

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

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

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA/  
AstraZeneca GmbH

### **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 15.03.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	26

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25

### **Abbildungsverzeichnis**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
Add on	Zugabe zu
ADOPT	A Diabetes Outcome Progression Trial
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AM	Arzneimittel
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
BMS/AZ	Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca
CV	Kardiovaskulär
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
DPP-4i	Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor
EASD	European Association for the Study of Diabetes
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
KI	Konfidenzintervall
Met	Metformin
MWD	Mittelwertdifferenz
NW	Nebenwirkungen
SU	Sulfonylharnstoff(e)
T2D	Typ-2-Diabetes
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction (unabhängige akademische Studiengruppe)
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca GmbH	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
<b>Anschrift:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel	Arnulfstr. 29 80636 München

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

<b>Name:</b>	Dr. Claus Runge
<b>Position:</b>	Vice President Corporate Affairs
<b>Adresse:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
<b>Telefon:</b>	04103 70 8 3933
<b>Fax:</b>	04103 70 87 3933
<b>E-Mail:</b>	<a href="mailto:Claus.Runge@astrazeneca.com">Claus.Runge@astrazeneca.com</a>
<b>Unterschrift:</b>	

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca EEIG
<b>Anschrift:</b>	Bristol-Myers Squibb House Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge Middlesex UB8 1DH Vereinigtes Königreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Komboglyze® ist eine oral verfügbare Fixkombination aus dem Biguanid Metformin und Saxagliptin, einem Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor (DPP-4i), der den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1) und Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide hemmt. Diese Hormone stimulieren in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme die Insulinsekretion und hemmen die Glukagonsekretion. Diese Hormone sind bei Typ-2-Diabetes (T2D) gestört. Saxagliptin senkt so den Nüchternblutzucker und die postprandiale Glukosekonzentration. Metformin hemmt die hepatische Glukoseproduktion, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität. Beide Substanzen haben ein niedriges Hypoglykämie-Risiko, das sich in der Kombination der beiden Wirkstoffe nicht erhöht, und sind gewichtsneutral.

In Bioäquivalenzstudien wurde die Gleichwertigkeit der Fixkombination gegenüber einer Kombination der Monosubstanzen nachgewiesen.

DPP-4i in fixer Kombination mit Metformin unterscheiden sich grundsätzlich von anderen zur Behandlung von T2D zur Verfügung stehenden Therapien:  $\alpha$ -Glukosidasehemmer (oral, vermindern die Glukoseaufnahme aus dem Darm, sehr häufig gastrointestinale Nebenwirkungen (NW)), Glitazone (oral, steigern die Insulinsensitivität, Risiko von Herzinsuffizienz und Frakturen), GLP-1-Analoga (Injektion, Inkretinmimetika), Sulfonylharnstoffe (SU) / SU-Analoga (oral, glukoseunabhängige Steigerung der Insulinsekretion) sowie Insulin (Injektion, Insulinersatz, bergen das Risiko von

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hypoglykämien und führen zur Gewichtszunahme). Pioglitazon ist in der Fixkombination mit Metformin verfügbar, alle anderen Medikamente sind nur frei mit Metformin kombinierbar.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Komboglyze <sup>®</sup> ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	18. Februar 2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Kodierung A: Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin (Komboglyze<sup>®</sup>) mit Sulfonylharnstoff

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Komboglyze <sup>®</sup> ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.	24.11.2011
Komboglyze <sup>®</sup> ist auch in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.	24.10.2012

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie:</b> <b>Saxagliptin+Metformin (Komboglyze<sup>®</sup>) mit Sulfonylharnstoff</b>	Metformin+Humaninsulin*

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 \* Zusätzlich wurde im Einklang mit der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs.1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-027 vom 13.08.2012 für diejenigen Patienten, für welche die zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet (oder schon Bestandteil der Therapie) und für die Insulin aber noch nicht angezeigt ist (oder eine Insulindosiseskalation vermieden werden soll), ein Vergleich mit einer alternativen oralen Vergleichstherapie (andere DPP-4-Inhibitoren) durchgeführt.

