

## **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**

*Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei  
erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als  
Ergänzung zu Diät und Bewegung,  
bei Metforminunverträglichkeit*

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>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	31
3.2.4 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	44
3.2.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	46
3.2.6 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	52
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	52
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	53
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	66
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	67
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation .....	69
3.4.2 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	76
3.4.3 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	76
3.4.4 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	82
3.4.5 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	82
3.4.6 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	82

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	38
Tabelle 3-2: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	45
Tabelle 3-3: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-4: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	53
Tabelle 3-5: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	54
Tabelle 3-6: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-7: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-8: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	58
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) .....	60
Tabelle 3-10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	62

**Tabellenverzeichnis: zusätzliche Tabellen**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-A: Übersicht zu den Studien zur Prävalenz und Inzidenz des Diabetes mellitus ....	32
Tabelle 3-B: Entwicklung der Prävalenz im Zeitraum von 1998 bis 2004 .....	37
Tabelle 3-C: Prävalenz Typ-2-Diabetes mellitus (IMS: 18-74-Jährige; Hoffman F. et al.: 18-79-Jährige) .....	39
Tabelle 3-D: Anzahl der erwachsenen ( $\geq 18$ Jahre) Typ-2-Diabetes mellitus Patienten nach Therapie (Jahr 2012) .....	41
Tabelle 3-E: Anzahl der erwachsenen ( $\geq 18$ Jahre) Typ-2-Diabetes mellitus Patienten mit oraler Monotherapie (Jahr 2012) .....	41
Tabelle 3-F: Anzahl der erwachsenen ( $\geq 18$ Jahre) Typ-2-Diabetes mellitus Patienten mit oraler Monotherapie (Jahr 2012) .....	44
Tabelle 3-G: Zusätzlich erforderliche GKV-Leistungen – Übersicht der Einzelleistungen ....	59
Tabelle 3-H: Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit .....	74
Tabelle 3-I: Häufigkeit zusätzlicher Nebenwirkungen nach Systemorganklassen .....	74
Tabelle 3-J: Maßnahmen zur Minimierung spezifischer Risiken aus dem EU (Europäische Union) -Risk-Management-Plan (Bristol Myers-Squibb, 2012) .....	76

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus (DDG) (Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der DDG (Matthaei et al., 2009), zitiert aus (Matthaei et al., 2011)).....	18
Abbildung 2: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus (AkdÄ) (Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der (AkdÄ, 2009)) .....	19
Abbildung 3: Auffällige Befunde und Risikofaktoren von Teilnehmern 2010 am DMP Diabetes in einer deutschen Region .....	25
Abbildung 4: Begleiterkrankungen und Ereignisse von Teilnehmern 2010 am DMP Diabetes in einer deutschen Region .....	26
Abbildung 5: Effekte von GLP-1 .....	28
Abbildung 6: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus .....	43
Abbildung 7: Leitsubstanzquoten Antidiabetika für 2013 .....	65

**Abkürzungsverzeichnis**

Abkürzung	Bedeutung
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
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Area under the curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BMS/AZ	Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	Body-Mass-Index
CHMP bzw. CPMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C <sub>max</sub>	Maximalkonzentration
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
DIAB-CORE	Diabetes Collaborative Research of Epidemiologic Studies
DM	Diabetes mellitus
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

Abkürzung	Bedeutung
ESRD	End Stage Renal Disease
EU	Europäische Union
FB	Festbetrag
FDA	Food and Drug Administration
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBE	Gesundheitsberichterstattung
GEDA	Gesundheit in Deutschland aktuell
GITS	Gastrointestinal Therapeutic System
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-Like-Peptide-1
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Amiontransferase
HAPI	Hausärzte, Praktiker, Internisten
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IDDM	Insulin-dependent Diabetes Mellitus
IDF	International Diabetes Federation
IMS	Intercontinental Marketing Services
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KV	Kassenärztliche Vereinigung
KORA	Cooperative Health Research in the Region of Augsburg
LDL	Low Density Lipoprotein
MAT	Moving Annual Total
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIDDM	Non-insulin-dependent diabetes mellitus
NVL	Nationale Versorgungsleitlinien
NYHA	New York Heart Association
OAD	Orales Antidiabetikum
RCT	Randomized controlled trial
RKI	Robert Koch Institut
RSA	Risikostrukturausgleich
SAVOR	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TZD	Thiazolidinediones, entspricht Glitazone
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
WHO	World Health Organization

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. 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 nicht medikamentöse 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.*

Das folgende Dossier bezieht sich auf die Anwendung von Onglyza als Monotherapie bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle, wenn diese durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind, und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist (Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca, 2013).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei diesen Patienten ist **Sulfonylharnstoff (SU) (Glibenclamid, Glimepirid)**.

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

„Onglyza<sup>®</sup> ist außerdem in den folgenden Anwendungsgebiete bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle zugelassen:

- in Kombination mit Metformin, wenn eine Metformin-Monotherapie, zusammen mit einer Diät und Bewegung, den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

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

Für die bereits zugelassenen Kombinationstherapien mit Metformin, mit Sulfonylharnstoff, mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff und mit Insulin (mit oder ohne Metformin) wurde bereits ein Nutzendossier eingereicht. Im vorliegenden Dossier wird demnach die Evidenz zur Nutzenbewertung der Saxagliptin Monotherapie dargestellt.

Die Thiazolidindion-Kombinationstherapie ist aufgrund fehlender Verordnungsfähigkeit der Thiazolidindione in Deutschland (Bundesministerium für Gesundheit, 2010) nicht für die Gesetzliche Krankenversicherung relevant. Es ist daher **keine Vergleichstherapie und keine Dossievorlage für diese Indikation erforderlich**.

Ein Beratungsgespräch zu Onglyza® erfolgte mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) am 13.08.2012 (G-BA, 2012a). Die Indikation Monotherapie (bei Metformin Unverträglichkeit) wurde aufgrund der noch fehlenden Zulassung in diesem Beratungsgespräch nicht thematisiert. Eine Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der restriktiven Monotherapie erfolgte am 20.12.2011 für den ebenfalls von AZ/BMS vertriebenen Wirkstoff Dapagliflozin (G-BA, 2012b). Aufgrund einer analogen Anwendung von Saxagliptin und Dapagliflozin in der restriktiven Monotherapie wird die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie verwendet. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Saxagliptin bei Metformin Unverträglichkeit ist demnach gemäß den Empfehlungen des Beratungsgesprächs vom 20.12.2011 für den Wirkstoff Dapagliflozin im Einklang mit den Vorgaben von § 6 der Verfo des G-BA (G-BA, 2011):

### **Sulfonylharnstoff (SU) (Glibenclamid, Glimepirid)**

Zusätzlich wird gesondert eine Patientengruppe mit ausgewiesen, für die die Behandlung mit Sulfonylharnstoffen nicht angewendet werden kann oder nicht geeignet ist, für die Insulin aber noch nicht angezeigt ist. Im G-BA Beratungsgespräch vom 20.12.2011 zu Dapagliflozin

wurden AZ / BMS darauf hingewiesen, dass diese Patientenpopulation dargestellt werden soll. Deshalb wird zusätzlich eine geeignete alternative, orale Vergleichstherapie (Dipeptidyl-Peptidase-4 [DPP-4]-Inhibitoren) mit aufgeführt.

### 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 Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat auf Antrag vom 09.11.2011 am 20.12.2011 für den Wirkstoff Dapagliflozin stattgefunden (G-BA, 2012b).

Vorgangsnummer: 2011-B-35

Dabei wurde eine entsprechende Anfrage dahingehend beantwortet, dass als zweckmäßige Vergleichstherapie für Dapagliflozin in der restriktiven Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit **Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)** zu wählen sei.

Für die restriktive Monotherapie mit Saxagliptin bei Metformin-Unverträglichkeit, wird aufgrund analoger Anwendung die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt (siehe detaillierte Ausführungen unten).

*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.*

Ein Beratungsgespräch zur Indikationserweiterung Saxagliptin Monotherapie hat nicht stattgefunden. Jedoch wurde bereits mehrfach in anderen Verfahren Sulfonylharnstoff (Glibenclamid und Glimepirid) als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Monotherapie bei Metformin-Unverträglichkeit durch den G-BA festgelegt (siehe beispielweise G-BA 2012b). Wir folgen dieser Festlegung der ZVT, da die Saxagliptin Monotherapie analog zu den

anderen Verfahren im Indikationsgebiet angewandt wird. Ein nochmaliges Beratungsgespräch war aufgrund der Ausführungen des G-BA sowie der Analogie der Verfahren nicht nötig.

Sulfonylharnstoffe weisen jedoch ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil auf (hier sind vornehmlich Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu nennen) (Sandoz Pharmaceuticals GmbH, 2008; Sandoz Pharmaceuticals GmbH, 2011), was dazu führt, dass nicht alle Patienten innerhalb der Zielpopulation von Saxagliptin mit dieser Wirkstoffklasse behandelt werden können. Für eine nähere Ausführung siehe auch Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2. Gemäß der Zulassung können diese Patienten mit Saxagliptin eine wirksame alternative Orale Antidiabetikum (OAD)-Therapie erhalten. Derzeit erfolgt eine Behandlung hier überwiegend mittels DPP-4-Inhibitoren, siehe epidemiologische Daten in Abschnitt 3.2.3. Im Beratungsgespräch zum Wirkstoff Dapagliflozin wies der G-BA darauf hin, dass diese Patientenpopulation dargestellt werden sollte (G-BA, 2012b). Aus diesem Grund werden als alternative Vergleichstherapie die DPP-4-Inhibitoren mit aufgeführt.

Insulin als Therapieoption wird aus medizinischer Sicht in dieser frühen Therapiestufe nur bei ungenügender Einstellung mit OAD in den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) (Matthaei et al., 2009) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (AkdÄ, 2009) empfohlen. Darüber hinaus sind auch mit der Insulin-Therapie verbundene Kosten, wie beispielsweise Blutzuckermessungen oder Applikationskosten, im Vergleich zu einer noch möglichen Therapie mit OAD eher ungünstig. So hat in der Arzneimittelrichtlinie zu Saxagliptin/Metformin vom 02.05.2013 der G-BA für die Insulintherapie Jahrestherapiekosten zwischen 373 € und 747 € festgelegt (G-BA, 2013). Insulin wird deshalb auch aus wirtschaftlichen Überlegungen nicht weiter berücksichtigt.

