice*, 64, 1121-9.
- [5] Bloomgarden, Z. T. C. 2008. Glycemic control in diabetes: a tale of three studies. *Diabetes care*, 31, 1913-9.
- [6] Boehringer Ingelheim International GmbH. 2011. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Linagliptin (Trajenta®). Verfügbar: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/20/>.
- [7] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2013. Fachinformation Onglyza.
- [8] Bundesärztekammer (BÄK) Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. Version 1.0. Konsultationsfassung. 2012. Verfügbar: <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/vorversionen-dm-therapie/nvl-dm-therapie-lang-konsultation.pdf> [Aufgerufen am 18.09.2012].
- [9] Bundesgesundheitsministerium. 2012. Krankenversicherung - Funktionen und Aufgaben. Verfügbar: <http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/grundprinzipien/funktionen-und-aufgaben.html>.
- [10] Burger, M. & Tiemann, F. 2005. Diabetes mellitus in Deutschland.
- [11] Campbell, R. K. 2009. Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies. *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA*, 49 Suppl 1, S3-9.
- [12] Cox, M. E., Rowell, J., Corsino, L., et al. 2010. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes: safety, tolerability, and efficacy. *Drug, healthcare and patient safety*, 2, 7-19.
- [13] Davis, R. E., Morrissey, M., Peters, J. R., et al. 2005. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Current medical research and opinion*, 21, 1477-83.
- [14] 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.

- [15] Del Guerra, S., Marselli, L., Lupi, R., et al. 2005. Effects of prolonged in vitro exposure to sulphonylureas on the function and survival of human islets. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 19, 60-64.
- [16] Drösler, S., Hasford, J., Kurth, B.-M., et al. 2011. Evaluationsbericht zum Jahresausgleich 2009 im Risikostrukturausgleich.
- [17] Ehlers, A. P. F. 2011. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. *Klinikerarzt*, 40, 296-299.
- [18] Einecke, D. 2008. Langfristiger Überlebensvorteil. *MMW-Fortschr. Med.*, 150, 14-16.
- [19] Ellert, U., Wirz, J. & Ziese, T. 2006. Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle) Deskriptiver Ergebnisbericht.
- [20] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes care*, 34 Suppl 2, S132-7.
- [21] Gallwitz, B. 2010. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Pediatr Nephrol*, 25, 1207-17.
- [22] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2010. Beschluss des gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zu Änderung der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren. 1-13.
- [23] Hagen, B., Altenhofen, L., Groos, S., et al. 2011. *Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein* [Online]. Adresse: [http://www.kvno.de/60neues/2012/dmp\\_qualibericht2010/index.html](http://www.kvno.de/60neues/2012/dmp_qualibericht2010/index.html) [Aufgerufen am 30.09.2012].
- [24] 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.
- [25] Hauner, H. 2011. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011*, 8-13.
- [26] Häussler, B., Klein, S. & Hangenmeyer, 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.
- [27] Heidemann, C., Du, Y. & Scheidt-Nave, C. 2011. Diabetes mellitus in Deutschland.
- [28] 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.
- [29] Icks, A., Rathmann, W., Rosenbauer, J., et al. 2005. Diabetes mellitus. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 24*, 24.
- [30] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011a. *Behandlung der Adipositas bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Leitliniensynopse und ergänzende Recherche und Bewertung systematischer Übersichtsarbeiten* [Online]. Adresse: [https://http://www.iqwig.de/v09-02-behandlung-der-adipositas-bei-patientinnen.986.html?tid=1251&phlex\\_override\\_command=element&random=d4e235](https://http://www.iqwig.de/v09-02-behandlung-der-adipositas-bei-patientinnen.986.html?tid=1251&phlex_override_command=element&random=d4e235) [Aufgerufen am 18.01.2012].
- [31] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011b. Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP Diabetes mellitus Typ 2. Abschlussbericht V09-04 vom 07.11.2011. Verfügbar: <http://www.iqwig.de/v09-02-behandlung-der-adipositas-bei->

- [patientinnen.986.html?tid=1251&phlex\\_override\\_command=element&random=d4e235](#) [Aufgerufen am 18.01.2012].
- [32] 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*.
- [33] Kahn, S. E., Haffner, S. M., Heise, M. A., et al. 2006. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *The New England journal of medicine*, 355, 2427-43.
- [34] 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.
- [35] Klausmann, G. 2010. Hypoglykämien bei Diabetikern Erkennen, vorbeugen, behandeln. *Ars Medici*, 24, 996-998.
- [36] Klipper, W. 2012. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-027. *Gemeinsamer Bundesausschuss*.
- [37] Kurth, B. M. 2012. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt 2012*, 1-11.
- [38] Lange, C. & Ziese, T. 2010. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«.
- [39] Lange, C. & Müters, S. 2012. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«. *Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert-Koch-Institut*.
- [40] Lundkvist, J., Berne, C., Bolinder, B., et al. 2005. The economic and quality of life impact of hypoglycemia. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, 6, 197-202.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie 2009*, 4, 32-64.
- [44] Merck Sharp & Dohme Ltd. 2012. Fachinformation Januvia.
- [45] Mookan, M., Mitrakou, A., Veneman, T., et al. 1994. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes care*, 17, 1397-403.
- [46] 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.
- [47] National Collaborating Centre for Chronic Conditions 2008. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). *Royal College of Physicians*.
- [48] Odegard, P. S. & Capoccia, K. 2007. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ*, 33, 1014-29; discussion 1030-1.

- [49] Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., et al. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*, 358, 2560-72.
- [50] Pieper, L., Wittchen, H. U., Glaesmer, H., et al. 2005. [Cardiovascular high-risk constellations in primary care. DETECT Study 2003]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 48, 1374-82.
- [51] Porzolt, F., Clouth, J., Deutschmann, M., et al. 2010. Preferences of diabetes patients and physicians: a feasibility study to identify the key indicators for appraisal of health care values. *Health and quality of life outcomes*, 8, 125.
- [52] 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.
- [53] 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?
- [54] 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.
- [55] Reinauer, H. & Scherbaum, W. 2009. Diabetes mellitus Neuer Referenzstandard für HbA1c. *Deutsches Ärzteblatt*, 106;17, 805-806.
- [56] Richter, B., Bandeira-Echtler, E., Bergerhoff, K., et al. 2007. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006063.
- [57] 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.
- [58] Schramm, T. K., Gislason, G. H., Vaag, A., et al. 2011. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *European heart journal*, 32, 1900-8.
- [59] Stargardt, T., Gonder-Frederick, L., Krobot, K. J., et al. 2009. Fear of hypoglycaemia: defining a minimum clinically important difference in patients with type 2 diabetes. *Health and quality of life outcomes*, 7, 91.
- [60] Statistisches Bundesamt. 2012. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für 2012 nach Modell1-W1. Verfügbar: <http://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
- [61] Thefeld, W. 1999. [Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population]. *Gesundheitswesen*, 61 Spec No, S85-9.
- [62] 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. *Cardiovascular diabetology*, 10, 66.
- [63] Turnbull, F. M., Abraira, C., Anderson, R. J., et al. 2009. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 52, 2288-98.
- [64] 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.
- [65] Wilke, T., Ahrendt, P., Schwartz, D., et al. 2013. [Incidence and prevalence of type 2 diabetes mellitus in Germany: an analysis based on 5.43 million patients]. *Dtsch Med Wochenschr*, 138, 69-75.

- [66] 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/publikationen/Wittchen\\_Versorgung.pdf](http://www.detect-studie.de/publikationen/Wittchen_Versorgung.pdf).
- [67] World Health Organisation (WHO). 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.
- [68] Zammitt, N. N. & Frier, B. M. 2005. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes care*, 28, 2948-61.