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

Im Beratungsgespräch zu Onglyza<sup>®</sup> am 13.08.2012 legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Met+Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für die Dreifachkombination Met+SU+Saxagliptin fest. Diese Vorgabe hat BMS/AZ auf die Kombinationstherapie Komboglyze<sup>®</sup>+SU übertragen. Da mit einer systematischen Literaturrecherche keine adäquate Evidenz für eine Umstellung von Met+SU auf Met+Insulin gefunden werden konnte, hat BMS/AZ in Anlehnung auf die G-BA Empfehlung zum Anwendungsgebiet SU+Saxagliptin die Evidenzsuche auf Met+Insulin bzw. Insulinmonotherapie ausgeweitet. BMS/AZ stellt die Evidenz gegenüber der zVT dar, sieht aber die Behandlung mit Insulin als Therapieeskalation der letzten Stufe an, die gemäß aktueller Leitlinien erst nach Ausschöpfung oraler Therapiemöglichkeiten indiziert ist. Da DPP-4i in Kombination mit Met eine weitere Therapieoption bieten, mit der eine effektive

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Blutzuckersenkung erreicht werden kann, wären DPP-4i bei Patienten ohne Kontraindikation noch vor belastenden Insulinspritzen einzusetzen.

Für Patienten, für die die Behandlung mit der zVT nicht infrage kommt sowie für die eine Behandlung mit Insulin noch nicht angezeigt ist, ist ein Vergleich mit der zVT weder sinnvoll noch möglich. Vor dem Hintergrund verschiedener verfügbarer Alternativen wurde zusätzlich die Kombinationsbehandlung mit anderen DPP-4i+Met als alternative Vergleichstherapie dargestellt. DPP-4i+Met weisen eine zuverlässige antihyperglykämische Wirksamkeit bei gleichzeitiger Gewichtsneutralität und guter Verträglichkeit auf; sie sind somit zweckmäßig und werden auch in den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft als Behandlungsoption empfohlen. Die DPP-4i in der Fixkombination mit Met haben sich mittlerweile nachhaltig in der Versorgungspraxis bewährt, denn sie stellen die eine häufig verordnete Alternative dar und unterliegen keinerlei regelhaften Verordnungseinschränkungen (wie etwa Glitazone und Glinide).

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

### **Anwendungsgebiet A: Kombinationstherapie Metformin+Saxagliptin (Komboglyze<sup>®</sup>) mit SU**

Die Nutzenbewertung basiert auf einem adjustierten indirekten Vergleich von Met+SU+Saxagliptin 5 mg (Studie D1680L00006) mit bis zu drei Studien zur zVT (Met+Insulin bzw. Insulin) sowie 2 placebokontrollierten Studien zur alternativen Vergleichstherapie Met+SU+andere DPP-4i. Für Komboglyze<sup>®</sup> wurden ausschließlich Daten für die **Zielpopulation** (mindestens 1700 mg Metformin) betrachtet.

#### **Vergleich versus zVT**

**Blutzuckersenkung (HbA1c):** Die Differenz der mittleren HbA1c-Änderung von Studienbeginn bis Woche 24 war statistisch signifikant und klinisch relevant zum Vorteil von Met+SU+Saxagliptin im Vergleich zu Insulin bzw. Met+Insulin:

- 24 Wochen: MWD [95%-KI] -0,59% [-0,98;-0,20] – Vergleich mit Insulin
- 24 Wochen: MWD [95%-KI] -0,61% [-0,84;-0,37] – Vergleich mit Met+Insulin

MWD: Mittelwertdifferenz, KI: Konfidenzintervall

**Hypoglykämien:** Der indirekte Vergleich ergab für die Endpunkte patientenberichteten bzw. bestätigte Hypoglykämien weder gegen Insulin noch gegen Metformin+Insulin einen signifikanten Unterschied im Vergleich zu Metformin+SU+Saxagliptin.

**Gewicht:** Im Vergleich zur zVT Met+Insulin ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede:

Unter Met+SU+Saxagliptin wogen die Patienten statistisch signifikant weniger im Vergleich zur zVT Metformin+Insulin:

- 24 Wochen: MWD [95%-KI]: -2,36 kg [-4,42;-0,30]

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Sicherheit:** Für die Endpunkte Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse ergaben sich keine statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsoptionen.