### 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>). Zudem wurde nach Aussagen des G-BA zur Verordnungsfähigkeit der Antidiabetika auf der Homepage des G-BA recherchiert (<http://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/>; <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/>). 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 3.1.4 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] Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca 2013. Fachinformation Onglyza.
- [3] Bundesministerium für Gesundheit 2010. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht der Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Glitazone zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Bundesanzeiger*, 175, 3855.
- [4] G-BA. 2011. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (Version vom 20. Januar 2011).
- [5] G-BA. 2012a. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2012-B-027.
- [6] G-BA. 2012b. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2011-B-35.
- [7] G-BA. 2013. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Saxagliptin/Metformin.
- [8] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [9] Sandoz Pharmaceuticals GmbH. 2008. Fachinformation Glibenclamid.
- [10] Sandoz Pharmaceuticals GmbH. 2011. Fachinformation Glimepirid.

## 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

Typ-2-Diabetes mellitus wird als eine chronische progrediente Stoffwechselerkrankung multipler Ätiologie mit dem Leitbefund Hyperglykämie definiert. Neben der Störung des Glukosestoffwechsels sind zudem auch der Metabolismus von Lipiden und Proteinen betroffen (World Health Organization, 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 mellitus 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 in Deutschland 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 mellitus 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; Heidemann et al., 2013): 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 mellitus (Thefeld, 1999; Icks et al., 2005; AkdÄ, 2009; Häussler et al., 2010; Hauner, 2011). Typ-2-Diabetes mellitus kommt bei älteren Menschen deutlich häufiger vor als bei jüngeren. Im Alter zwischen 40 und 59 Jahren leiden zwischen 4 und 10% der Männer und Frauen an dieser Erkrankung, bei Menschen im Alter von 60 Jahren und darüber sind es zwischen 18 und 28% (Hauner, 2011). Allerdings sinkt das Erstmanifestationsalter des Typ-2-Diabetes mellitus infolge eines wachsenden Anteils der Bevölkerung mit abdominaler Adipositas in Verbindung mit dem weit verbreiteten Bewegungsmangel (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009).

### Therapie

Die Behandlung der Hyperglykämie eines Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus beruht zunächst auf einer Ernährungsumstellung, Schulungsprogrammen und erhöhter körperlicher Aktivität. Laut den evidenzbasierten Therapieleitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) (Matthaei et al., 2009) und AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) (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 (LDL-Cholesterins)) heute als OAD der ersten Wahl angesehen (AkdÄ, 2009; Matthaai et al., 2009). Im weiteren Verlauf der Erkrankung ist jedoch in aller Regel eine Kombinationstherapie angezeigt (AkdÄ, 2009).

Für Sulfonylharnstoffe wurden die dosisabhängige Reduktion der Blutglukose und des HbA1c (Glykiertes Hämoglobin) -Wertes sowie die Wirksamkeit hinsichtlich der Senkung mikrovaskulärer Diabetes-Komplikationen gezeigt (UK Prospective Diabetes Study 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 von Hypoglykämien und einer Gewichtszunahme berichtet (UK Prospective Diabetes Study Group, 1998; Patel et al., 2008). Zudem ist unklar, ob Sulfonylharnstoffe durch Bindung an extrapancreatische ATP (Adenosintriphosphat) -regulierte Kaliumkanäle ungünstige Wirkungen auf die ischämische Präkonditionierung des Herzens haben und damit das Risiko für kardiovaskuläre Zwischenfälle erhöhen (Matthaai et al., 2009). Dieser Punkt wird auch in einem aktuellen Konsensus-Statement der American Diabetes Association (ADA) und der European Association for the Study of Diabetes (EASD) festgestellt (Inzucchi et al., 2012). Sulfonylharnstoffe in der Monotherapie werden als Therapeutika der zweiten Wahl bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Metformin empfohlen (AkdÄ, 2009; Matthaai 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 DDG, (Matthaai et al., 2009) zur medikamentösen antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus 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 mellitus wurde zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments gerade überarbeitet. Sie konnte deshalb hier nicht vollständig berücksichtigt werden. Zur Prävention von Folgekomplikationen wird in der Konsultationsfassung der Leitlinie das Erreichen eines HbA1c-Korridors von 6,5% bis 7,5% unter Berücksichtigung der individualisierten Therapieziele gefordert (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012). 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, substanziieller Gewichtsanstieg, Herzinsuffizienz, Pankreatitis)

tragen und deren Nutzen in Bezug auf klinische Endpunkte belegt ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 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-Glukosidasehemmer (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

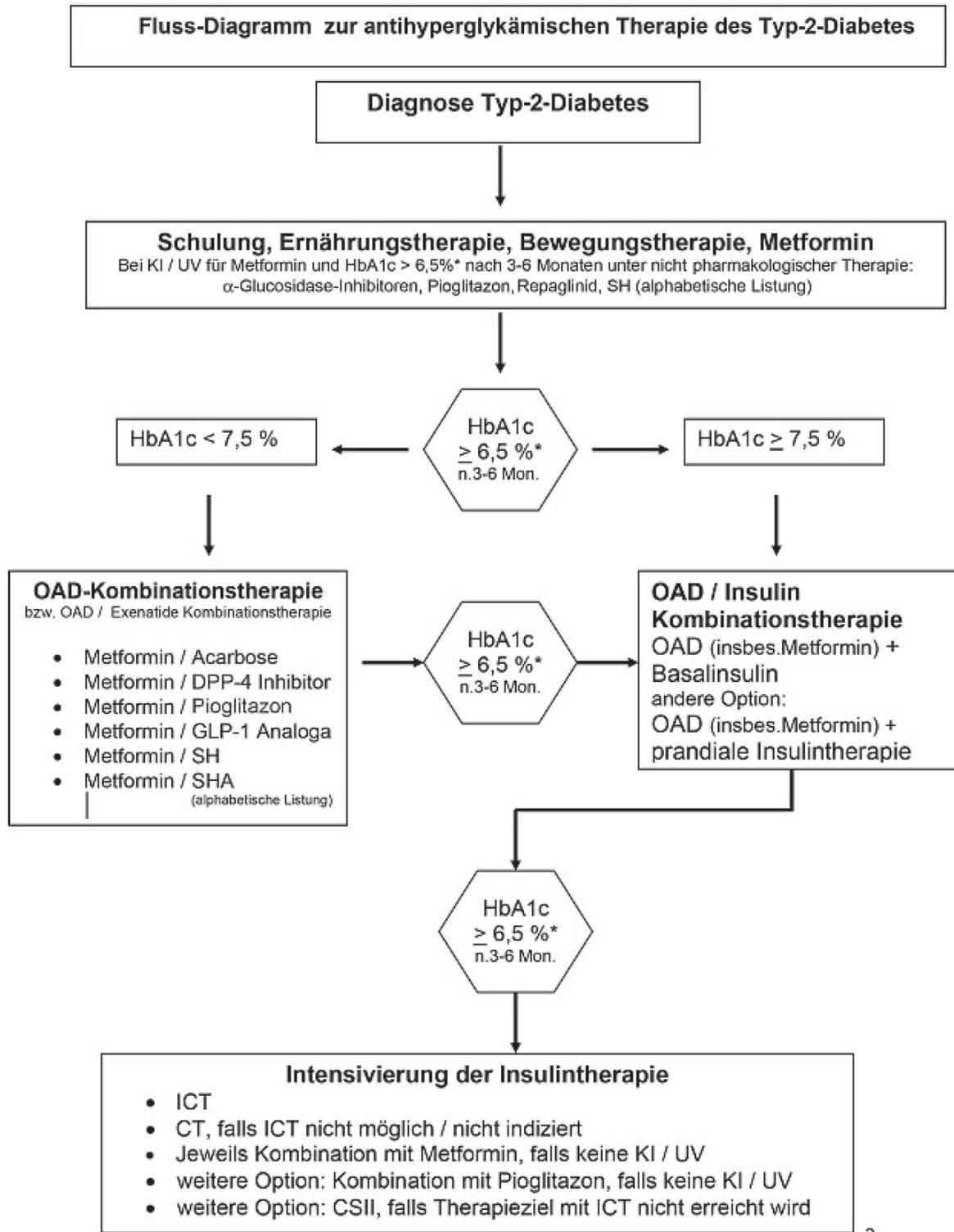


Abbildung 1: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus (DDG)

(Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der DDG (Matthaei et al., 2009), zitiert aus (Matthaei et al., 2011))