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

#### **3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer**

*Geben Sie in der nachfolgenden 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 und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen (z. B. Zyklen, Episoden) pro Patient pro Jahr an (bei kontinuierlicher Behandlung ist in der Spalte „Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr“ „kontinuierlich“ anzugeben). Geben Sie jeweils auch die Behandlungsdauer in Tagen an (bei kontinuierlicher Behandlung: 365 Tage bei täglicher Behandlung, 182 bei zweitäglicher Behandlung etc.; sonst Angabe als Mittelwert und Spannweite) an. Fügen Sie für jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-3: 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	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)
<b>Saxagliptin</b> in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Saxagliptin: einmal täglich oral eine Tablette à 5 mg Metformin: oral zweimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 1000 mg Sulfonylharnstoff (einmal täglich eine Tablette mit Glimepirid à 2 mg oder zweimal tägl. eine Tablette Glibenclamid à 3,5 mg)	Saxagliptin: 365 Tabletten  Metformin: 730 Tabletten  Glimepirid: 365 Tabletten  Glibenclamid: 730 Tabletten	365
<b>Vergleichstherapie</b> Insulin+Metformin	Alle Patienten der Zielpopulation	Insulin: langwirksam, einmal täglich DDD <sup>1</sup> (40 I.E.) <sup>2</sup> Metformin: oral zweimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 1000 mg	Insulin: täglich 40 IE  Metformin: 730 Tabletten	365
<b>Vergleichstherapie</b> Insulin	Alle Patienten der Zielpopulation	Insulin: langwirksam, einmal täglich DDD <sup>1</sup> (40 I.E.) <sup>2</sup>	Insulin: täglich 40 IE	365
<b>Vergleichstherapie</b> Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Sitagliptin: einmal täglich oral eine Tablette à 5 mg Metformin: oral zweimal täglich je eine Tablette mit Metformin à 1000 mg Sulfonylharnstoff (einmal täglich eine Tablette mit Glimepirid à 2 mg oder zweimal tägl. eine Tablette Glibenclamid à 3,5 mg)	Sitagliptin: 365 Tabletten  Metformin: 730 Tabletten  Glimepirid: 365 Tabletten  Glibenclamid: 730 Tabletten	365

<sup>1</sup> DDD: Defined Daily Dose

<sup>2</sup> es bestehen eine Vielzahl möglicher Anwendungsschemata für Insulin

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

Saxagliptin wird einmal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 5 mg. Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz beträgt die empfohlene Dosis 2,5 mg täglich (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2013).

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

Der Sulfonylharnstoff Glimepirid wird oral einmal verabreicht (Ratiopharm GmbH, 2009). Glibenclamid wird zweimal täglich eingenommen (Ratiopharm GmbH, 2010)

Sitagliptin wird einmal täglich eingenommen, entsprechend einer Tagesdosis von 100 mg (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2012).

Diese Behandlungsdosen entsprechen den entsprechenden Defined Daily Dose (DDD) Angaben (WiDO, 2011).

Es besteht prinzipiell eine Vielzahl an möglichen Insulin-Behandlungsschemata, was eine Vergleichbarkeit erschwert. Wir verwenden deshalb für die Kostenberechnungen in Modul 3 analog dem Arzneiverordnungsreport (Mengel, 2011) die DDD Dosis für Insulin als Ausgangsbasis. Insulin wird in der Regel von den Patienten selbst subkutan injiziert. Dies geschieht entweder mittels Injektionsspritzen oder mit Hilfe eines Injektionspens. Die Fachinformation und die Gebrauchsinformation fordern, dass Injektionsspritzen keine anderen Arzneimittel oder Arzneimittelreste enthalten dürfen (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012a; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012d). Daraus ergibt sich eine einmalige Verwendung der Spritzen. Bei der Verwendung von Insulin mittels eines Injektionspens sieht die Fachinformation (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012c) eine genaue Befolgung der Gebrauchsanleitung des Pens (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012b) vor. In dieser, sowie in der Gebrauchsinformation von Insulin zur Verwendung mittels eines Injektionspens (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012b), wird der Patient angewiesen für jede Injektion eine neue sterile Nadel verwenden.

*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 eine neue Zeile ein.*

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</b>	<b>Behandlungstage pro Patient pro Jahr</b>
<b>Saxagliptin</b> in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	365
<b>Vergleichstherapie</b> Insulin+Metformin	Alle Patienten der Zielpopulation	365
<b>Vergleichstherapie</b> Insulin	Alle Patienten der Zielpopulation	365
<b>Vergleichstherapie</b> Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	365

### 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 als DDD (Defined Daily Dose) an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

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

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
<b>Saxagliptin</b> in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Saxagliptin: DDD <sup>1</sup> 5 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabl. Metformin: DDD <sup>1</sup> 2000 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten in Kombination mit Glimepirid: DDD <sup>1</sup> 2 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten oder Glibenclamid: DDD <sup>1</sup> 7 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten
<b>Vergleichstherapie</b> Insulin+Metformin	Insulin: DDD <sup>1</sup> 40 IE, Jahresdurchschnittsverbrauch: 14.600 I.E. Metformin: DDD <sup>1</sup> 2000 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten
<b>Vergleichstherapie</b> Insulin	Insulin: DDD <sup>1</sup> 40 IE, Jahresdurchschnittsverbrauch: 14.600 IE
<b>Vergleichstherapie</b> Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Sitagliptin: DDD <sup>1</sup> 100 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabl. Metformin: DDD <sup>1</sup> 2000 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten in Kombination mit Glimepirid: DDD <sup>1</sup> 2 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten oder Glibenclamid: DDD <sup>1</sup> 7 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten

<sup>1</sup> DDD: Defined Daily Dose

*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).*

#### **Angaben zu Daily Defined Doses**

Die Daten beruhen auf Angaben zu den Tagesdosen (Daily Defined Dose, DDD) der jeweiligen Wirkstoffe wie im Index der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC-Index) für 2011 angeführt sowie auf den Fachinformationen. Für die DDD-Angaben wird die vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) veröffentlichte amtliche deutsche Fassung zugrunde gelegt (WIdO, 2011).

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

Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Saxagliptin</b> in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Saxagliptin €179,11 (Onglyza 5 mg, 98 Tabl./Pck., N3)	156,06
	Glimepirid: €26,98 (FB <sup>1</sup> ) (Glimepirid ratio 2 mg, 180 Tabl./Pck., N3) oder Glibenclamid €14,74 (FB <sup>1</sup> ) GLIB ratio S 3,5, 180 Tabl./Pck., N3)	25,23
	Metforminhydrochlorid: €18,58 (FB <sup>1</sup> ) Metformin ratio 1000 mg, 180 Tabl./Pck., N3)	12,99
	Metforminhydrochlorid: €18,58 (FB <sup>1</sup> ) Metformin ratio 1000 mg, 180 Tabl./Pck., N3)	16,83
Vergleichstherapie <b>Insulin+Metformin</b>	Insulin €59,44 (FB <sup>1</sup> ) Insuman basal 40 IE/ml Durchstechflasche (Wirkstärkenäquivalenzfaktor 40, Packungsgröße 5x10 ml, N3)	57,69
	Metforminhydrochlorid: €18,58 (FB <sup>1</sup> ) Metformin ratio 1000 mg, 180 Tabl./Pck., N3)	16,83
Vergleichstherapie <b>Insulin</b>	Insulin €59,44 (FB <sup>1</sup> ) Insuman basal 40 IE/ml Durchstechflasche (Wirkstärkenäquivalenzfaktor 40, Packungsgröße 5x10 ml, N3)	57,69
Vergleichstherapie <b>Sitagliptin</b> in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Sitagliptin: €187,97 (Januvia 100 mg, 98 Tabl./Pck., N3)	163,80
	Glimepirid: €26,98 (FB <sup>1</sup> ) (Glimepirid ratio 2 mg, 180 Tabl./Pck., N3) oder Glibenclamid €14,74 (FB <sup>1</sup> ) GLIB ratio S 3,5, 180 Tabl./Pck., N3)	25,23
	Metforminhydrochlorid: €18,58 (FB <sup>1</sup> ) Metformin ratio 1000 mg, 180 Tabl./Pck., N3)	12,99
	Metforminhydrochlorid: €18,58 (FB <sup>1</sup> ) Metformin ratio 1000 mg, 180 Tabl./Pck., N3)	16,83

<sup>1</sup> FB: Festbetrag

*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 verfügbaren Packungsgröße dargestellt. Da es sich bei Diabetes mellitus Typ 2 um eine chronische Erkrankung mit notwendiger andauernder

Medikamenteneinnahme handelt, wird davon ausgegangen, dass in der Regel auch Großpackungen vom Arzt verschrieben werden.

Die Berechnungen für Saxagliptin sind auf Basis der ab 01.01.2013 gültigen Arzneimittelpreisverordnung durchgeführt worden. Der Apothekenabgabepreis von Saxagliptin (Onglyza 5 mg) beträgt für eine Packung mit 98 Tabletten 179,11 € (Lauer-Taxe Onglyza 5mg, 2013) und nach Abzug von 16% (vom Herstellerabgabepreis von 133,13 € gesetzlicher Rabatte und 1,75 € Apothekenabschlag 156,06 € Auf eine Stratifizierung der Patientengruppen nach Nierenfunktion bei der Kostenberechnung wird verzichtet.