**Vergleich versus alternative Vergleichstherapie**

Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Metformin+SU+Saxagliptin und Metformin+SU+andere DPP-4i bezüglich der gemeinsamen Bewertung der Blutzuckersenkung und der Anzahl der Hypoglykämien, Gewichtsveränderungen, Gesamtrate unerwünschter Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und der Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie:</b> <b>Saxagliptin+Metformin (Komboglyze<sup>®</sup>) mit Sulfonylharnstoff</b>	Ja*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. * Für Patienten-Untergruppen, für die die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht infrage kommt und eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist, ist der gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchte Zusatznutzen um den (hier entgangenen) Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie selbst erhöht. Für diese Patientengruppen wurde ein Vergleich gegen die alternative Vergleichstherapie (andere DPP-4-Inhibitoren) durchgeführt.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede*

*zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

### **Grundlagen zur Bewertung des Zusatznutzens**

Im Folgenden werden die in den Zulassungsstudien gewählten Endpunkte näher charakterisiert, und deren Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wird zusammenfassend begründet. Gemäß relevanter aktueller Therapieleitlinien (z. B. der AkdÄ, EASD/ADA) ist die individuelle Blutzuckersenkung ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr ein wichtiges Therapieziel einer antiglykämischen Behandlung. Die Blutzuckersenkung ist jedoch nicht das alleinige Therapieziel, denn T2D ist eine multifaktorielle Erkrankung. Zusätzlich sind gemäß den Leitlinien die Einstellung des Fettstoffwechsels, des Gewichts und des Blutdrucks wichtig. Während erhöhte HbA1c-Werte mit den Langzeitschäden mikrovaskulärer Ursache korrelieren, ist das makrovaskuläre Risiko multifaktoriell bedingt. Dabei wirken die einzelnen Risikofaktoren additiv auf den Verlauf, und makro- und mikrovaskuläre Schäden verstärken sich wechselseitig.

#### **a. Blutzuckersenkung ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr:**

Bei vielfältigen Konstellationen können die Patienten einem erhöhten Hypoglykämie Risiko ausgesetzt sein (z. B. zahlreiche Medikamente, Begleiterkrankungen, höheres Alter, unregelmäßige Lebensweise). Mehrere große Studien wie insbesondere ADOPT und ACCORD haben gezeigt, dass häufige Hypoglykämien v. a. bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und makrovaskulären Veränderungen einen erheblichen Risikofaktor für das Auftreten schwerwiegender hypoglykämischer Episoden darstellen, die auch zum Tod führen können. Durch Bewusstseinsstörungen können Hypoglykämien zu Unfällen und damit zu schwerwiegenden Folgen für den Patienten selbst und auch für Dritte führen. Es ist hier somit eine Patientenrelevanz durch den Einfluss auf die krankheitsbedingte Morbidität (weniger zu erwartende mikrovaskuläre Langzeitschäden im Vergleich zu Placebo infolge HbA1c Reduktion) unter bedeutsamer Vermeidung von NW und deren Folgen (kardiovaskulärer (CV) Episoden, Unfälle und Invalidität infolge Hypoglykämien) gegeben.

#### **b. Vermeidung von therapiebedingter Gewichtszunahme:**

Adipositas (Fettleibigkeit) führt zusammen mit Bewegungsarmut und Dyslipoproteinämie zu einer Insulinresistenz, welche essentiell zur Entstehung und Verschlechterung eines T2D beiträgt. Dies hat eine zusätzliche Erhöhung des CV Risikos zur Folge. Deswegen ist Gewichtsreduktion ein wichtiges Therapieziel.

Eine therapiebedingte Gewichtszunahme, wie insbesondere unter SU und Insulin zu beobachten, steht der Erreichung dieses Therapieziels entgegen, weil sie die Patienten in ihrem Bemühen, ihre Lebensweise nachhaltig umzustellen, demotiviert. Es ist hier somit auch eine direkte Patientenrelevanz durch Vermeidung einer dem langfristigen Behandlungserfolg entgegen stehenden Gewichtszunahme gegeben.

## Ausblick

BMS/AZ führt in Kooperation mit Thromblysis In Myocardial Infarction (TIMI) aktuell eine große randomisierte klinische Vergleichsstudie durch, namens SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – TIMI 53). In die Studie werden 16.500 Patienten aufgenommen mit T2D und einem früheren CV Ereignis oder mit mehreren CV Risikofaktoren inklusive einer leichten bis schweren Niereninsuffizienz. Das primäre Zielkriterium dieser Studie ist der Nachweis der Überlegenheit einer Saxagliptinbehandlung als Monotherapie oder Add on-Kombination (Antidiabetika inkl. Insulin, excl. GLP-1-Analoga und anderer DPP-4i) in der Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (CV Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall). Beim Erreichen des primären Endpunkts werden zwei weitere Endpunkte konfirmatorisch getestet. Das sind ein weiterer kombinierter Endpunkt (CV Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz, einer instabilen Angina oder koronarer Revaskularisation) und das Gesamtüberleben. Die Ergebnisse der SAVOR Studie werden im Jahr 2013 erwartet.