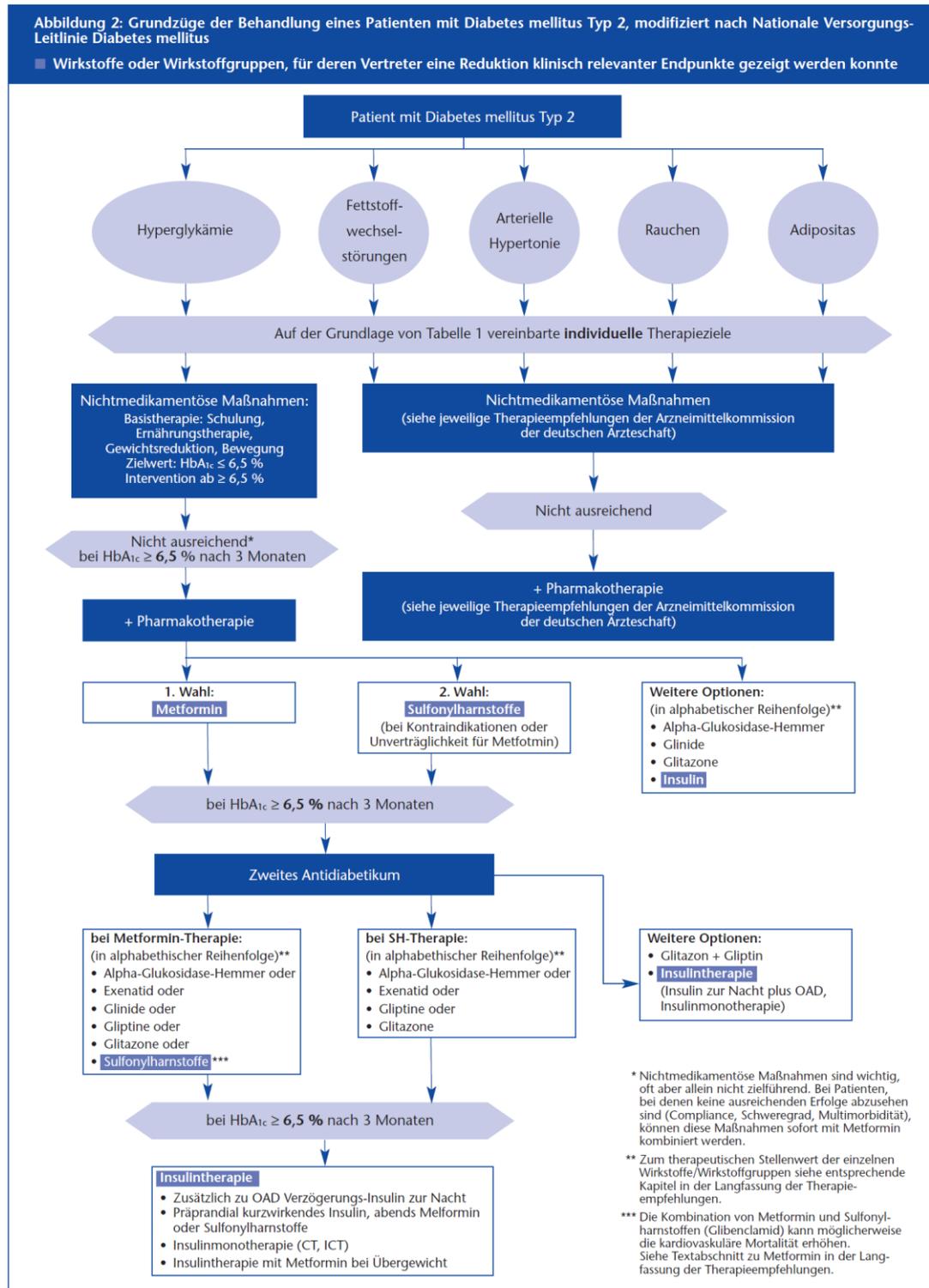


Abbildung 2: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus (AkdÄ)

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

## Erst- und Zweitlinieneinsatz von OAD

In den evidenzbasierten Leitlinien der DDG und der AkdÄ besteht Konsens darüber, dass Metformin als Therapeutikum der ersten Wahl zur Erstlinientherapie eingesetzt werden sollte, während andere orale Antidiabetika zweite Wahl sind. Eine Therapieinitiierung mit Metformin stellt auch bezogen auf die entstehenden Arzneimittel-Jahrestherapiekosten eine sehr wirtschaftliche Therapieoption der Erstlinientherapie dar. Für den Wirkstoff gilt ein Festbetrag (Lauer-Taxe, Stand 18.01.2012). Es gibt jedoch eine Patientenpopulation, für die Metformin nicht geeignet ist, insbesondere aufgrund der gastrointestinalen Nebenwirkungen (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009). Bei Metformin-Unverträglichkeit kommt als Therapiealternative insbesondere Sulfonylharnstoff in Betracht. Aufgrund des erhöhten Hypoglykämierisikos sowie einer möglichen Gewichtszunahme ist Sulfonylharnstoff allerdings nicht für alle Patienten mit Metformin-Unverträglichkeit geeignet (AkdÄ, 2009; Matthaei et al., 2009; Inzucchi et al., 2012). Hier stellen die DPP-4-Inhibitoren eine deutlich zweckmäßigere therapeutische Alternative dar, sofern Insulin noch nicht angezeigt ist.

### Anmerkung:

Die nationale Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012) wurde während der Erstellung dieses Dossiers geändert und stand nur in einem Konsultationsentwurf bzw. als nicht konsentierter Versionen zur Verfügung. Von dieser Leitlinie sind in Zukunft neue Aspekte zu erwarten.

## Zielpopulation

Die Zielpopulation gemäß Zulassung ergibt sich aus der Fachinformation von Saxagliptin.

(Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca, 2013):

„[...]“

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

Als Monotherapie

bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.“

Die Zielpopulation für die Behandlung mit Saxagliptin als Monotherapie sind demnach erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen, und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit oder Kontraindikation für ungeeignet erachtet wird.

Insofern besteht mit Saxagliptin in der Patientengruppe, in der Insulin noch nicht angezeigt ist und die heute häufig eine Sulfonylharnstoff Monotherapie erhält (Vergleichstherapie) eine neue orale Therapiealternative.

### 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

Typ-2-Diabetes mellitus 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 (Abschnitt 3.2.1). Mit wenigen Ausnahmen ist Diabetes mellitus medikamentös therapiebedürftig (AkdÄ, 2009; Matthaai et al., 2009). Als Therapieziele für 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 stimmen mit anderen Empfehlungen, wie beispielsweise der unter Schirmherrschaft der WHO (World Health Organization) und der internationalen Diabetesvereinigung 1989 verabschiedeten St. Vincent Deklaration (WHO Regionalbüro und IDF Regionalbüro, 1989) überein. Es besteht insbesondere auch Übereinstimmung mit den Zielen, die im Rahmen nationaler Disease Management Programme (DMP) verfolgt werden. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat 2011 eine systematische Leitlinienrecherche publiziert, die hinsichtlich dieses Punktes keinen Änderungsbedarf feststellt (IQWiG, 2011). Die Ziele der DMPs sind nach Abschnitt 1.3.1 der Anlage 1 der RSA (Risikostrukturausgleich) -ÄndV (zitiert aus (IQWiG, 2011), S. 68):

„1. Vermeidung von Symptomen der Erkrankung (z. B. Polyurie, Polydipsie, Abgeschlagenheit) einschließlich der Vermeidung neuropathischer Symptome, Vermeidung von Nebenwirkungen der Therapie (insbesondere schwere oder rezidivierende Hypoglykämien) sowie schwerer hyperglykämischer 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 natürlich auch hyperglykämische Stoffwechselentgleisungen zu vermeiden sind. Bei der Erreichung dieses Ziels mithilfe hochwirksamer Arzneimittel sind jedoch die Nebenwirkungen der Therapie zu berücksichtigen. Dies gilt insbesondere für die Unterzuckerungen, die seit den großen Studien wie ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation), ACCORD (Action to control Cardiovascular Risk in Diabetes) und VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) bei der pharmakologischen Behandlung des Typ-2-Diabetes mellitus im Fokus der wissenschaftlichen Diskussion steht (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 ((IQWiG, 2011), S. 68) eine explizite Hervorhebung.

Aufgrund der uneinheitlichen Definition ist die Datenlage hinsichtlich der Häufigkeit von Hypoglykämien unter antihyperglykämischer Behandlung unübersichtlich. Allerdings hat sich gezeigt, dass sowohl ihre Häufigkeit als auch ihre Auswirkungen auf die Gesundheit und die Lebensqualität beim Typ-2-Diabetes mellitus bisher unterschätzt wurden (Davis et al., 2005; Lundkvist et al., 2005; Marrett et al., 2009; Barnett et al., 2010). Hinzu kommt, dass eine Hypoglykämie in vielen Fällen nicht 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 wirksamer 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 schwerer oder rezidivierender 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 mellitus wurde in mehreren Studien untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass sowohl die Häufigkeit des Auftretens als auch 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, 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).

### **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 essenzielle arterielle Hypertonie (Kellerer und Häring, 2011).

Vor allem das metabolische Syndrom trägt bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus 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; dies wird u. a. auch im Appendix der DDG-Leitlinie als Schlussfolgerung aus den Studien ADVANCE und ACCORD angegeben (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 sowohl über 52 und auch über 104 Wochen statistisch signifikant (siehe Modul 4A). Für die Patienten selbst scheint die Gewichtssenkung beim Typ-2-Diabetes mellitus eine ähnlich wichtige Rolle zu spielen wie die Blutzuckereinstellung (Porzolt et al., 2010). Der sehr große therapeutische Bedarf im Bereich Adipositas bei Typ-2-Diabetes mellitus lässt sich faktisch 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 (IQWiG, 2011). Auch die aktuellen Konsensus-Empfehlungen von ADA und EASD betonen 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) et al., 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 deutschen Region  
Quelle: (Hagen et al., 2011), S. 48

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

Aufgrund der Ergebnisse einiger großer Studien (UKPDS [United Kingdom Prospective Diabetes Study], 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 unter der dort angewendeten Behandlung 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 FDA (Food and Drug Administration) im Jahr 2008 eine neue Leitlinie herausgegeben, nach der für neue Antidiabetika zum Zeitpunkt der Zulassung deren kardiovaskuläre Unbedenklichkeit gezeigt werden muss (FDA, 2008). 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: (Bristol-Myers Squibb, 2009; FDA, 2009). Eine entsprechende prospektive randomisierte klinische Vergleichsstudie namens SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) führt BMS/AZ in Kooperation mit der Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)-Gruppe und dem Hadassah University Medical Center aktuell durch. In die Studie wurden 16.496 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einem früheren kardiovaskulären Ereignis oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren inklusive einer leichten bis schweren

Niereninsuffizienz aufgenommen. Das primäre Wirksamkeitsziel dieser Studie ist der Nachweis der Überlegenheit einer Saxagliptinbehandlung als Monotherapie oder Add-on-Kombination (Antidiabetika inkl. Insulin, excl. GLP1-Agonisten und anderer DPP-4-Inhibitoren) in der Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (kardiovaskulärer Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall). Der primäre Sicherheitsendpunkt ist der Nachweis der Nichtunterlegenheit im oben erwähnten kombinierten Endpunkt. Die Patientenrekrutierung ist abgeschlossen und die Studie befindet sich aktuell in der Auswertung. Zum jetzigen Zeitpunkt ist bekannt, dass der primäre Sicherheitsendpunkt erfüllt wurde, nicht aber der primäre Wirksamkeitsendpunkt. Die ersten quantitativen Ergebnisse der SAVOR Studie werden vom TIMI Anfang September 2013 vorgestellt und wertvolle weitere Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Saxagliptin liefern.

In weiterführenden Analysen (siehe Modul 4 A) zeigte sich, dass Saxagliptin ein positives kardiovaskuläres Profil im Vergleich zu Sulfonylharnstoff hat. Angesichts des kardiovaskulären Gesamtrisikoprofils der Patienten ist dies ein 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 deutschen 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 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, beispielsweise im Vergleich zur Effektivität, geringer ist (Porzolt et al., 2010). Dennoch bleibt die Komplexität von Therapieregimen ein zu berücksichtigender Punkt gerade bei chronischen Erkrankungen wie Typ-2-Diabetes mellitus.