Analog dazu wurden auch die Preise für die anderen beschriebenen Therapien berechnet. Patientenzuzahlungen sind dabei nicht berücksichtigt. Die Höhe des Apothekenabschlags (Apothekenrabatt) ist für 2013 noch nicht endgültig festgelegt. Im Jahr 2012 betrug dieser 2,05 € Für 2013 sind in der Lauer-Taxe provisorisch 1,75 € ausgewiesen. Für die Berechnungen in diesem Dossier ist dieser Wert berücksichtigt worden.

Für die Medikamentenkosten für Insulin wurde die kostengünstigste Durchstechflasche gemäß Festbetragsliste angenommen (GKV-Spitzenverband, 2011), obgleich in der Realität Kosten pro DDD von 1,25 € beobachtet werden (Mengel, 2011), da verschiedene Insuline eingesetzt werden. Damit ergäben sich für ein Jahr bei einer DDD pro Tag Jahrestherapiekosten von 456,25 € (Apothekenverkaufspreis) versus den in Tabelle 3-10 von uns konservativerweise zugrunde gelegten 421,14 €

Die Kosten wurden anhand der für 2013 gültigen Festbeträge auf Basis der veröffentlichten Daten des GKV-Spitzenverbandes bzw. der jeweiligen Einträge in die Lauer-Taxe berechnet (GKV-Spitzenverband, 2011). Für Arzneimittel mit Festbetrag nach §35 oder §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt auf der Basis von §130a Abs. 3 SGB keine Abgabe nach §130a Abs. 1 und 1a SGB V. Zwar kann für festbetragsregelte Substanzen dennoch nach §130a Abs. 3b ein 10%-iger Abschlag anfallen, jedoch fällt dieser in der Regel durch die Inanspruchnahme ablösender Regelungen seitens der Hersteller nicht mehr an. So sind 17 von 20 Präparaten mit dem Wirkstoff Glimepirid nicht mehr rabattpflichtig. Für die restlichen 3 wurde ein Rabatt aufgrund jüngster Preisanpassungen fällig. Für alle aufgefundenen Glibenclamid-Präparate war kein Rabatt ausgewiesen. Die von uns zur Kostenberechnung herangezogenen Präparate sind laut Lauertaxe-Eintrag rabattfrei. Da entsprechend der Dossievorlage die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten angegeben werden sollen, wurde vom Apothekenverkaufspreis (AVP) festbetragsregelter Arzneimittel jeweils nur der Apothekenabschlag abgezogen.

### 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 Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung der Arzneimittel entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist, und zwar sowohl bezogen auf eine Episode, einen Zyklus etc. als auch bezogen auf ein Jahr. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.1). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

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
<b>Saxagliptin</b> in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Saxagliptin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	4x pro Jahr	4
		Glimepirid: Kontrolle Leberfunktion und Blutbild (Leukozyten- und Thrombozytenzahl) Kontrolle Blut- und Harnzucker, HbA1c <sup>1</sup>	4x pro Jahr	4
		Glibenclamid: Stoffwechselkontrolle in den empfohlenen regelmäßigen Abständen, insbes. Blut- und Harnzucker, zusätzlich HbA1c <sup>1</sup> , Fruktosamin und Blutfette	4x pro Jahr	4
		Metformin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	(4x pro Jahr)	(4) <sup>3</sup>
<b>Vergleichstherapie</b> Insulin+Metformin	Alle Patienten der Zielpopulation	Nadeln/Zubehör zur Applikation des Insulins Blutzuckermessung: Teststreifen, Lanzetten	täglich 1x; bei Basalinsulin+ OAD <sup>2</sup> mind. 1x tägl.  ca. 1x tägl.	365  365
		Metformin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	4x pro Jahr	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Vergleichstherapie Insulin	Alle Patienten der Zielpopulation	Nadeln/Zubehör zur Applikation des Insulins Blutzuckermessung: Teststreifen, Lanzetten	täglich 1x; bei Basalinsulin+ OAD <sup>2</sup> mind. 1x tägl.  ca. 1x tägl.	365  365
Vergleichstherapie Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Sitagliptin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	4x pro Jahr	4
		Glimepirid: Kontrolle Leberfunktion und Blutbild (Leukozyten- und Thrombozytenzahl) Kontrolle Blut- und Harnzucker, HbA1c <sup>1</sup>	4x pro Jahr	4
		Glibenclamid: Stoffwechselkontrolle in den empfohlenen regelmäßigen Abständen, insbes. Blut- und Harnzucker, zusätzlich HbA1c <sup>1</sup> , Fruktosamin und Blutfette	4x pro Jahr	4
		Metformin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	(4x pro Jahr)	(4) <sup>3</sup>

<sup>1</sup> HbA1c: Glykiertes Hämoglobin<sup>2</sup> OAD: Orales Antidiabetikum<sup>3</sup> abgedeckt durch Nierenfunktionstest für Gliptin-Komponente der Therapie

*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.*

### Saxagliptin

Laut der Fachinformation für Saxagliptin ist bei allen Patienten die Nierenfunktion mittels Kreatininbestimmung im Serum vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen zu überwachen.

### Metformin

Die regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion ergibt sich aus der Fachinformation für Metformin (Glucophage®) (Merck, 2010). In der oralen Dreifachtherapie mit Sulfonylharnstoff und Saxa- bzw. Sitagliptin sind die Kosten dieser Untersuchung durch die durch die Gliptin-Komponente bedingte Nierenfunktionsprüfung abgedeckt.

### Sulfonylharnstoffe

Bei der Behandlung mit dem Sulfonylharnstoff Glimepirid ist eine Kontrolle der Leberfunktion und des Blutbildes (insbesondere Leukozyten- und Thrombozytenzahl) sowie eine Kontrolle des Blut- und Harnzuckers sowie des HbA1c-Wertes erforderlich. Bei der Behandlung mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid sind laut Fachinformation Stoffwechselkontrollen in den empfohlenen regelmäßigen Abständen durchzuführen. Es werden dabei insbesondere Blut- und Harnzuckerbestimmungen sowie zusätzlich HbA1c, Fruktosamin und Blutfettwertbestimmungen aufgeführt. Als regelmäßiger Abstand wurde für das vorliegende Dossier eine einmal pro Quartal stattfindende Untersuchung angenommen, da in den Therapieleitlinien der DDG dies als Frequenz für die Therapie-Überwachung des Typ-2-Diabetikers, insbesondere für HbA1c, empfohlen wird (Matthaei et al., 2009) und deswegen auch als minimale Untersuchungshäufigkeit für die anderen Stoffwechselfparameter angenommen werden kann.

### Insulintherapie

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

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

Die Applikation des Insulins erfolgt per Fertigspritze oder Insulin-Pen. Die Leitlinie der DDG (Matthaei et al., 2009) stellt hierzu fest, „In der Regel erfolgt die Insulinapplikation heute mit

Insulin-Pens.“ Für diese Anwendung sind Nadeln notwendig, die pro Injektion – beim angenommenen Basalinsulin-Schema also einmal pro Tag – anfallen.

Der Gebrauch von Einwegspritzen oder Einwegnadeln ist auch in den Fach- und Gebrauchsinformationen reflektiert. Die Fachinformationen und die Gebrauchsinformationen fordern, dass Injektionsspritzen keine anderen Arzneimittel oder Arzneimittelreste enthalten dürfen (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012a; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012d). Daraus ergibt sich eine einmalige Verwendung der Spritzen. Bei der Verwendung von Insulin mittels eines Injektionspens sieht die Fachinformation (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012c) eine genaue Befolgung der Gebrauchsanleitung des Pens (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, undatiert) vor. In dieser, sowie in der Gebrauchsinformation von Insulin zur Verwendung mittels eines Injektionspens (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012b), wird der Patient angewiesen für jede Injektion eine neue sterile Nadel zu verwenden.

Die Fachinformationen von Insulinpräparaten fordern eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012d; Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 2012c). Blutzuckermessungen erfolgen bei der Insulintherapie in der Regel durch den Patienten selbst. Für die Kombination OAD+Insulin gilt (Matthaei et al., 2009): „Bei Patienten mit konventioneller Insulintherapie sind ein bis zwei Messungen pro Tag meist ausreichend – bei stabiler Stoffwechseleinstellung und konstanter Ernährung können auch deutlich weniger Messungen durchgeführt werden. Bei Kombinationstherapie mit einem Bedtime-Insulin und oralen Antidiabetika reicht meist eine Nüchternblutzuckerbestimmung zur weiteren Insulindosistitrierung aus.“ Wir gehen in einer konservativen Schätzung von im Mittel einer Messung pro Tag aus (365 pro Jahr). Epidemiologisch wurden hingegen an einer Versicherten-Stichprobe – über alle Diabetiker – 665 Messungen pro Jahr beobachtet (Hauner et al., 2007), das sind ~1,8 Messungen pro Tag. Deshalb erscheint uns die Annahme von einer Messung pro Tag als konservative Annahme. Bei jeder Blutzuckermessung sind in der Regel auch sterile Einmal-Lanzetten, also eine pro Messung, notwendig.