**Hinweis:** Im Folgenden werden zur Beschreibung des Zusatznutzens von Komboglyze® im Hinblick auf dessen Wahrscheinlichkeit in Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier (v4.0) die Begrifflichkeiten „Beleg“, „Hinweis“ und „Anhaltspunkt“ verwendet. Die Quantifizierung des Zusatznutzen-Ausmaßes erfolgte in Anlehnung an die vom IQWiG im Anhang A der Ticagrelor-Nutzenbewertung vom 4.10.2011 vorgeschlagenen Vorgehensweise.

## Anwendungsgebiet A: Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit SU

Mittels eines adjustierten indirekten Vergleiches konnte ein Zusatznutzen gegenüber der zVT Insulin herausgearbeitet werden, der darauf beruht, dass die Patienten unter Met+SU+Saxagliptin statistisch signifikant weniger wogen (MWD [95%-KI]: 2,36 kg [-4,42;-0,30]). Es ergibt sich gegenüber der zVT eine bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender NW und damit ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für die Dreierkombination Met+SU+Saxagliptin.

Es gibt Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgrund von auftretenden, nicht tolerierbaren Hypoglykämien und Gewichtszunahmen sowie eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten, oder Spritzenangst nicht angewendet werden kann. Da mit der oralen Gabe von Met+SU+Saxagliptin eine einfach anzuwendende Therapie zur Verfügung steht und genau diese Ängste und NW nicht so ausgeprägt sind, können Patienten, für die Insulin nicht in Frage kommt, mit Met+SU+Saxagliptin weiter eine wirksame orale Antidiabetika-Therapie erhalten, ohne frühzeitig auf belastende Injektionstherapien mit Insulin umsteigen zu müssen.

Darüber hinaus hat der adjustierte indirekte Vergleich mit der alternativen Vergleichstherapie einen **Hinweis für die Vergleichbarkeit** der Wirksamkeit und der Verträglichkeit von Met+SU+Saxagliptin mit Met+SU+anderen DPP-4i ergeben.

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

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

In Deutschland leben derzeit ca. 5,5 Mio. Patienten mit T2D. Bei einer angenommenen Gesamtbevölkerung von 81,21 Millionen entspricht das 7% der Gesamtbevölkerung. Die Prävalenz ist seit Jahren ansteigend und eine Tendenzumkehr ist nicht in Sicht. Nach wie vor weisen die Betroffenen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf. T2D ist eine der wichtigsten Ursachen für terminales Nierenversagen, Nierenersatztherapie, Fußamputationen bzw. Erblindungen. Damit ist diese Krankheit eine besondere Herausforderung für unser Gesundheitssystem.

### **Anwendungsgebiet A:**

Die Zielpopulation für Komboglyze® sind erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einer Kombinationstherapie mit Metformin und einem SU zusammen mit einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen, sowie Patienten, die von einer Dreifach-Kombinationstherapie aus Saxagliptin, Metformin und einem SU als separate Tabletten umgestellt werden.

Da Komboglyze® gemäß Fachinformation zweimal täglich einzunehmen ist, wurde die vorliegende vergleichende Nutzenbewertung für das o.g. Anwendungsgebiet jeweils auf diejenigen erwachsenen Patienten eingeschränkt, die mit mindestens 1700 mg Metformin behandelt werden (Zielpopulation).

Für die Patientengruppe, für die eine Therapie mit Humaninsulin noch nicht angezeigt ist, wird zusätzlich die Kombinationsbehandlung von Metformin+SU und einem anderen DPP-4i als alternative Vergleichstherapie dargestellt.

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die derzeit verfügbaren blutzuckersenkenden Arzneimittel (AM) greifen an verschiedenen Wirkorten in den Glukosestoffwechsel ein. Eine Vielfalt von T2D-Therapien ist notwendig, um dem Arzt zu ermöglichen, auf abnehmende Wirksamkeit, Kontraindikationen oder NW zu reagieren und eine geeignete Therapie auszuwählen. Sollte eine Insulinersatztherapie erforderlich werden, gilt die subkutane Applikation als wenig patientenfreundlich und ist mit häufigen Blutzuckerkontrollen und Patientenschulungen verbunden.

Die häufigsten NW der bislang zur Verfügung stehenden AM sind Hypoglykämien, die im schlimmsten Fall auch zum Tode führen können (unter SU, Gliniden, Insulin) und Gewichtszunahmen, die die Insulinresistenz und das CV Risiko erhöhen (unter SU, Gliniden, Insulin, Glitazonen). DPP-4i+Met haben die o.g. NW nicht oder in deutlich geringerem Maße.