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

DPP-4-Inhibitoren (Gliptine) hemmen die enzymatische Degradation der Inkretinhormone GLP-1 (Glucagon-like-Peptide-1) sowie Glucose-dependent insulintropic polypeptide. 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 über die verschiedenen Wirkmechanismen gibt folgende Abbildung:

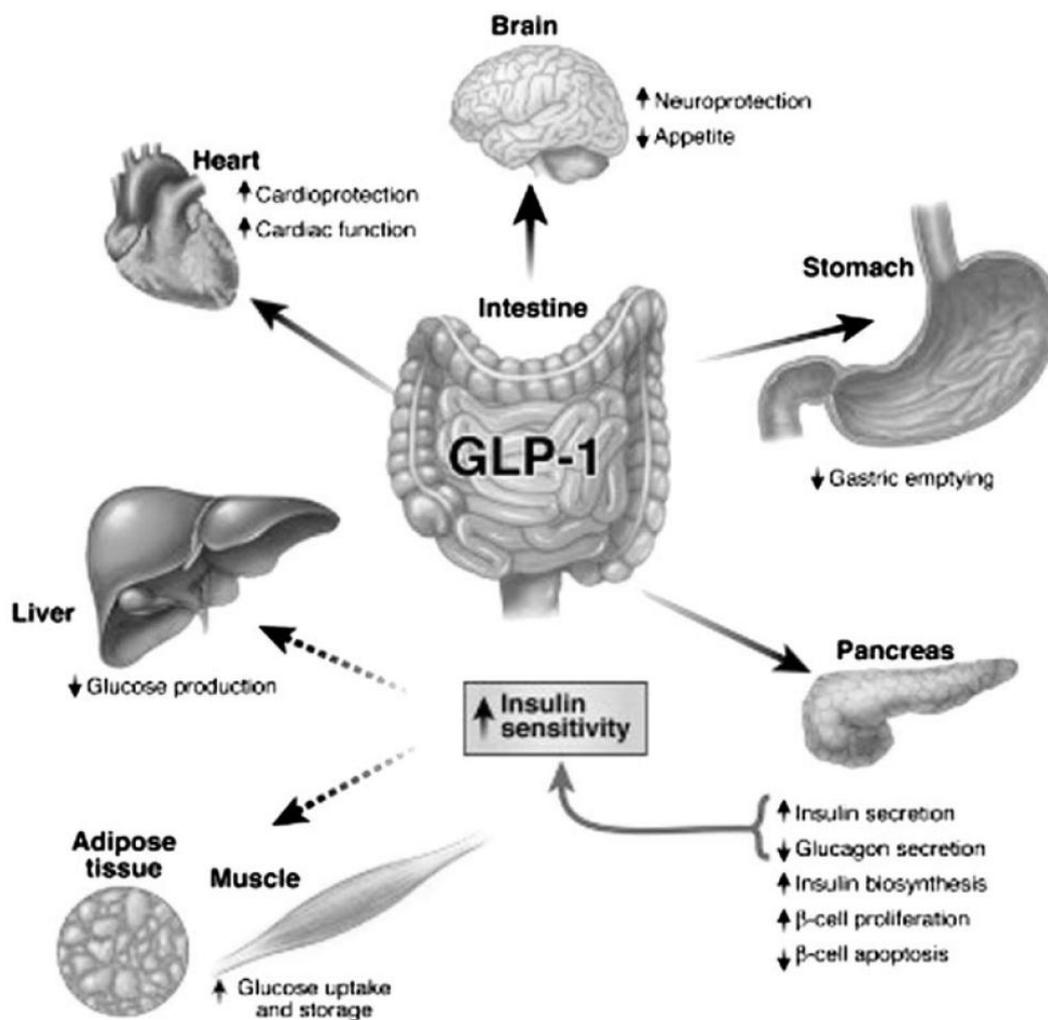


Abbildung 5: Effekte von GLP-1

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; 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 erhöhen – durch Verhinderung der Apoptose und Anhebung der Replikationsrate dieser Zellen (Mu et al., 2006; Ahren, 2011), 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 Typ-2-Diabetes mellitus (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 Metformin und Saxagliptin 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. Typ-2-Diabetes mellitus ist eine Erkrankung mit progredientem Verlauf. Das in den Leitlinien gesetzte Therapieziel einer normnahen Blutzuckereinstellung unter Vermeidung der Nebenwirkungen Hypoglykämie sowie Gewichtszunahme ist mit Sulfonylharnstoff (insbesondere im Falle einer Unverträglichkeit von Metformin) aufgrund des Wirkmechanismus und der nachlassenden Wirkung der Sulfonylharnstoffe im Behandlungsverlauf oft nicht erreichbar.

In einem adjustierten indirekten Vergleich zwischen Saxagliptin und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff, mit Placebo als Brückenkompator, konnte für Saxagliptin eine vergleichbare antihyperglykämische Wirksamkeit nachgewiesen. Im Gegensatz zu Sulfonylharnstoff kam es unter Saxagliptin zu keiner Gewichtszunahme, sondern zu einer Abnahme sowie zu einem statistisch signifikanten Gewichtsunterschied beider Gruppen (Zusatznutzen für Saxagliptin), was das Gesamtrisikoprofil insbesondere für kardiovaskuläre Komplikationen günstig beeinflussen kann. Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Behandlung mit Saxagliptin bei Patienten, deren Blutzucker unter Diät und Bewegung nicht ausreichend kontrolliert ist, und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit für ungeeignet erachtet wird, sicher und wirksam ist. In der Anwendung zeigt Saxagliptin im Vergleich zur gesetzten Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff in wesentlichen Punkten eine bessere Erfüllung des therapeutischen Bedarfs. Außerdem gilt es zu bedenken, dass es in dieser Zielpopulation einen Anteil von

Patienten gibt, für die eine Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff nicht geeignet ist (siehe Abschnitt 3.2.4). Dies gilt insbesondere für Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und mit schwerer Niereninsuffizienz. Für diese Patientengruppe stellen DPP-4-Inhibitoren die orale Therapie der ersten Wahl dar. Aufgrund der dargestellten Situation sieht Bristol-Myers Squibb/AstraZeneca bei der Patientenpopulation, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden kann, einen besonderen Zusatznutzen von Saxagliptin als gegeben an.

### 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). Aktuelle bundesweite Aussagen zur Diabeteshäufigkeit und zu den Neuerkrankungen waren lange Zeit nicht verfügbar (Häussler et al., 2010), was sich erst mit der Veröffentlichung der ersten Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des Robert-Koch-Instituts (RKI) geändert hat (Kurth, 2012; Heidemann et al., 2013). Der letzte vollständig veröffentlichte Bundes-Gesundheitssurvey des RKI mit repräsentativen Bevölkerungsstichproben stammt aus dem Jahr 1998 (Thefeld, 1999). In dieser Untersuchung zur Prävalenz des Diabetes mellitus wurden über 7000 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 Bundes-Gesundheitssurvey zu einem bundesweiten Anstieg der Prävalenz und Inzidenz gekommen ist (Hauner et al., 2007; Rathmann et al., 2009; Häussler et al., 2010). Die aktuellen Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS) des RKI (Kurth, 2012; Heidemann et al., 2013) bestätigen mit einer festgestellten Prävalenz von rund 7,2% für Diabetes mellitus bei Erwachsenen zwischen 18 und 79 Jahren diese Daten.

In einer Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie der DDG zur Prävalenzeinschätzung im aktuellen International Diabetes Federation (IDF)-Atlas wird darauf hingewiesen, dass es aktuell keine bevölkerungsbezogenen Schätzungen zur Diabetesprävalenz gibt, die bundesweite Aussagen erlauben (Rathmann et al., 2011). Weiterhin wird in dieser Stellungnahme angemerkt, dass die Prävalenzeinschätzungen somit nur aus aktuellen populationsbasierten Studien abgeleitet werden können. Allerdings wird die im IDF-Atlas durchgeführte Prävalenzschätzung von 12% für Diabetes mellitus in Deutschland als methodisch fragwürdig erachtet, da Daten aus regionalen Studien mit heterogenem Design und heterogenen Altersgruppen auf die gesamtdeutsche Bevölkerung extrapoliert wurden und dabei die regionalen Unterschiede hinsichtlich der Diabetes-Prävalenz nicht berücksichtigt wurden. Die Prävalenzschätzung aus dem IDF-Atlas wird in der Stellungnahme daher als insgesamt fragwürdig angesehen. 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 qualitativ hochwertige Daten zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des T2DM 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 Typ-2-Diabetes
Bundesgesundheitsurvey 1998 RKI <sup>2</sup> (Thefeld, 1999)	7124 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)	8318 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)	7341 Teilnehmer deutsch-sprachige Wohnbevölkerung in Privathaushalten ab 18 Jahren	bundesweit repräsentative Zufallsauswahl nach dem Gabler-Häder-Design (ca. 45.000 zufallsgenerierte Rufnummern) Selbstangaben	u. a. Prävalenz Diabetes mellitus nach Alter, Geschlecht, Region und sozialer Schicht	Prävalenz: 6,7% Inzidenz: k. A.	Ja (5,0%)
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

Studie (Publikation)	Teilnehmerzahl und Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz <sup>1</sup>	Prävalenz- bzw. Inzidenz-Daten zu Typ-2-Diabetes
DETECT <sup>6</sup> Studie 2003-2007 (Wittchen et al., 2007)	55.518 Patienten (Hauptstudie)	<p>bundesweite Zufallsstichprobe von 3795 Arztpraxen (Allgemeinärzte, praktische Ärzte und Internisten), Vorstudie (Qualifikation der Ärzte)</p> <p>Hauptstudie mit Stichtagserhebung: Selbstauskunft, ärztliche Untersuchung und Befragung, aktuelle Laborwerte</p> <p>Randomisierte Teilstichprobe (n=7519) 12-Monats- und 5-Jahres-Follow-up: klinische und labortechnische Untersuchung</p>	u. a. Stichtagsprävalenzen von Diabetes mellitus Typ 1+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)	1353 Teilnehmer im Alter von 55-74 Jahren	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 Patientencharakteristika	Methodik/Qualität der Datenerhebung	Berichtete Daten	Prävalenz bzw. Inzidenz <sup>1</sup>	Prävalenz- bzw. Inzidenz -Daten zu Typ-2-Diabetes
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)	~1500 Teilnehmer pro Survey	Untersuchungszeitraum 2004 bis 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 (Robert Koch-Institut, 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 2012 RKI <sup>9</sup> (Kurth, 2012; Heidemann et al., 2013)	7116 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 Angaben zur Inzidenz des T2DM und wurde deshalb 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 AOK (Allgemeine Ortskrankenkasse) Hessen Versichertenstichprobe für das Jahr 2004 (7,9%) (Hauner et al., 2007) am nächsten. Diese Studie wird auch im aktuellen deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2011 sowie im Weißbuch Diabetes in Deutschland (Häussler et al., 2010) zu Prävalenzangaben herangezogen.