### Sitagliptin

Bei der Anwendung von Sitagliptin ist die Nierenfunktion analog zu Saxagliptin zu überwachen (MSD Sharp & Dohme GmbH, 2012).

*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. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

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

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Einheit in Euro</b>
Kreatinin-Clearance	0,25
Leberfunktionstest	5,25
Blutfette	0,50
Blutbild (Leukozyten und Thrombozytenzählung)	0,50
Blutzuckermessung (= Glukose- und HbA1c-Bestimmung <sup>1</sup> )	4,25
Nadeln zur Applikation des Insulins	0,269
Blutzuckermessung: Teststreifen	0,50
Blutzuckermessung: Lanzetten	0,113

<sup>1</sup> HbA1c-Bestimmung: Bestimmung des glykierten Hämoglobins

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

In Tabelle 3-8 sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen aufgeführt, die sich aus der Bestimmung der Laborparameter ergeben. Die Kosten der GKV-Leistungen pro Einheit setzen sich aus den unten in Tabelle 3-E aufgeführten Einzelleistungen mit ihren entsprechenden EBM-Ziffern und den vorgegebenen Euro-Preisen zusammen. Für nicht in Euro bewertete Leistungen werden als Orientierungspunktwert 3,5363 Cent/Punkt angenommen (für 2013, Zugriff 20.01.2013 unter [http://www.kvberlin.de/20praxis/30abrechnung\\_honorar/10ebm/index.html](http://www.kvberlin.de/20praxis/30abrechnung_honorar/10ebm/index.html)). Die einzelnen Laborleistungen sind bereits in Euro bewertet im EBM-Katalog enthalten.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Übersicht der Einzelleistungen

Tabelle 3-E Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Übersicht der Einzelleistungen

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

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

<sup>1</sup>AP: Alkalische Phosphatase

<sup>2</sup>GT: Gamma-Glutamyl-Transferase

<sup>3</sup>GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (entspricht AST=Aspartat-Aminotransferase)

<sup>4</sup>GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase (entspricht ALT=Alanin-Aminotransferase)

<sup>5</sup>HbA1c: Glykiertes Hämoglobin

(\*) EBM-Ziffern und ausgewiesener Euro-Betrag lt. EBM Katalog gültig ab 01/2013

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

### Insulinbezogene Kosten

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

- Einmalnadeln zur Insulinapplikation: 0,269 €/Nadel

- Blutzuckerteststreifen: 0,658 €/Teststreifen
- Lanzetten: 0,113 €/Lanzette

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

*Geben Sie in Tabelle 3-9 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
<b>Saxagliptin</b> in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Nierenfunktion Leberfunktion <sup>1</sup> Blutfette <sup>2</sup> Blutbild Blutzucker Harnzucker	€1,00 €21,00 <sup>1</sup> €2,00 <sup>2</sup> €2,00 €17,00 €0,00 Gesamt: €22,00 - 41,00	1.863.708 <sup>2</sup> - 3.473.274 <sup>1</sup>
Vergleichstherapie <b>Insulin+Metformin</b>	Alle Patienten der Zielpopulation	Nierenfunktion Zubehör zur Applikation des Insulins Blutzuckermessung: Teststreifen/Lanzetten	€1,00 €98,16  €223,76 Gesamt: 322,93	27.356.692
Vergleichstherapie <b>Insulin</b>	Alle Patienten der Zielpopulation	Zubehör zur Applikation des Insulins Blutzuckermessung: Teststreifen/Lanzetten	€98,16  €223,76 Gesamt: 321,93	27.271.978
Vergleichstherapie <b>Sitagliptin</b> in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Nierenfunktion Leberfunktion <sup>1</sup> Blutfette <sup>2</sup> Blutbild Blutzucker Harnzucker	€1,00 €21,00 <sup>1</sup> €2,00 <sup>2</sup> €2,00 €17,00 €0,00 Gesamt: €22,00 - 41,00	1.863.708 <sup>2</sup> - 3.473.274 <sup>1</sup>
1 Glimepirid, 2 Glibenclamid				

### 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 3.2.4, Tabelle 3-2) aus. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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 <sup>a</sup>
<b>Saxagliptin</b> in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Saxagliptin: €581,24 Metformin: €68,26 Glimepirid: €51,16 od. Glibenclamid: €52,68 GKV-Zusatzk.: €22-41 <b>Gesamt: €724,18 - 741,66</b>	<b>61.348.185<sup>2</sup> - 62.828.985<sup>1</sup></b>
<b>Vergleichstherapie</b> Insulin+Metformin	Alle Patienten der Zielpopulation	Insulin: €421,14 Metformin: €68,26 GKV-Zusatzk.: €322,93 <b>Gesamt: €812,33</b>	<b>68.815.724</b>
<b>Vergleichstherapie</b> Insulin	Alle Patienten der Zielpopulation	Insulin: €421,14 GKV-Zusatzk.: €321,93 <b>Gesamt: €743,07</b>	<b>62.948.432</b>
<b>Vergleichstherapie</b> Sitagliptin in Kombination mit Metformin und Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Sitagliptin: €610,07 Metformin: €68,26 Glimepirid: €51,16 od. Glibenclamid: €52,68 GKV-Zusatzk.: €22-41 <b>Gesamt: €753,01 – 770,49</b>	<b>63.790.489<sup>2</sup> – 65.271.290<sup>1</sup></b>
<sup>1</sup> Glimepirid, <sup>2</sup> Glibenclamid			
<sup>a</sup> : 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 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.			

**Erläuterung:**

Die in Tabelle 3-10 berechneten Kosten beziehen sich auf die in Tabelle 3-6 angegebenen Kosten für die jeweiligen Arzneimittel sowie auf die in Tabelle 3-9 angegebenen Zusatzkosten.

Zur Berechnung wurden zunächst 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 entnommen. Daraus wurde dann 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 Saxagliptin:

Packungsgröße: 98 Tabletten

Kosten pro Packung (98 Tabletten): 156,06 €

Benötigte Tablettenzahl pro Patient und Jahr: 365 Tabletten

Benötigte Packungen (à 98 Tabletten) pro Jahr und Patient: 3,72

→ Medikamentenkosten für Saxagliptin betragen demnach 581,24 € pro Patient und Jahr

Zu den Medikamentenkosten wurden die GKV-Zusatzkosten entsprechend Tabelle 3-9 addiert und diese Kosten auf die Größe der Zielpopulation von 84.714 Patienten berechnet.

An dieser Stelle möchten wir anmerken, dass klinisch relevante Ergebnisunterschiede und Kosten aus Ereignissen resultieren, die hier nicht berücksichtigt wurden. Wie bereits in Abschnitt 3.1.2 dargestellt, verursacht insbesondere eine Adipositas beim Diabetes mellitus Typ 2 Zusatzkosten (von Lengerke et al., 2010; von Lengerke und Krauth, 2011). Eine Gewichtsreduktion könnte diese Kosten auch schon kurzfristig reduzieren (Yu et al., 2007). In der Kombination von Gewichtseffekt sowie den weiteren Faktoren des metabolischen Syndroms ergeben sich nicht nur medizinische Vorteile (siehe Modul 4), sondern auch direkte Kosteneinsparungen (Wille et al., 2011).

Letztlich möchten wir darauf hinweisen, 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 uns bedeutsam, um letztlich für den individuellen Patienten die richtige Therapie auswählen zu können. Die Wirkstoffklasse der oralen DPP4-Inhibitoren und damit Saxagliptin können einen wichtigen Beitrag hierzu liefern, zumal neben dem blutzuckersenkenden Effekt auch (statistisch signifikante) Effekte im Hinblick auf eine Gewichtsreduktion sowie auf eine Blutdrucksenkung gezeigt wurden. Eine gute metabolische Gesamteinstellung kann die für den Patienten belastenden und für das Gesundheitssystem teuren Begleit- und Folgeerkrankungen vermeiden (von Ferber et al., 2007; Scherbaum et al., 2009).