Die vom G-BA festgelegte zVT ist die Kombination von Met+Humaninsulin. Das in den Leitlinien gesetzte Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung unter Vermeidung der NW Hypoglykämie sowie Gewichtszunahme ist auch unter Einsatz von Met und Insulin im Behandlungsverlauf nicht immer erreichbar. Insulin hat aufgrund der auftretenden NW und Einschränkungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität seine Limitationen in der Behandlung des T2D. Insbesondere für Patienten, für die die zVT aufgrund von Spritzenangst, eingeschränkten kognitiven Fähigkeiten, auftretenden, nicht tolerierbaren Hypoglykämien sowie Gewichtszunahmen nicht in Frage kommt, steht mit der oralen Gabe von Met+SU+Saxagliptin eine einfach anzuwendende Therapie zur Verfügung bei der diese Ängste und NW nicht so ausgeprägt sind. Eine frühzeitig belastende Injektionstherapie mit Insulin kann so hinausgezögert werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)*

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie:</b> <b>Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Sulfonylharnstoff</b>	76.496

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Hier wurden ausschließlich Patienten betrachtet, welche mindestens 1700 mg Metformin erhalten, da die Metformindosierung mit Komboglyze® (2 x 850 mg bzw. 2 x 1000 mg täglich) der vorher eingenommenen Dosis Metformin ähnlich sein muss.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie: Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Sulfonylharnstoff</b>	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 Insulin)	Gering	76.496
		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	76.496

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie: Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Sulfonylharnstoff</b>	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 (alle Patienten der Zielpopulation).	Komboglyze®: €609,34 Glimperid: €51,16 oder Glibenclamid: €52,68 GKV-Zusatzk.: €22,00 <sup>1</sup> - 41,00 <sup>2</sup> <b>Gesamt: €684,02<sup>1</sup> - 701,50<sup>2</sup></b>	52.324.794 <sup>1</sup> - 53.661.944 <sup>2</sup>  (Population: 76.496)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  <sup>1</sup> Komboglyze® in Kombination mit Glibenclamid  <sup>2</sup> Komboglyze® in Kombination mit Glimperid</p>				

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
*52.324.793 <sup>1</sup> - 53.661.944 <sup>2</sup>

Ergibt sich theoretisch bei angenommener 100%iger Substitution aller möglichen Therapiealternativen einschl. der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Komboglyze®. Dies ist unter Berücksichtigung des Versorgungskontextes jedoch unrealistisch, da Metformin, Metformin+SU bzw. Metformin+Insulin in der Regel die erste Wahl für die Behandlung in der jeweiligen Behandlungslinie darstellen. Zudem limitieren regionale Leitsubstanzquoten der KV die Verordnungen neuerer Arzneimittel. Zum Vergleich: Der Anteil der Typ 2 Diabetes Patienten, die mit DPP-4-Hemmern 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 Komboglyze® einen noch deutlich geringeren Versorgungsanteil da mehrere Metformin+DPP-4 fix Kombinationen auf dem Markt sind. Außerdem ist eine Substituierung der freien Kombination von Saxagliptin und Metformin durch Komboglyze® erwarten.

<sup>1</sup> Komboglyze® in Kombination mit Glibenclamid

<sup>2</sup> Komboglyze® in Kombination mit Glimepirid

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie:</b> <b>Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Sulfonylharnstoff</b>	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 (alle Patienten der Zielpopulation).	Komboglyze®: €609,34 Glimepirid: €51,16 oder Glibenclamid: €52,68 GKV-Zusatzk.: €22,00 <sup>1</sup> - 41,00 <sup>2</sup> <b>Gesamt: €684,02<sup>1</sup> - 701,50<sup>2</sup></b>	52.324.793 <sup>1</sup> - 53.661.944 <sup>2</sup>  (Population: 76.496)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. <sup>1</sup> Komboglyze® in Kombination mit Glibenclamid <sup>2</sup> Komboglyze® in Kombination mit Glimepirid				

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

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

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
*52.324.793 <sup>1</sup> - 53.661.944 <sup>2</sup>

Ergibt sich theoretisch bei angenommener 100%iger Substitution aller möglichen Therapiealternativen einschl. der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch Komboglyze®. Dies ist unter Berücksichtigung des Versorgungskontextes jedoch unrealistisch, da Metformin, Metformin+SU bzw. Insulin+Metformin in der Regel die erste Wahl für die Behandlung in der jeweiligen Behandlungslinie darstellen. Zudem limitieren regionale Leitsubstanzquoten der KV die Verordnungen neuerer Arzneimittel. Zum Vergleich: Der Anteil der Typ 2 Diabetes Patienten, die mit DPP-4-Hemmern 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 Komboglyze® einen noch deutlich geringeren Versorgungsanteil da mehrere Metformin+DPP-4 fix Kombinationen auf dem Markt sind. Außerdem ist eine Substituierung der freien Kombination von Saxagliptin und Metformin durch Komboglyze® erwarten.