Bei der AOK Versichertenstichprobe wurden retrospektiv aus GKV (Gesetzliche Krankenversicherung) -Daten einer 18,75% Zufallsstichprobe 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 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 Typ-2-Diabetiker 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 Typ-2-Diabetiker an der Diabetes-Gesamtprävalenz mit 85% angenommen (Mittelwert der Angabe 80-90%). Bei einer angenommenen Gesamtbevölkerung von 80,4 Millionen (Statistisches Bundesamt, 2013) entspricht dies einer Zahl von ca. 6,4 Millionen Diabetikern (alle Formen;  $7,9\% * 80,4 \text{ Mio}$ ), davon sind ca. 5,5 Millionen Patienten dem Typ-2-Diabetes mellitus 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 im 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 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 stationären Bereich einen deutlichen Einfluss auf die Daten haben. Zusammenfassend unterstützen trotz dieser Unsicherheiten dennoch die Daten aus dem morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich diese Überlegungen zur Epidemiologie. Auch die bisher veröffentlichten Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (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 T2DM nimmt in Abhängigkeit vom Lebensalters zu. Anhand der Behandlungsprävalenzen (Hauner et al., 2007), ist erkennbar, dass es nach dem 40. Lebensjahr bei Männern und Frauen zu einem deutlichen Anstieg der Diabetes-Häufigkeit kommt, dieser hält bis zum 80. Lebensjahr an. Diese Beobachtungen decken sich mit den Daten der GEDA-Studie 2009 (Lange und Ziese, 2010) und 2010 (Robert Koch-Institut, 2012). Hier liegt die Lebenszeitprävalenz (jemals von einer Ärztin bzw. einem Arzt festgestellter Diabetes) bei Männern und Frauen bis zum 45. Lebensjahr unter 5%. In der Altersgruppe der 45- bis 64-Jährigen steigt die Prävalenz auf 7,7% bei den Frauen und auf 9,1% bei den Männern. Ab einem Lebensalter von 65 Jahren steigt die Prävalenz bei Frauen und Männern überproportional mit dem Lebensalter an (Lebenszeitprävalenz/12-Monats-Prävalenz: Frauen 20,1%/17,4%, Männer 20,7%/18,7%). Der Anstieg der Prävalenz ist auf den Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus zurückzuführen, der sich in der Regel ab dem 40. Lebensjahr manifestiert. Der Typ-1-Diabetes tritt vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen oder jungen Erwachsenen auf (Icks et al., 2005). Hinsichtlich des höheren Lebensalters wurde in der DETECT (Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment) -Studie (Wittchen et al., 2007) die Prävalenz der gesicherten Arzt Diagnosen (Typ-2-Diabetes mellitus) 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 Diabetes-Prävalenz ist auch abhängig von der sozialen Schichtzugehörigkeit. Befragungen zur schulischen und beruflichen Ausbildung im Rahmen der GEDA-Studie zeigten eine zunehmende Diabetes-Prävalenz mit abnehmendem Bildungsstatus. Zudem sind regionale Unterschiede erkennbar. In den neuen Bundesländern sind mehr Personen an T2DM 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 Typ-2-Diabetikern 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 mellitus (85% der jeweiligen Gesamtprävalenz) auf Basis der Publikation von (Hauner et al., 2007) ist in Tabelle 3-B dargestellt.

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

<b>Jahr</b>	<b>Standardisierte Diabetes-Gesamtprävalenz (%) – Behandlungsprävalenz standardisiert auf Wohnbevölkerung (Hauner et al., 2007)</b>	<b>Prävalenz des Typ-2-Diabetes mellitus (%) (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 demographischen Wandel 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 Disease-Management-Programme (DMP) diskutiert (Häussler et al., 2010). Der Zuwachs wird v. a. auf eine Zunahme des Typ-2-Diabetes mellitus zurückgeführt (Hauner, 2011). Insgesamt ist daher damit zu rechnen, dass die Prävalenz des T2DM auch in den kommenden fünf Jahren

ansteigen wird. So gibt es jedes Jahr in der älteren Bevölkerung etwa 300.000 Neuerkrankungen mit Typ-2-Diabetes mellitus (Hauner, 2011).

Aktuelle Daten der DEGS Studie des RKI liegen in einer Vorabveröffentlichung vor. Hier zeigt sich von 1998 bis 2011 ein Anstieg der Zahl von Menschen mit diagnostizierter Diabeteserkrankung von 5,2 auf 7,2 Prozent der Bevölkerung (Kurth, 2012; Heidemann et al., 2013). Auf der Basis dieser Daten ist mit einem jährlichen Anstieg der Gesamtprävalenz von ~0,15% zu rechnen (2%:13 Jahre), wobei Demographieeffekte bereits beinhaltet sind. Das entspräche jährlich rund ~125.000 neuen Patienten mit Diabetes (alle Formen; ~0,15%\*80,40 Mio). Der Anstieg ist damit deutlich geringer als in der Tabelle 3-B oben dargestellt, aber mit einem Anstieg von rund 2% 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>
Onglyza® Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2- Diabetes mellitus– Restriktive <b>Monotherapie</b> (bei Metformin-Unverträglichkeit)	545.138  (Maximale Population)

*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 dem zutreffenden Indikationsgebiet infrage kommt, wurden Daten aus dem IMS® (Intercontinental Marketing Services) 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 2012 herangezogen (Altmann, 2013).

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, da sie zum einen Angaben zu verschiedenen Jahren macht und zum anderen die Studienpopulation auf eine zumindest ähnliche Altersgruppe eingeschränkt war (18- bis 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 Typ-2-Diabetes mellitus auf einen Anteil von 85% an der Gesamtdiabetikerzahl geschätzt. Die Ergebnisse der Prävalenzschätzungen im Vergleich:

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

	<b>IMS® 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 mellitus)

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

**Patientenzahl der Zielpopulation:**

Als Bevölkerung in Deutschland werden 80,4 Millionen Personen (Statistisches Bundesamt, 2013) angenommen.

Es besteht eine Prävalenz des Diabetes mellitus von insgesamt 6,35 Millionen Patienten (Herleitung siehe oben, kurz: Diabetes-Gesamtprävalenz der Gesamtbevölkerung von 7,9% (Hauner et al., 2007), davon sind 85% Typ-2-Diabetiker (Icks et al., 2005; Häussler et al., 2010; Hauner, 2011), d. h. rund 5,4 Millionen Patienten.

Die Behandlungszahlen der Typ-2-Diabetiker nach Therapiestufe werden unten weiter differenziert (Altmann, 2013). Einschränkend muss gemäß Zulassung zunächst das Alter berücksichtigt werden, da eine Einschränkung der Zielpopulation auf ein Lebensalter von  $\geq 18$  Jahren besteht (Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca, 2013). Am Ende der Berechnung wurde die Zielpopulation für die in der GKV versicherten Patienten angepasst. Wie oben bereits dargestellt, werden 90% GKV-Versicherte angenommen (Bundesministerium für Gesundheit, 2012). Die Einzelschritte der Ermittlung der Patientenzahl sind im Detail den folgenden Tabellen zu entnehmen; insbes. Tabelle 3-F.

Die Zahlen zur Detail-Verteilung der Antidiabetika beruhen auf Daten und Berechnungen aus dem Disease Analyzer der Firma IMS<sup>®</sup>. Für die Prävalenzdaten wurde das Jahr 2012 herangezogen. Unter den Patienten, die in diesem Zeitraum die Praxen besucht haben, waren auf Deutschland hochgerechnet 6.599.034 Typ-2-Diabetiker (verifiziert anhand gesicherter Diagnose Typ-2-Diabetes mellitus bzw. Verordnung aus dem OAD-Markt). Davon wurden 5.329.155 Patienten medikamentös behandelt im Moving Annual Total (rollierender Zwölf-Monats-Wert; MAT) (Stand 12/2012). In der Altersgruppe  $\geq 18$  Jahre wurden 5.300.178 Patienten behandelt. 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. Die Anpassung an die Zielpopulation von Saxagliptin ist bei den IMS-Daten durch die Patientencharakteristika (Alter) berücksichtigt.

Tabelle 3-D: Anzahl der erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) Typ-2-Diabetes mellitus Patienten nach Therapie (Jahr 2012)

<b>Therapieregime</b>	<b>Hochgerechnete Population für Deutschland (+)</b>
<b>Orale Therapie (jede #)</b>	
- Davon Monotherapie	2.639.754
- Davon Zweifachtherapie	934.908
- Davon Dreifachtherapie	141.141
<b>Insulintherapie</b>	
Insulin Monotherapie	822.003
Kombination Insulin+ein OAD (#)	510.588
Kombination Insulin+zwei OAD (#)	173.901

Daten für 2012 aus (Altmann, 2013)

(+) Prävalenz  $\geq 18$  Jahre. Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil korrigiert.

(#) ohne GLP-1-Agonisten

Diese in Tabelle 3-D genannten Patientenpopulationen differenzieren sich nach Disease Analyzer Daten (Altmann, 2013) wie folgt weiter:

Tabelle 3-E: Anzahl der erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) Typ-2-Diabetes mellitus Patienten mit oraler Monotherapie (Jahr 2012)

<b>Therapieregime</b>	<b>Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland (*)</b>
Alpha-Glukosidasehemmer	21.957
DPP-4-Inhibitoren	148.902
Glinide	62.244
Metformin	2.034.045
Sulfonylharnstoffe	367.770
Glitazone	4.836
Summe	2.639.754

Daten für 2012 aus (Altmann, 2013)

(\*) Prävalenz. Die dargestellten Patientenzahlen sind noch nicht für den GKV-Anteil korrigiert.