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollten bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Saxagliptin ist nicht empfohlen bei schwerer Leberinsuffizienz sowie schwerer, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (End Stage Renal Disease, ESRD). Zur Bestimmung der Größe dieser Populationen wurde eine Auswertung der Daten des Disease Analyzers durch die Firma IMS in Auftrag gegeben (IMS Subpopulation). Laut der Datenanalyse des Disease Analyzers war der Anteil an Patienten mit Typ-2-Diabetes und schwerer Leberinsuffizienz sowie ESRD im Jahr 2011 bezogen auf die beobachtbaren Patienten sehr klein (ca. 0,1%) (Altmann, 2012). Dies entspricht bezogen auf die gesamte Zielpopulation einer Patientenzahl von weniger als 100 Patienten. Eine Reduzierung der Zielpopulation durch diese Kontraindikationen erscheint daher vernachlässigbar.

Saxagliptin zeigte sich in Kombination mit Sulfonylharnstoff und Metformin in der klinischen Studie D1680L00006 (in Modul 4D für den Nutzen verwendete placebokontrollierte Studie) als gut verträglich und nur wenige Patienten brachen ihre Teilnahme vorzeitig wegen unerwünschter Ereignisse ab. Die Rate von Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse betrug 0,8% in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Saxagliptin-Gruppe (gegenüber einer Abbruchquote von 2,3% in der Metformin+Sulfonylharnstoff+Placebo-Gruppe, (Unterschied nicht signifikant, siehe Modul 4D, Tabelle 4-34). Aufgrund dieser Daten lässt sich keine wesentliche Veränderung bzw. kein großer Einfluss von Therapieabbrüchen auf die tatsächlichen Versorgungsanteile erwarten.

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

Spezifisch für die Therapie des Typ-2-Diabetes scheint uns bedeutsam, dass hier einige sehr wohldefinierte, die Versorgungsanteile regulierende Instrumente wirken. Dies sind insbesondere die DMP und Leitsubstanzquoten. So regeln die DMP, welche

Medikamentenklassen vorrangig eingesetzt werden sollen, nämlich in der Monotherapie Sulfonylharnstoff (bei nicht übergewichtigen Patienten), Metformin (bei übergewichtigen Patienten) und Humaninsulin (G-BA, 2009). Während dies nicht normativ die Medikamentenwahl beeinflusst, so beinhalten doch die Verträge in der Regel ein oder mehrere Arzneimittelklassen (z. B. Metformin-Anteil) als Qualitätsziel. Aufgrund der damit gekoppelten Vergütung besteht ein Anreiz für den behandelnden Arzt, diese Ziele auch umzusetzen (beispielhaft Vertrag in Nordrhein (KV Nordrhein - nordrheinische Krankenkassenverbände, 2010). In der Wirkung bedeutet dies, dass der Versorgungsanteil der nicht im DMP enthaltenen Medikamente reduziert wird. Aufgrund der Komplexität und Vielzahl von Einflussfaktoren ist eine Quantifizierung für Saxagliptin in seiner Anwendung jedoch nicht verlässlich möglich. Hingegen bestehen sehr klar definierte Vorgaben für die Diabetes-Arzneimitteltherapie regulierende Instrumente Leitsubstanzquoten (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2012).

Arzneimittelgruppe (Leitsubstanzquote)	A09 Antidiabetika exklusive Insuline  (Sulfonylharnstoffe und Metformin)
<b>KV</b>	
Baden Württemberg	87,2%
Bayern	84,1%
Berlin	89,1%
Brandenburg	85,5%
Bremen	94,4%
Hamburg	88,7%
Hessen	86,3%
Mecklenburg-Vorpommern	83,6%
Niedersachsen	89,3%
Nordrhein	87,8%
Rheinland-Pfalz	84,3%
Saarland	89,3%
Sachsen	84,4%
Sachsen-Anhalt	85,9%
Schleswig-Holstein	89,9%
Thüringen	85,6%
Westfalen-Lippe	89,2%
<b>Zielwert 2013</b>	<b>87%</b>

Abbildung 6: Leitsubstanzquoten Antidiabetika für 2013

Quelle: (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2012)

Während im Einzelfall damit eine freie Therapieentscheidung möglich ist, bedeutet dies für die Gesamtversorgung und die Versorgungsanteile, dass nur ein Anteil von ca. 13% für orale Arzneimittel außerhalb der Klassen Metformin und Sulfonylharnstoffe zur Verfügung steht. Allein durch die Leitsubstanzquote erscheint uns daher die maximale Patientenzahl für Saxagliptin bereits limitiert.

Die Versorgungsanteile dieser alternativen Therapieoptionen sind nur allmählich über die Jahre angewachsen. Der Anteil der Typ 2 Diabetes Patienten, die mit DPP-4-Inhibitoren behandelt wurden (in Kombinationstherapie mit zwei weiteren oralen Antidiabetika), betrug

im Jahr 2011 dem 5. Jahr nach Markteinführung der ersten Arzneimittel aus dieser Gruppe insgesamt lediglich ca 2,3%. Somit erwarten wir, auch vor dem Hintergrund des zu erwartenden Wettbewerbs, für Saxagliptin einen noch deutlich geringeren Versorgungsanteil (Altmann, 2012).

Eine weitere Minderung der errechneten Kosten für die Therapie mit Saxagliptin ergibt sich aus dem Umstand, dass Saxagliptin nur einen Teil des Gesamtmarktes für DPP-4-Inhibitoren bedient (ca. 9%). Dies unterstreicht, dass die in diesem Modul regelgerecht durchgeführte Kostenberechnung die tatsächlich durch Saxagliptin entstehenden Kosten überschätzt.

*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 entsprechend dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 werden deutlich geringere tatsächliche Gesamtkosten erwartet. Begründet ist dies durch den geringeren Versorgungsanteil von DPP-4-Inhibitoren als Wirkstoffgruppe und einem nur geringen Anteil von Saxagliptin innerhalb dieser Gruppe.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

Alle Angaben zum Behandlungsmodus für die einzelnen Arzneimittel und die Angaben über die zusätzlich notwendigen Untersuchungen bei der Einnahme dieser Medikamente wurden den jeweils gültigen Fachinformationen entnommen. Da es sich bei Diabetes mellitus Typ 2 um eine chronische Erkrankung handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Taxen Einträge (Stand Januar 2013), der Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der ab 2013 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

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

GKV (insbes. GKV-Spitzenverband, WiDO (wissenschaftliches Institut der AOK)), des Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und sowie Gutachten, aber auch in den Informationen anderer z. B. der Berufsverbände.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

- [1] Altmann, V. 2012. Diabetes-Analysen im Rahmen des Value Dossiers Onglyza- Orale Dreifachtherapie - Zusatzanalysen *IMS Health*, V1.0.
- [2] Bretzel, R. G., Dippel, F. W., Linn, T., et al. 2009. Comparison of treatment costs in inadequately controlled type 2 diabetes in Germany based on the APOLLO trial with insulin glargine. *J Med Econ*, 12, 87-97.
- [3] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2013. Fachinformation Onglyza.
- [4] G-BA 2009. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV) - Anforderungen an strukturierte Behandlungsprogramme für Diabetes mellitus Typ 2. *Bundesanzeiger*, 35, 1542-1569.
- [5] GKV-Spitzenverband. 2011. Bekanntmachung des GKV-Spitzenverbandes vom 28.06.2011 zur Festbetragsumrechnung für verschreibungspflichtige Arzneimittel auf die ab 01.01.2012 geltende Arzneimittelpreisverordnung gemäß § 35 Abs. 9 SGB V sowie zu Zuzahlungsfreistellungsgrenzen.
- [6] 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.
- [7] IQWiG. 2011. *Linagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG Bericht A11-19 vom 28.12.2011* [Online]. Adresse: [https://http://www.iqwig.de/a11-19-linagliptin-nutzenbewertung-gemaess-35a.986.html?tid=1449&phlex\\_override\\_command=element](https://http://www.iqwig.de/a11-19-linagliptin-nutzenbewertung-gemaess-35a.986.html?tid=1449&phlex_override_command=element) [Aufgerufen am 18.01.2012].
- [8] Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2012. Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2013. Verfügbar: <http://daris.kbv.de/daris/doccontent.dll?LibraryName=EXTDARIS%5EDMSSLAVE&SystemType=2&LogonId=7568c8fc2c11a74376a99cc7ca874779&DocId=003764675&Page=1> [Aufgerufen am 02.02.2013].
- [9] Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe (KVWL) 2011. InVo, Information zu Verordnungen in der GKV. Preisvereinbarung und Preisliste Blutzuckerteststreifen. *Selbstverlag*, 6.
- [10] KV Nordrhein - nordrheinische Krankenkassenverbände. 2010. Vertrag über ein strukturiertes Behandlungsprogramm (DMP) nach § 137 f SGB V zur Verbesserung der Qualität der ambulanten Versorgung von Typ 2-Diabetikern. Verfügbar: [http://www.kvno.de/downloads/vertraege/dmp\\_diab2\\_vertrag.pdf](http://www.kvno.de/downloads/vertraege/dmp_diab2_vertrag.pdf) [Aufgerufen am 12.03.2012].
- [11] Lauer-Taxe Onglyza 5mg 2013. Lauer-Taxe Onglyza 5mg.pdf.