<sup>1</sup> Komboglyze® in Kombination mit Glibenclamid

<sup>2</sup> Komboglyze® in Kombination mit Glimepirid

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie:</b> <b>Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Sulfonylharnstoff</b>	Vergleichstherapie <b>Insulin+Metformin</b>	Alle Patienten der Zielpopulation	Insulin: €421,14 Metformin: € 68,26 GKV-Zusatzk.: €322,94 <b>Gesamt: €812,34</b>	62.140.761  (Population: 76.496)
		Vergleichstherapie <b>Insulin</b>	Alle Patienten der Zielpopulation	Insulin: €421,14 GKV-Zusatzk.: €321,94 <b>Gesamt: €743,07</b>	56.841.883  (Population: 76.496)
		Vergleichstherapie Janumet (Sitagliptin+Metformin) in Kombination mit Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Janumet: €609,34 Glimepirid: €51,16 oder Glibenclamid: €52,68 GKV-Zusatzk.: €22,00 <sup>1</sup> - 41,00 <sup>2</sup> <b>Gesamt: €684,02<sup>1</sup> - 701,50<sup>2</sup></b>	52.324.794 <sup>1</sup> - 53.661.944 <sup>2</sup>  (Population: 76.496)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  <sup>1</sup> Janumet in Kombination mit Glibenclamid  <sup>2</sup> Janumet in Kombination mit Glimepirid</p>					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Fach- und Gebrauchsinformation empfiehlt, Komboglyze<sup>®</sup> zweimal täglich zu einer Mahlzeit einzunehmen. Für Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, entspricht die Dosierung einer Gesamttagesdosis von 5 mg Saxagliptin, aufgeteilt auf zweimal 2,5 mg, zusätzlich zu der bereits eingenommenen Dosis Metformin. Patienten, die von separaten Saxagliptin- und Metformin-Tabletten umgestellt werden, erhalten die Dosierung von Saxagliptin und Metformin, die sie auch bisher eingenommen haben.

Bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) sollte Komboglyze<sup>®</sup> mit Vorsicht, unter Überwachung der Nierenfunktion, angewandt werden. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für immunsupprimierte Patienten liegen keine Erfahrungen über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Saxagliptin vor.

Komboglyze<sup>®</sup> ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei einer Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen DPP-4i, bei diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma, bei mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <60 ml/min), bei akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, bei akuten oder chronischen Erkrankungen, die zu einer Gewebhypoxie führen können, bei Leberfunktionsstörung, akuter Alkoholvergiftung oder Alkoholismus. Während der Stillzeit ist Komboglyze<sup>®</sup> ebenfalls kontraindiziert.

Die Serum-Kreatinin-Konzentration sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion mindestens einmal jährlich bestimmt werden, bei eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-Kreatinin-Spiegel an oder über der Obergrenze des Normalwertes) sowie bei älteren Patienten mindestens zwei- bis viermal pro Jahr.

In sehr seltenen Fällen kann aufgrund einer Akkumulation von Metformin eine potenziell lebensbedrohliche Laktatazidose auftreten, vor allem bei Diabetikern mit signifikanter Niereninsuffizienz. Im Fall einer Laktatazidose muss Komboglyze<sup>®</sup> abgesetzt und der Patient sofort in ein Krankenhaus eingewiesen werden. Die wirksamste Methode für die Entfernung von Laktat und Metformin aus dem Blut ist die Hämodialyse. Auch Saxagliptin und sein Hauptmetabolit können mittels Hämodialyse eliminiert werden. Bei Behandlung mit

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Saxagliptin wurde gelegentlich über Pankreatitiden und Überempfindlichkeitsreaktionen (selten anaphylaktische Reaktionen) berichtet.

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

Die Inzidenzen von Pankreatitiden, Malignomen, Überempfindlichkeitsreaktionen und anderen wichtigen potenziellen unerwünschten Ereignissen werden in laufenden kardiovaskulären Langzeit-Outcomestudien als Sicherheitsparameter erfasst.