Um aus diesen Informationen die Zielpopulation für Saxagliptin abzuleiten, ist es hilfreich, sich den Therapiefloss zu verdeutlichen:

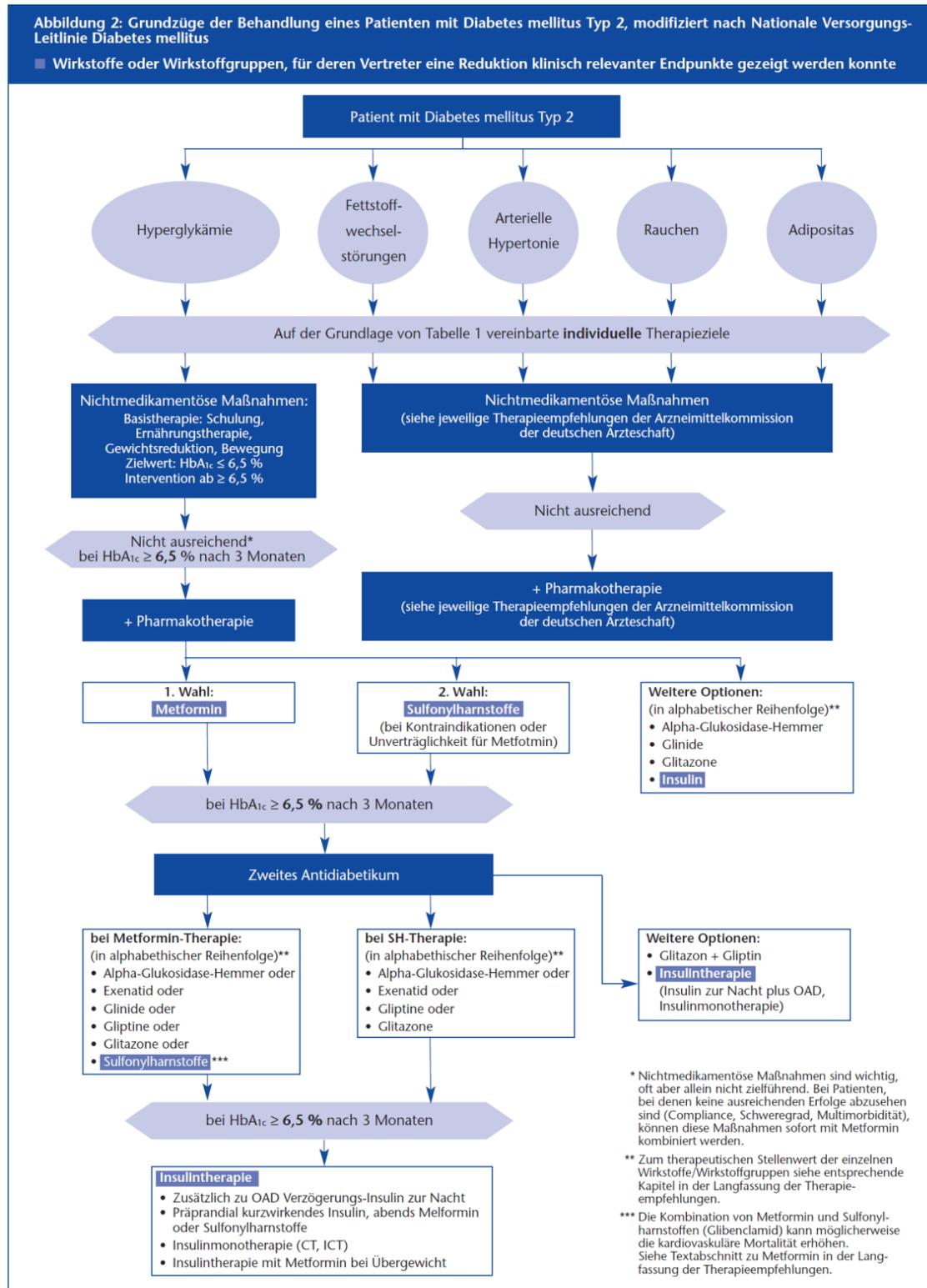


Abbildung 6: Flussdiagramm zur antihyperglykämischen Therapie des Typ-2-Diabetes mellitus

Quelle: Evidenzbasierte Leitlinie der AkdÄ (AkdÄ, 2009)

Zielpopulation für Saxagliptin in der Monotherapie sind Patienten, bei denen Diät und Bewegung allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit als ungeeignet erachtet wird.

Für die maximale Zielpopulation können in der statischen Schätzung diejenigen Patienten gelten, die mit Sulfonylharnstoff oder einem anderen OAD als Metformin in der Monotherapie behandelt werden. Sulfonylharnstoff ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 330.993 Patienten wurden in 2012 mit Sulfonylharnstoff und 214.145 Patienten mit einer anderen OAD als Metformin oder Sulfonylharnstoff in der Monotherapie behandelt. Zusammen sind das 545.138 Patienten im GKV-Bereich.

Tabelle 3-F: Anzahl der erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) Typ-2-Diabetes mellitus Patienten mit oraler Monotherapie (Jahr 2012)

Therapieregime	Hochgerechnete Zielpopulation für Deutschland (*)	Zielpopulation in der GKV (90% der Patienten)
Alpha-Glukosidasehemmer	21.957	§ 19.761
DPP-4-Inhibitoren	148.902	§ 134.012
Glinide	62.244	§ 56.020
Metformin	2.034.045	(#)
Sulfonylharnstoffe	367.770	330.993
Glitazone	4.836	§ 4.352
Summe	2.639.754	545.138

Daten für 2012 aus (Altmann, 2013)

(\*) Prävalenz in der Zielpopulation (Alter  $\geq 18$  Jahre, sonst keine Einschränkungen berücksichtigt)

(§) Kennzeichnet die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff) behandelte Patientengruppen.

(#) Gehört nicht zur Zielpopulation, da die Gabe von Saxagliptin in der Monotherapie explizit eine Unverträglichkeit von Metformin voraussetzt (Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca, 2013)

Es gilt zu bedenken, dass die oben berechnete Zielpopulation die maximal mögliche Patientenzahl laut Zulassung darstellt. Es wird dabei von einer tatsächlichen Überschätzung der Zielpopulation ausgegangen, da eine 100%-ige Marktdurchdringung nicht wahrscheinlich ist. Diese Marktdurchdringung ist allein schon durch die Rahmenvorgaben nach § 84 Abs. 7 SGB (Sozialgesetzbuch) V zur Verordnung von Arzneimitteln – Verordnung von Antidiabetika (Metformin, Sulfonylharnstoffe) des GKV-Spitzenverbands und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung nicht zu erwarten (KBV, 2012).

### 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
Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – <b>Restriktive Monotherapie</b> (bei Metformin-Unverträglichkeit)	<b>Gesamte Zielpopulation</b> Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit für ungeeignet erachtet wird.	Gering +	545.138 *
Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus – <b>Restriktive Monotherapie</b> (bei Metformin-Unverträglichkeit)	<b>Teilpopulation</b> Erwachsene Patienten mit manifestem Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker (HbA1c) aufweisen, und bei denen die Anwendung von Metformin aufgrund einer Unverträglichkeit für ungeeignet erachtet wird, <b>für die Sulfonylharnstoffe nicht geeignet sind</b> , und bei denen die Anwendung von Insulin noch nicht angezeigt ist.	Kein Zusatznutzen im Vergleich zur alternativen Vergleichstherapie (DPP-4-Inhibitor)	214.145 §

(+) Die Einstufungen des Zusatznutzen-Ausmaßes wurden für dieses Dossier in Anlehnung an die vom IQWiG im Anhang A der Nutzenbewertung von Ticagrelor vom 4. Oktober 2011 beschriebenen Methodik vorgenommen.

(\*) Beinhaltet eine Teilpopulation i. H. v. 214.145, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sulfonylharnstoff therapierbar, und für die Insulin noch nicht angezeigt ist.

(§) Teilpopulation aus der Gesamtpopulation 545.138, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff) behandelt werden kann.

*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.*

Die Anzahl der Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen ergibt sich aus den Angaben für die Zielpopulation.

In der Zielpopulation befinden sich aber auch Patienten, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden können (214.145 GKV-Versicherten).

Aufgrund der in 3.1.2 und 3.2.4 dargestellten Situation sowie der Beschreibung des Zusatznutzens und Angabe der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen in Modul 4 (4.4.2 und 4.4.3) hat die Patientenpopulation, die nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie behandelt werden kann (Teilpopulation), einen besonderen Zusatznutzen, da Onglyza<sup>®</sup> als alternatives OAD den durch kontraindizierte Sulfonylharnstoffe nicht zu deckenden Bedarf befriedigen kann.

### 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 Typ-2-Diabetes mellitus der DDG sowie der AkdÄ und die darin angeführten Referenzen herangezogen. Die dritte deutsche Leitlinie, die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) für Typ-2-Diabetes mellitus des ärztlichen Zentrums für Qualität in der Medizin wird gegenwärtig überarbeitet (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2012). Zudem wurde auch nach internationalen und anerkannten Leitlinien recherchiert. Spezifische Informationen zu den einzelnen Wirkstoffen wurden aus den jeweiligen aktuellen Fachinformationen und aus in den medizinischen Datenbanken verfügbaren Reviews und Übersichtsarbeiten entnommen.

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

Spezifische 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 4 (4.3.1.1.2) identifiziert.

Zur Epidemiologie wurde nach für Deutschland gültigen und aktuellen Publikationen gesucht. Dazu wurden die Internetseiten des RKI zur Gesundheitsberichterstattung und Epidemiologie ([http://www.rki.de/cln\\_234/nn\\_205760/DE/Content/GBE/gbe\\_node.html?nnn=true](http://www.rki.de/cln_234/nn_205760/DE/Content/GBE/gbe_node.html?nnn=true)), der DDG sowie der Deutschen Diabetes-Hilfe diabetesDE (<http://profi.diabetesde.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 Daten von einzelnen Krankenkassen, vorgegangen. Auf höherer Ebene nicht verfügbare Evidenz wurde durch Datenquellen „niedrigerer“ Stufe – falls notwendig – ersetzt. 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 Typ-2-Diabetikern basierend auf den Daten des IMS Disease Analyzers durchgeführt. Die entsprechenden Quellen finden sich in Modul 5 (Altmann, 2013).

### 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. 2013. Diabetes-Analysen im Rahmen des Value Dossiers Onglyza - 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®).
- [7] Bristol-Myers Squibb 2009. Saxagliptin (BMS-477118) FDA's Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Briefing Document for April 2009 Meeting.
- [8] Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca 2013. Fachinformation Onglyza.
- [9] Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2012. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes. 1.0. Konsultationsfassung.
- [10] Bundesministerium für Gesundheit. 2012. Krankenversicherung - Funktionen und Aufgaben.
- [11] Burger, M. & Tiemann, F. 2005. Diabetes mellitus in Deutschland.
- [12] 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*, 49 Suppl 1, S3-9.

- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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, 1649-1655.
- [16] 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.
- [17] Drösler, S., Hasford, J., Kurth, B.-M., et al. 2011. Evaluationsbericht zum Jahresausgleich 2009 im Risikostrukturausgleich.
- [18] Ehlers, A. P. F. 2011. Hypoglykämien unter antidiabetischer Therapie. *Klinikarzt*, 40, 296-299.
- [19] Einecke, D. 2008. Langfristiger Überlebensvorteil. *MMW-Fortschr. Med.*, 15, 14-16.
- [20] Ellert, U., Wirz, J. & Ziese, T. 2006. Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle) Deskriptiver Ergebnisbericht.
- [21] FDA 2008. Guidance for Industry: Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention (DRAFT GUIDANCE).
- [22] FDA 2009. FDA BRIEFING MATERIALS - Saxagliptin.
- [23] Frier, B. M., Schernthaner, G. & Heller, S. R. 2011. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes care*, 34 Suppl 2, S132-7.
- [24] G-BA. 2010. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV: Therapiehinweis zu Gliptinen bzw. DPP-4 Inhibitoren.
- [25] Gallwitz, B. 2010. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Pediatr Nephrol*, 25, 1207-17.
- [26] Hagen, B., Altenhofen, L., Groos, S., et al. 2011. Qualitätssicherungsbericht 2010 Disease-Management-Programme in Nordrhein.
- [27] 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.
- [28] Hauner, H. 2011. Diabetesepidemie und Dunkelziffer. *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2011*, 8-13.
- [29] Häussler, B., Klein, S. & Hangenmeyer, E.-G. 2010. Epidemiologie des Diabetes und seine Folgeerkrankungen. *Weißbuch Diabetes in Deutschland: Bestandsaufnahme und Zukunftsperspektiven*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG.
- [30] Heidemann, C., Du, Y. & Scheidt-Nave, C. 2011. Diabetes mellitus in Deutschland.
- [31] Heidemann, C., Du, Y., Schubert, I., et al. 2013. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus.
- [32] 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.
- [33] Icks, A., Rathmann, W., Rosenbauer, J., et al. 2005. Diabetes mellitus. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 5/6.

- [34] Inzucchi, S. E., Bergenstal, R. M., Buse, J. B., et al. 2012. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 35, 1364-79.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] KBV. 2012. Rahmenvorgaben nach §84 Abs. 7 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2013.
- [38] Kellerer, M. & Häring, H. U. 2011. Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese des Typ-2-Diabetes. In: HÄRING HU, G. B. M.-W. D. U. K. H. M. H. (Hrsg.) *Diabetologie in Klinik und Praxis*. 6. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- [39] Klausmann, G. 2010. Hypoglykämien bei Diabetikern - Erkennen, vorbeugen, behandeln. *Ars Medici*, 24, 996-998.
- [40] Kurth, B. M. 2012. Erste Ergebnisse aus der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*.
- [41] Lange, C. & Ziese, T. 2010. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2009«.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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.
- [45] Matthaiei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie 2009*, 4, 32-64.
- [46] Matthaiei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2011. Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 6, S131-S136.
- [47] Merck Sharp Dohme Ltd. 2012. Fachinformation Januvia.
- [48] Mokan, M., Mitrakou, A., Veneman, T., et al. 1994. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes care*, 17, 1397-403.
- [49] 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.
- [50] National Collaborating Centre for Chronic, C. 2008. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). *Royal College of Physicians*.
- [51] Odegard, P. S. & Capoccia, K. 2007. Medication taking and diabetes: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ*, 33, 1014-29; discussion 1030-1.

- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] 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? , Volume.
- [57] Reinauer, H. & Scherbaum, W. 2009. Diabetes mellitus Neuer Referenzstandard für HbA1c. *Deutsches Ärzteblatt*, 106;17, 805-806.
- [58] Richter, B., Bandeira-Echtler, E., Bergerhoff, K., et al. 2007. Rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006063.
- [59] Robert Koch-Institut. 2012. Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie »Gesundheit in Deutschland aktuell 2010«.
- [60] 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.
- [61] 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.
- [62] 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.
- [63] Statistisches Bundesamt. 2013. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für 2012 nach Modell1-W1. Volume. Verfügbar: <http://www.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
- [64] Thefeld, W. 1999. [Prevalence of diabetes mellitus in the adult German population]. *Gesundheitswesen*, 61 Spec No, S85-9.
- [65] 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.
- [66] 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.
- [67] UK Prospective Diabetes Study 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.
- [68] WHO Regionalbüro & IDF Regionalbüro 1989. Diabetes Mellitus in Europa: Ein Problem in jedem Lebensalter und in allen Ländern. Ein Modell zur Prävention und Selbstbetreuung. Die St. Vincent Deklaration.

- [69] 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.
- [70] 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.
- [71] World Health Organization. 1999. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.
- [72] 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 3.2). 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)
Saxagliptin (restriktive Monotherapie)	Alle Patienten der Zielpopulation	Saxagliptin: oral, einmal täglich eine Tablette à 5 mg Saxagliptin	Saxagliptin: 365 Tabletten	365
<b>Vergleichstherapie</b> Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Glibenclamid: oral, zweimal täglich eine Tablette mit Glibenclamid à 3,5 mg* oder Glimepirid: oral, einmal täglich eine Tablette mit Glimepirid à 2 mg	Glibenclamid: 2x365=730 Tabletten  Glimepirid: 365 Tabletten	365
<b>Alternative Vergleichstherapie</b> Sitagliptin (Januvia®)	Teilpopulation	Sitagliptin: oral, einmal täglich eine Filmtablette mit 100 mg Sitagliptin	Sitagliptin: 365 Tabletten	365

\* Glibenclamid 3,5 mg bezogen auf eine Tagesdosis von insgesamt 7 mg mikrokristalline Substanz

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, 2013). Als Vergleichstherapie sind die in Deutschland am häufigsten verordneten Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimepirid aufgeführt. Die Tagesdosen für Glibenclamid, Glimepirid orientieren sich an der amtlichen Fassung der anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikation (ATC) mit Tagesdosen für (WIdO, 2013).

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie bei der unter 3.2.4 berechneten Teilpopulation nicht angewendet werden kann und Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca hier die anderen DPP-4-Inhibitoren Sitagliptin oder Vildagliptin als die pharmakologisch-therapeutisch eher mit Saxagliptin zu vergleichende Therapie ansieht, werden zudem Angaben zu den auf dem deutschen Markt erhältlichen DPP-4-Inhibitoren Sitagliptin (Januvia®) mitgeführt (Merck Sharp Dohme Ltd, 2012).

*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)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Saxagliptin</b>	Alle Patienten der Zielpopulation	365
<b>Vergleichstherapie</b> Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	365
<b>Alternative Vergleichstherapie</b> Sitagliptin (Januvia®)	Teilpopulation	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 nicht medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)</b>
<b>Saxagliptin</b>	Saxagliptin: DDD 5 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten
<b>Vergleichstherapie</b> Sulfonylharnstoff	Glimepirid: DDD 2 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabletten oder Glibenclamid: DDD 7 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 730 Tabletten
<b>Alternative Vergleichstherapie</b> Sitagliptin (Januvia®)	Sitagliptin: DDD 100 mg; Jahresdurchschnittsverbrauch: 365 Tabl.

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Daten beruhen auf Angaben zu den Tagesdosen (Daily Defined Dose, DDD) der jeweiligen Wirkstoffe wie im ATC-Index für 2013 angeführt sowie auf den Fachinformationen für Saxagliptin (Onglyza®), Glibenclamid, Glimepirid, sowie Sitagliptin (Januvia®). Die in der Tabelle angegebene DDD für Glimepirid (7 mg) entspricht der galenischen Formulierung als mikrokristalline Substanz (WIdO, 2013).

### **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>	€ 179,11 (Onglyza® 5 mg, 98 Tabl./Pck., N3)	€ 156,01
<b>Vergleichstherapie</b> Sulfonylharnstoff	Glimepirid: € 26,99 (FB) (Glimepirid ratio 2 mg, 180 Tabl./Pck., N3) oder Glibenclamid € 14,74 (FB) GLIB ratio S 3,5, 180 Tabl./Pck., N3)	€ 25,19  € 12,94
<b>Alternative Vergleichstherapie</b> Sitagliptin (Januvia®)	Sitagliptin: € 187,97 (Januvia 100 mg, 98 Tabl./Pck., N3)	€ 163,75

FB=Festbetrag

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 Typ-2-Diabetes mellitus um eine chronische Erkrankung mit notwendiger andauernder Medikamenteneinnahme handelt, wird davon ausgegangen, dass in der Regel auch Großpackungen vom Arzt verschrieben werden. Die Berechnungen für Saxagliptin sind auf Basis der ab 01.01.2013 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der neuen, nach Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) ab 2012 gültigen Großhandelszuschläge durchgeführt worden. Die Kosten für Saxagliptin (Onglyza® 5 mg) betragen seit 2013 als Apothekenabgabepreis für eine Packung mit 98 Tabletten 179,11 € (Lauer-Taxe, 2013a) und nach Abzug von 16% (vom Herstellerabgabepreis von 133,13 €) gesetzlicher Rabatte und 1,80 € Apothekenabschlag 156,01 €. 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 (Lauer-Taxe, 2013b; Lauer-Taxe, 2013c).

Für den Apothekenabschlag wurde für die Berechnungen in diesem Dossier 1,80 € als Wert verwendet. Der Apothekenabschlag (Apothekenrabatt) betrug für 2013 bis zum 30.06. 1,75 €, ab dem 01.07.2013 1,85 €. Demnach beträgt der Pflichtrabatt für das Jahr 2013 im Durchschnitt 1,80 Euro. Selbiger Abschlag wird auch in 2014 Gültigkeit haben (GKV-Spitzenverband, 2013).

Die Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden anhand der für 2013 gültigen Festbeträge auf Basis der veröffentlichten Daten des GKV-Spitzenverbandes 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 Glimpepririd nicht mehr rabattpflichtig (Lauer-Taxe, 2013b). 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 3.2). 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>	Alle Patienten der Zielpopulation	Saxagliptin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	4x pro Jahr	4
<b>Vergleichstherapie</b> Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Glimepirid: Kontrolle Leberfunktion und Blutbild (Leukozyten- und Thrombozytenzahl) Kontrolle Blut- und Harnzucker, HbA1c oder Glibenclamid: Stoffwechselkontrolle in den empfohlenen regelmäßigen Abständen, insbes. Blut- und Harnzucker, zusätzlich HbA1c, Fruktosamin und Blutfette	4x pro Jahr  4x pro Jahr	4  4
<b>Alternative Vergleichstherapie</b> Sitagliptin (Januvia®)	Teilpopulation	Sitagliptin: Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	4x pro Jahr	4

<sup>†</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.*

Laut der Fachinformation für Saxagliptin ist bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn die Nierenfunktion mittels Kreatininbestimmung im Serum und danach in regelmäßigen Abständen zu überwachen. Bei der Behandlung mit dem Sulfonylharnstoff Glibenclamid (Euglucon®) sind laut Fachinformation Stoffwechselkontrollen in den empfohlenen regelmäßigen Abständen durchzuführen. Es werden dabei insbesondere Blut- und Harnzuckerbestimmungen sowie zusätzlich HbA1c, Fruktosamin und Blutfettwertbestimmungen aufgeführt. Für Glimepirid (Amaryl®) ist eine Kontrolle der Leberfunktion und des Blutbildes (insbesondere Leukozyten- und Thrombozytenzahl) sowie eine Kontrolle des Blut- und Harnzuckers sowie des HbA1c-Wertes erforderlich. 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.