- [12] Matthaiei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [13] Mengel, K. 2011. Antidiabetika. In: SCHWABE U. & PFAFFRATH D. (Hrsg.) *Arzneiverordnungsreport 2011*. Springer.
- [14] Merck 2010. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten.
- [15] MSD Sharp & Dohme GmbH 2012. Fachinformation Januvia
- [16] Ratiopharm GmbH 2009. Fachinformation Glimepirid-ratiopharm® 1 mg/2 mg/3 mg Tabletten.
- [17] Ratiopharm GmbH 2010. Fachinformation Glib-ratiopharm® S Tabletten.
- [18] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2012a. Gebrauchsinformation: Information für Anwender - Insuman Basal 40 I. E./ml Injektionssuspension in einer Durchstechflasche Insulin human.
- [19] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2012b. Gebrauchsinformation: Information für Anwender Insuman Basal SoloStar 100 I. E./ml Injektionssuspension in einem Fertigpen Insulin human.
- [20] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2012c. Fachinformation Insuman® Basal 100 I. E./ml Injektionssuspension in einer Patrone.
- [21] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH 2012d. Fachinformation Insuman® Basal 40 I. E./ml Injektionssuspension in einer Durchstechflasche.
- [22] Sanofi-Aventis Deutschland GmbH undatiert. KlikSTAR® Kurzbedienungsanleitung.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] WIdO. 2011. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011.
- [28] Wille, E., Scholze, J., Alegria, E., et al. 2011. Modelling the costs of care of hypertension in patients with metabolic syndrome and its consequences, in Germany, Spain and Italy. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, 12, 205-18.
- [29] Yu, A. P., Wu, E. Q., Birnbaum, H. G., et al. 2007. Short-term economic impact of body weight change among patients with type 2 diabetes treated with antidiabetic agents: analysis using claims, laboratory, and medical record data. *Current medical research and opinion*, 23, 2157-69.



### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Laut der Fachinformation ist Onglyza (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2013) bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert: als orale Dreifachtherapie in Kombination mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff, wenn diese Behandlung, mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Die empfohlene Dosis von Onglyza ist 5 mg einmal täglich als Add-on-Kombinationstherapie mit Metformin+Sulfonylharnstoffen.

Ältere Menschen ( $\geq 65$  Jahre): Eine Dosisanpassung, die sich allein auf das Alter bezieht, wird nicht empfohlen. Für Patienten im Alter von 75 Jahren und älter liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen vor, daher muss bei einer Behandlung dieser Population entsprechend vorsichtig vorgegangen werden.

Niereninsuffizienz: Für Patienten mit leichter Niereninsuffizienz wird keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz sollte die Dosis von Onglyza auf 2,5 mg einmal täglich reduziert werden. Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vor. Daher sollte Saxagliptin bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden. Onglyza wird für hämodialysepflichtige Patienten mit ESRD nicht empfohlen. Da die Dosis von Onglyza, basierend auf der Nierenfunktion, auf 2,5 mg begrenzt werden sollte, wird eine Kontrolle der Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung mit Onglyza empfohlen, und danach sollten im Rahmen von Routineuntersuchungen weitere Kontrollen der Nierenfunktion in regelmäßigen Abständen stattfinden.

Leberinsuffizienz: Für Patienten mit leichter oder mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Saxagliptin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz angewendet werden und wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz empfohlen.

Kinder und Jugendliche: Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Onglyza bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von <18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Hinweise zur Anwendung: Onglyza kann unabhängig von einer Mahlzeit zu jeder Tageszeit eingenommen werden. Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Die Einnahme der doppelten Dosis an einem Tag sollte vermieden werden.

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

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:**

Allgemein: Onglyza sollte nicht zur Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden. Onglyza ist kein Ersatz für Insulin bei insulinpflichtigen Patienten.

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

Niereninsuffizienz: Eine Anpassung der Einzeldosis wird bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Niereninsuffizienz empfohlen. Saxagliptin sollte bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, und wird für die Anwendung bei hämodialysepflichtigen Patienten mit ESRD nicht empfohlen. Eine Kontrolle der Nierenfunktion wird vor Beginn der Behandlung mit Onglyza empfohlen, und danach sollten im Rahmen von Routineuntersuchungen weitere Kontrollen in regelmäßigen Abständen stattfinden.

Leberinsuffizienz: Saxagliptin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz angewendet werden und wird nicht für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz empfohlen.

Anwendung mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen Hypoglykämien verursachen: Sulfonylharnstoffe und Insulin sind bekannt dafür, Hypoglykämien auszulösen. Um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, kann es erforderlich sein, die Sulfonylharnstoff- oder Insulin-Dosis bei Kombination mit Onglyza zu reduzieren.

Überempfindlichkeitsreaktionen: Onglyza darf nicht bei Patienten angewendet werden, die schon einmal eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegen einen Dipeptidyl-Peptidase-

4-(DPP-4)Inhibitor hatten. Im Rahmen der Erfahrungen seit Markteinführung, einschließlich Spontanberichten und klinischen Studien, wurden folgende Nebenwirkungen während der Anwendung von Saxagliptin gemeldet: schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, anaphylaktischem Schock und Angioödem. Wenn eine schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion gegen Saxagliptin vermutet wird, ist Onglyza abzusetzen, andere potenzielle Ursachen für das Ereignis sind zu bewerten und eine alternative Diabetes-Behandlung ist einzuleiten.

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

Hauterkrankungen: In nicht-klinischen toxikologischen Studien wurden ulzerative und nekrotisierende Hautläsionen an Extremitäten von Affen berichtet. Obwohl in klinischen Studien keine erhöhte Inzidenz von Hautläsionen beobachtet wurde, gibt es begrenzte Erfahrung bei Patienten mit diabetischen Hautkomplikationen. Nach Markteinführung wurde Hautausschlag in der DPP-4-Inhibitor-Klasse beschrieben. Hautausschlag ist zudem als ein unerwünschtes Ereignis (UE) von Onglyza bekannt. Daher wird eine Überwachung von Hauterkrankungen hinsichtlich Blasenbildung, Ulzera und Hautausschlag, wie es bei der Betreuung diabetischer Patienten Routine ist, empfohlen.

Herzinsuffizienz: Erfahrungen bei Patienten in den New York Heart Association (NYHA)-Klassen I – II sind limitiert. Es liegen keinerlei Erfahrungen aus klinischen Studien mit Saxagliptin bei Patienten in den NYHA-Klassen III – IV vor.

Immunsupprimierte Patienten: Immunsupprimierte Patienten, z. B. Patienten, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben, oder Patienten, bei denen das humane Immunschwächesyndrom diagnostiziert wurde, wurden im klinischen Programm von Onglyza nicht untersucht. Daher ist das Wirksamkeits- und Unbedenklichkeitsprofil von Saxagliptin bei diesen Patienten nicht bekannt.

Anwendung mit starken Cytochrom- P450 3A4/5 (CYP3A4)-Induktoren: Die Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Onglyza reduzieren.

Lactose: Die Tabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen:**

Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für klinisch relevante Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Arzneimitteln gering ist.

Saxagliptin wird hauptsächlich über Cytochrom-P450 3A4/5 (CYP3A4/5) verstoffwechselt. In in-vitro-Studien wirkten Saxagliptin und sein Hauptmetabolit weder als Inhibitor von CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 bzw. 3A4 noch als Induktor von CYP1A2, 2B6, 2C9 bzw. 3A4. In Studien mit gesunden Probanden wurde weder die Pharmakokinetik von Saxagliptin noch die seines Hauptmetaboliten durch Metformin, Glibenclamid, Pioglitazon, Digoxin, Simvastatin, Omeprazol, Antazida oder Famotidin signifikant verändert. Weiterhin wurde die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Pioglitazon, Digoxin, Simvastatin, Diltiazem bzw. Ketoconazol durch Saxagliptin nicht signifikant verändert.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin mit dem mäßigen CYP3A4/5-Inhibitor Diltiazem erhöhte die  $C_{\max}$  von Saxagliptin um 63% bzw. die Area under the curve (AUC) um das 2,1-fache. Die entsprechenden Werte für den aktiven Metaboliten wurden dabei um 44% bzw. 34% gesenkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und dem starken CYP3A4/5-Inhibitor Ketoconazol erhöhte die  $C_{\max}$  von Saxagliptin um 62% bzw. die AUC um das 2,5-fache. Die entsprechenden Werte für den aktiven Metaboliten wurden dabei um 95% bzw. 88% gesenkt.

Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin mit dem starken CYP3A4/5-Induktor Rifampicin reduzierte die  $C_{\max}$  von Saxagliptin um 53% und die AUC um 76%. Der Anteil des aktiven Metaboliten und die Hemmung der Plasma-DPP-4-Aktivität wurden innerhalb des Dosierungsintervalls durch Rifampicin nicht beeinflusst. Die gleichzeitige Anwendung von Saxagliptin und CYP3A4/5-Induktoren mit Ausnahme von 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 starken CYP3A4-Induktoren angewendet wird.

Die Auswirkungen von Rauchen, Diäten, pflanzlichen Mitteln und Alkoholgenuss auf die Pharmakokinetik von Saxagliptin wurden nicht explizit untersucht.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

**Schwangerschaft:** Die Anwendung von Saxagliptin wurde bei Schwangeren nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosen Reproduktionstoxizität gezeigt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Onglyza sollte während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

**Stillzeit:** Ob Saxagliptin beim Menschen in die Muttermilch übertritt, ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Studien haben eine Ausscheidung von Saxagliptin und/oder Metabolit in die Milch gezeigt. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob mit dem Stillen aufgehört oder die Behandlung abgesetzt wird. Bei der Entscheidung müssen der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität: Die Wirkung von Saxagliptin auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Wirkungen auf die Fertilität wurden bei hohen Dosen, die zu offensichtlichen Anzeichen von Toxizität führten (siehe Abschnitt 5.3), an männlichen und weiblichen Ratten beobachtet.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Onglyza hat möglicherweise einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch sollte man beim Fahren oder beim Bedienen von Maschinen beachten, dass in Zusammenhang mit Saxagliptin in Studien über Schwindel berichtet wurde.

### **Nebenwirkungen Zusammenfassung des Unbedenklichkeitsprofils**

4.148 Patienten mit Typ-2-Diabetes, darunter 3.021 mit Onglyza behandelte Patienten, wurden zur Untersuchung der Wirkungen von Saxagliptin auf die Blutzuckerkontrolle in sechs doppelblinden, kontrollierten klinischen Studien zu Sicherheit und Wirksamkeit randomisiert.

In einer gepoolten Analyse wurde eine vergleichbare Gesamthäufigkeit von unerwünschten Ereignissen bei Patienten, die mit Saxagliptin 5 mg behandelt wurden, und bei Patienten, die Placebo erhielten, festgestellt. Die Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen war bei Patienten, die mit Saxagliptin 5 mg behandelt wurden, höher als bei jenen, die Placebo erhielten (3,3% im Vergleich zu 1,8%).

### **Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen:**

Die Nebenwirkungen, die bei  $\geq 5\%$  der mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten und häufiger als bei mit Placebo behandelten Patienten berichtet wurden, oder die, die bei  $\geq 2\%$  der mit Saxagliptin 5 mg behandelten Patienten und die  $\geq 1\%$  häufiger als bei mit Placebo behandelten Patienten berichtet wurden, sind in Abbildung 7 und Abbildung 8 unten aufgeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Bei der Bewertung wurden folgende Häufigkeitsklassen zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), Sehr selten ( $< 1/10.000$ ), Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erfahrungen seit Markteinführung aus klinischen Studien und Spontanberichten: Tabelle 2 unten zeigt zusätzliche Nebenwirkungen, die im Rahmen der Erfahrungen seit

Markteinführung gemeldet worden sind. Die Häufigkeiten basieren auf Erfahrungen aus klinischen Studien.

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen nach Behandlungsregime			
	Saxagliptin Monotherapie	Saxagliptin mit Metformin <sup>1</sup>	Saxagliptin mit einem Sulfonylharn- stoff (Glibenclamid)	Saxagliptin mit einem Thiazolid- indion
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>				
Infektion der oberen Atemwege	häufig	häufig	häufig	häufig
Harnwegsinfektion	häufig	häufig	häufig	häufig
Gastroenteritis	häufig	häufig	häufig	häufig
Sinusitis	häufig	häufig	häufig	häufig
Nasopharyngitis		häufig <sup>2</sup>		
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
Hypoglykämie			sehr häufig <sup>3</sup>	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Kopfschmerzen	häufig	häufig	häufig	häufig
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Erbrechen	häufig	häufig	häufig	häufig
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
Periphere Ödeme				häufig <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Saxagliptin sowohl in der *Add-on*-Kombinationstherapie mit Metformin als auch in der initialen Kombination mit Metformin.

<sup>2</sup> Nur in der initialen Kombinationstherapie mit Metformin.

<sup>3</sup> Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zu Placebo. Die Häufigkeit nachgewiesener Hypoglykämien mit Onglyza 5 mg (0,8 %) und Placebo (0,7 %) wurde als „gelegentlich“ angegeben.

<sup>4</sup> Alle beobachteten Nebenwirkungen in Bezug auf periphere Ödeme waren von geringer bis mäßiger Intensität und führten in keinem Fall zu einem Absetzen der Studienmedikation.

Abbildung 7: Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit

**Tabelle 2 Häufigkeit zusätzlicher Nebenwirkungen nach Systemorganklassen**

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit von Nebenwirkungen <sup>1</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Übelkeit	Häufig
Pankreatitis	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Überempfindlichkeitsreaktionen <sup>2</sup> (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	Gelegentlich
Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anaphylaktischem Schock (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	Selten
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Angioödem (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)	Selten
Dermatitis	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich
Hautausschlag <sup>2</sup>	Häufig
Urtikaria	Gelegentlich

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Diese Nebenwirkungen wurden auch in klinischen Studien vor der Zulassung identifiziert, entsprechen aber nicht den Kriterien der Tabelle 1.

Abbildung 8: Häufigkeit zusätzlicher Nebenwirkungen nach Systemorganklassen

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse, für die der Prüfarzt zumindest einen möglichen Zusammenhang mit dem Arzneimittel in Betracht zog und die bei mindestens zwei Patienten, die mit Saxagliptin 5 mg behandelt wurden, mehr als in der Kontrollgruppe, berichtet wurden, werden im Folgenden, unterteilt nach Behandlungsregimen, beschrieben.

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

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

In der Add-on-Therapie zu einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid): Müdigkeit (gelegentlich), Dyslipidämie (gelegentlich) und Hypertriglyceridämie (gelegentlich).

Bei 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), Flatulenz (häufig).

Hypoglykämie: Als Hypoglykämie-Ereignisse wurden alle Berichte über eine Hypoglykämie gewertet; eine gleichzeitige Glucose-Messung war nicht erforderlich.

Im Rahmen der Add-on-Therapie mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff betrug die Gesamthäufigkeit berichteter Hypoglykämien 10,2% für Onglyza 5 mg und 6,3% für Placebo.

Im Rahmen der Add-on-Therapie mit Insulin (mit oder ohne Metformin) betrug die Gesamthäufigkeit berichteter Hypoglykämien 18,4% für Onglyza 5 mg und 19,9% für Placebo.

### **Untersuchungen**

In allen klinischen Studien war die Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen in Bezug auf Labor-Parameter bei Patienten, die Saxagliptin 5mg bzw. Placebo erhielten, ähnlich. Es wurde eine leichte Abnahme der absoluten Anzahl an Lymphozyten beobachtet. In der Placebo-kontrollierten gepoolten Analyse wurde, ausgehend von einer mittleren absoluten Lymphozytenzahl von etwa 2.200 Zellen/ $\mu$ l, eine mittlere Abnahme von etwa 100 Zellen/ $\mu$ l in Relation zu Placebo beobachtet. Die mittlere absolute Anzahl an Lymphozyten blieb stabil bei einer täglichen Anwendung über eine Behandlungsdauer bis zu 102 Wochen. Die Abnahme der Lymphozytenzahl war nicht mit klinisch relevanten Nebenwirkungen verbunden. Die klinische Signifikanz dieser Abnahme der Lymphozytenzahl im Verhältnis zu Placebo ist nicht bekannt.

### **Überdosierung**

Onglyza hat sich als sicher und gut verträglich erwiesen. Bei einer täglichen oralen Dosis bis zu 400 mg über zwei Wochen (entspricht dem 80-fachen der empfohlenen Dosis) wurde kein klinisch bedeutsamer Effekt auf das QTc-Intervall oder auf die Herzfrequenz festgestellt. Falls eine Überdosierung erfolgt, sollte in Abhängigkeit vom klinischen Zustand des Patienten eine angemessene supportive Behandlungsmaßnahme erfolgen. Saxagliptin und sein Hauptmetabolit können mittels Hämodialyse eliminiert werden (23% der Dosis über 4 Stunden).

*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 bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten*

umzusetzen sind) des European Public Assessment Reports (EPAR) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Anhang IV zum EPAR von Onglyza liegt nicht vor.

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 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.

Eine generelle Risikominimierung wird durch entsprechende Warn- und Sicherheitshinweise und der Darstellung der Nebenwirkungen in der Fachinformation und der Packungsbeilage sichergestellt.

Tabelle 3-F Maßnahmen zur Minimierung spezifischer Risiken aus dem EU-Risk-Management-Plan (Bristol Myers-Squibb Company, 2012)

Risiko	Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken:		
Überempfindlichkeitsreaktionen	Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte. Epidemiologisches Programm zur Erfassung von Hospitalisationen und Notfallambulanzbesuchen aufgrund schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen. Überempfindlichkeitsreaktionen werden im Rahmen einer Studie zur kardiovaskulären Sicherheit untersucht	Produktinformation (SmPC) ist ausreichend. Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen sind im SmPC <sup>1</sup> aufgeführt: Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen Abschnitt 4.4 Besondere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen

Risiko	Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
Pankreatitis	Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte. Zusätzliche Case Report Forms für klinische Studien Pankreatitis wird als sekundäres Zielkriterium in einer größeren Studie zur kardiovaskulären Sicherheit von Onglyza untersucht (Study CV181088 /D1680C00003; SAVOR). Weiterhin ist eine verblindete, unabhängige Bewertung der Berichte von Pankreatitisfällen gegenwärtig Teil des Monitoringplans	Produktinformation (SmPC) ist ausreichend. Pankreatitis ist aufgeführt unter Abschnitt 4.4 Besondere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen und Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen
Infektionen	Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte. Zusätzliche Case Report Forms für klinische Studien Epidemiologisches Programm zur weiteren Risikobeurteilung von Infektionen mit Hospitalisierung	Produktinformation (SmPC) ist ausreichend. Spezifische Infektionsereignisse sind in Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen aufgeführt.
Unerwünschte Ereignisse mit Beteiligung des gastrointestinalen Systems	Routinepharmakovigilanz	Produktinformation (SmPC) ist ausreichend. Spezifische unerwünschte Ereignisse im gastrointestinalen System sind in Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen aufgeführt.
Wichtige potenzielle Risiken:		
Hautläsionen (ulcerative und nekrotische Läsionen)	Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte. Zusätzliche Case Report Forms für klinische Studien Hautreaktionen sind ein Sicherheitsparameter in Studie zur kardiovaskulären Sicherheit.	Produktinformation (SmPC) ist ausreichend. Hautläsionen sind in Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen, Abschnitt 4.4 Besondere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen und Abschnitt 5.3 Vorklinische Ergebnisse zur Sicherheit aufgeführt.
Lymphopenie	Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte. Zusätzliche Case Report Forms für klinische Studien	Produktinformation (SmPC) ist ausreichend. Wirkung auf Lymphocytenwerte ist in Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen der SmPC <sup>1</sup> aufgeführt.

<b>Risiko</b>	<b>Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>	<b>Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung</b>
	Lymphocytenwert ist ein Sicherheitsparameter in Studie zur kardiovaskulären Sicherheit.	
Thrombocyto- penie	Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte. Zusätzliche Case Report Forms für klinische Studien Thrombocytenwert ist ein Sicherheitsparameter in Studie zur kardiovaskulären Sicherheit.	Keine
Hypoglykämie	Routinepharmakovigilanz Zusätzliche Case Report Forms für klinische Studien	Produktinformation (SmPC) ist ausreichend. Hypoglykämie ist in Abschnitt 4.8 Unerwünschte Wirkungen und Abschnitt 4.4 Besondere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen
Opportunistische Infektionen	Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte.	Keine
Knochen- frakturen	Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte. Frakturen werden als sekundäres Zielkriterium in Studie zur kardiovaskulären Sicherheit untersucht.	Keine
Schwere Hautreaktionen	Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte. Epidemiologieprogramm zur Risikobewertung bei Hospitalisationen und Notfallambulanzbesuchen mit schweren Hautreaktionen. Hautreaktionen sind ein Sicherheitsparameter in Studie zur kardiovaskulären Sicherheit.	Keine
Wichtige fehlende / unzureichende Informationen:		

<b>Risiko</b>	<b>Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>	<b>Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung</b>
Sicherheit bei Patienten $\geq 75$ Jahre	Routinepharmakovigilanz	Produktinformation (SmPC) ist ausreichend. Spezifische Informationen für ältere Patienten sind in der SmPC enthalten in Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Abschnitt 4.4 Besondere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen und 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Pädiatrischen Altersklassen (<18 Jahre alt)	Routinepharmakovigilanz Ein pädiatrischer Forschungsplan wurde von EMA <sup>2</sup> und FDA <sup>3</sup> genehmigt und Studien wurden 2011 begonnen	Sicherheit wurde in dieser Population nicht untersucht. Der pädiatrische Forschungsplan und die entsprechenden Studien sind unter Abschnitt 1.3.1 des Risk-Management-Plans näher beschrieben. Spezifische Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen sind in der Produktinformation (SmPC) enthalten und in Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung beschrieben.
Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion	Routinepharmakovigilanz Epidemiologieprogramm zur Risikobewertung bei Hospitalisationen wegen akutem Leberversagen. Auffälligkeiten der Leberwerte sind Sicherheitsparameter in Studie zur kardiovaskulären Sicherheit.	Spezifische Informationen zum Gebrauch von Saxagliptin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ist in der Produktinformation (SmPC) in Abschnitt 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung und Abschnitt 4.4 Besondere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen beschrieben.
Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen (definiert als bedeutsames kardiovaskuläres Ereignis innerhalb der letzten 6 Monate) und Patienten mit eingeschränkter Herzfunktion (CHF <sup>4</sup> ) III und IV	Routinepharmakovigilanz Eine Studie wird durchgeführt um die Wirkung von Saxagliptin auf die Häufigkeit von kardiovaskulären Todesfällen, Myokardinfarkten und Schlaganfällen bei Typ-2-Diabetes-Patienten abzuschätzen. Weiterhin: unabhängige Bewertung kardiovaskulärer Parameter im klinischen Entwicklungsprogramm. Epidemiologisches Forschungsprogramm zur Bewertung schwerer kardiovaskulärer Ereignisse	Sicherheit wurde in dieser Population nicht untersucht.  Aus den klinischen Studien mit Saxagliptin liegen zu Patienten mit Herzversagen (NYHA <sup>5</sup> III IV) in der Produktinformation (SmPC) keine Informationen vor: Abschnitt 4.4 Besondere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Risiko	Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung
Immunsupprimierte Patienten	Routinepharmakovigilanz Beschreibende Analysen werden bei Patienten mit bekannter Immunsuppression durchgeführt. Des Weiteren sind Analysen zu den möglicherweise unterschiedlichen Hazard Ratios nach Patientencharakteristika in 6 epidemiologischen Studien vorgesehen (Annex 5 Risk-Management-Plan).	Keine
Sicherheit während der Schwangerschaft und Stillzeit	Routinepharmakovigilanz Schwangerschaftsbeobachtungen	Spezifische Informationen zum Gebrauch von Saxagliptin während Schwangerschaft und Stillzeit ist in der Produktinformation (SmPC) beschrieben: Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Auswirkungen auf die Fertilität sind in Abschnitt 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit beschrieben.
Malignitäten/ Neubildungen	Routinepharmakovigilanz Krebserkrankungen bei Patienten mit Saxagliptinbehandlung werden als Sicherheitsparameter in der Studie zur kardiovaskulären Sicherheit erhoben	Keine

<sup>1</sup> SmPC: Produktinformation<sup>2</sup> EMA: European Medicines Agency<sup>3</sup> FDA: Food and Drug Administration<sup>4</sup> CHF: Coronary Heart Failure<sup>5</sup> NYHA: New York Heart Association

Die dargestellten Inhalte der routinemäßigen Pharmakovigilanz wurden vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) als adäquat zur Überwachung der Sicherheit dieses Produkts angesehen.

Über die Produktinformation hinausgehend werden keine weiteren Aktivitäten zur Risikominimierung notwendig (Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG, 2011).

*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.

#### **3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

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

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

#### **3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

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

#### **3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

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

- [1] Bristol Myers-Squibb Company 2012. Saxagliptin European Union Risk Management Plan V. 2.
- [2] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG 2011. Onglyza Gebrauchsinformation / Packungsbeilage.
- [3] Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca EEIG. 2013. Fachinformation Onglyza.