Bei der Anwendung von Sitagliptin ist die Nierenfunktion zu überwachen (Merck Sharp Dohme Ltd, 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>
Leberfunktionstest	€ 5,25
Transaminasen	€ 0,50
Kreatinin	€ 0,25
Blutfette	€ 0,50
Blutbild (Leukozyten und Thrombozytenzählung)	€ 0,50
Blutzuckermessung (=Glukose- und HbA1c-Bestimmung)	€ 4,25

*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 in Tabelle 3-G aufgeführten Einzelleistungen mit ihren entsprechenden EBM (Einheitlicher Bewertungsmaßstab) -Ziffern und den vorgegebenen Euro-Preisen zusammen. Die einzelnen Laborleistungen sind bereits in Euro bewertet im EBM-Katalog enthalten, sodass keine Kalkulation mit dem Orientierungspunktwert notwendig ist (KBV, 2013).

Tabelle 3-G: Zusätzlich erforderliche GKV-Leistungen – Übersicht der Einzelleistungen

Laborparameter	EBM-Ziffer	Kosten (€)
<b>Leberfunktion</b>		
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
<b>Niere</b>		
Kreatinin	32066	€ 0,25
<b>Blutfette</b>		
Cholesterin	32060	€ 0,25
Triglyceride	32063	€ 0,25
<b>Blutbild</b>		
Leukozyten	32036	€ 0,25
Thrombozyten	32037	€ 0,25
<b>Blutzucker</b>		
Fruktosamin	k. A.	k. A.
Glukose	32057	€ 0,25
HbA1c <sup>5</sup>	32094	€ 4,00
<b>Harnzucker</b>	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 01/2012

**Anmerkung:** Blutentnahmekosten erscheinen uns angesichts einer Patientenpopulation mit intensivem behandlungsbedürftigem Typ-2-Diabetes mellitus und damit verbundenen regelmäßigen, häufigen Arztbesuchen weniger 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.

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>	Alle Patienten der Zielpopulation	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	€ 1,00	€ 545.138
	Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin-Serumwertes)	€ 1,00	€ 214.145
<b>Vergleichstherapie</b> Sulfonylharnstoff	Alle Patienten der Zielpopulation	Leberfunktion <sup>1</sup> Blutfette <sup>2</sup> Blutbild Blutzucker Harnzucker	€ 21,00 <sup>1</sup> € 2,00 <sup>2</sup> € 2,00 € 17,00 € 0,00 Gesamt: € 21,00 <sup>2</sup> - 40,00 <sup>1</sup>	€ 11.447.898 <sup>2</sup> – 21.805.520 <sup>1</sup>
<b>Alternative Vergleichstherapie</b> Sitagliptin (Januvia®)	Alle Patienten der Zielpopulation <sup>£</sup>	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	€ 1,00	€ 545.138
	Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Überwachung der Nierenfunktion (Messung des Kreatinin Serumwertes)	€ 1,00	€ 214.145

<sup>1</sup> Glimepirid,

<sup>2</sup> Glibenclamid

<sup>£</sup> Um einen Vergleich der Jahrestherapiekosten zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der alternativen

Vergleichstherapie zu ermöglichen, wurden auch für die alternative Vergleichstherapie die Zusatzkosten für alle Patienten der Zielpopulation berechnet.

### **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>	Alle Patienten der Zielpopulation	Saxagliptin: € 580,36 GKV-Zusatzk.: € 1 Gesamt: € 581,36	€ 316.921.428 (Population: 545.138)
	Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Saxagliptin: € 580,36 GKV-Zusatzk.: 1 Gesamt: 581,36	€ 124.495.337 (Teilpopulation 214.145)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b> Sulfonylharnstoff Variante 1: Glibenclamid	Alle Patienten der Zielpopulation	Glibenclamid: € 52,54 GKV-Zusatzk.: € 21 Gesamt: € 73,54	€ 40.089.449 (Population: 545.138)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b> Sulfonylharnstoff Variante 2: Glimepirid	Alle Patienten der Zielpopulation	Glimepirid: € 51,14 GKV-Zusatzk.: € 40 Gesamt: € 91,14	€ 49.683.877 (Population: 545.138)
<b>Alternative Vergleichstherapie</b> Sitagliptin (Januvia <sup>®</sup> )	Alle Patienten der Zielpopulation <sup>£</sup>	Sitagliptin: € 609,15 GKV-Zusatzk.: € 1 Gesamt: € 610,15	€ 332.615.951 (Population: 545.138)
	Teilpopulation mit Unverträglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Sitagliptin: € 609,15 GKV-Zusatzk.: € 1 Gesamt: € 610,15	€ 130.660.572 (Teilpopulation: 214.145)
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-1, sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-2 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>£: Um einen Vergleich der Jahrestherapiekosten zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der alternativen Vergleichstherapie zu ermöglichen, wurden auch für die alternative Vergleichstherapie die Jahrestherapiekosten für alle Patienten der Zielpopulation berechnet.</p>			

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

Zunächst wurden die Kosten für eine Jahrestherapie mit dem jeweiligen Arzneimittel berechnet. Dazu wurden die in Tabelle 3-6 angegebenen Packungspreise verwendet und aus dem in Tabelle 3-5 berechneten Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient die jährlich benötigte Tablettenzahl entnommen. Daraus wurde berechnet, wie viele Packungen pro Patient und Jahr vom jeweiligen Arzneimittel benötigt werden. Diese Anzahl wurde wiederum mit dem Preis für eine Packung multipliziert. Exemplarisch für Saxagliptin:

Packungsgröße: 98 Tabletten

Kosten pro Packung (98 Tabletten): 156,01 €

Benötigte Tablettenzahl pro Patient und Jahr: 365 Tabletten

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

→ Medikamentenkosten für Saxagliptin betragen demnach **580,36 €** pro Patient und Jahr

Die Zusatzkosten für die Bestimmung der Nierenfunktion (Kreatininwert), die bei allen o. g. Arzneimitteln bzw. Wirkstoffkombinationen anfallen, wurden wie bereits dargestellt, zur Vereinfachung jedoch nicht weiter in ihrer Häufigkeit differenziert. Alle laut Fachinformation der jeweiligen Arzneimittel notwendigen Laboruntersuchungen wurden berücksichtigt, wie für die Zusatzkosten in Tabelle 3-8 ermittelt.

Schließlich wird darauf hingewiesen, dass klinisch relevante Ergebnisunterschiede und Kosten, die z. B. aus Ereignissen resultieren, gemäß der vorgegebenen Methodik nicht berücksichtigt werden können. Dies gilt insbesondere für die Punkte Hypoglykämie und Adipositas. Zu den Kosten der Hypoglykämie existiert eine umfangreiche Literatur, wobei viele Kosten bereits kurzfristig auftreten, z. B. Krankenhauseinweisungen. Je nach Schwere der Hypoglykämie und Ermittlungsmethode der Kosten ergeben sich signifikante Kosten pro Ereignis, bei schweren Hypoglykämien etwa 3000 € (von Ferber et al., 2007; Scherbaum et al., 2009). Wie bereits in Abschnitt 3.2.1 dargestellt, verursacht auch eine Adipositas beim Typ-2-Diabetes mellitus Zusatzkosten (von Lengerke et al., 2010; von Lengerke und Krauth, 2011). Eine Gewichtsreduktion könnte diese Kosten bereits kurzfristig reduzieren (Yu et al., 2007). In der Kombination von Gewichtseffekt und den weiteren Faktoren des metabolischen Syndroms ergeben sich nicht nur medizinische Vorteile (siehe Modul 4), sondern auch direkte Kosteneinsparungen (Wille et al., 2010).

Letztlich wird darauf hingewiesen, dass sowohl aus medizinisch-ethischer als auch aus Kostensicht dem Gesamtmanagement des Patienten und seiner individuellen Risikokonstellation eine große Bedeutung zukommt. Eine ausreichende Anzahl an therapeutischen Optionen, gerade auch mit verschiedenen Wirkmechanismen und Vorzügen, erscheint bedeutsam, um letztlich für den individuellen Patienten die richtige Therapie auswählen zu können. Die Wirkstoffklasse der DPP-4-Inhibitoren und spezifisch Saxagliptin kann einen wichtigen Beitrag hierzu liefern, zumal neben dem blutzuckersenkenden Effekt auch Gewichtsneutralität besteht. Eine gute metabolische Gesamteinstellung kann für den

Patienten belastende und für das Gesundheitssystem teure (von Ferber et al., 2007; Scherbaum et al., 2009) Begleit- und Folgeerkrankungen vermeiden.

### 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 terminaler 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. Laut der Datenanalyse des Disease Analyzers war der Anteil an Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und schwerer Leberinsuffizienz sowie schwerer, dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (ESRD) im Jahr 2012 bezogen auf die beobachtbaren Patienten sehr klein (ca. 0,1%) (Altmann, 2013). Eine Reduzierung der Zielpopulation durch diese Anwendungseinschränkungen erscheint daher vernachlässigbar.

### Einfluss von Steuerungsinstrumenten

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 impliziert. Allerdings stellen alle bisherigen Darstellungen zur Anzahl der GKV-Patienten – insbesondere in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 – die Maximalanzahl an Patienten dar, d. h. wenn der Versorgungsanteil bei 100% läge.

Spezifisch für die Diabetestherapie scheint uns bedeutsam, dass hier einige sehr wohldefinierte, die Versorgungsanteile regulierende Instrumente wirken. Dies sind insbesondere die DMPs und die Leitsubstanzquoten. So regeln die DMP, welche Medikamentenklassen vorrangig eingesetzt werden sollen, nämlich in der Monotherapie Glibenclamid (bei nicht übergewichtigen Patientinnen oder Patienten), Metformin (bei übergewichtigen Patientinnen oder Patienten) und Human-Insulin (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 Krankenkassen/-verbände, 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 (KBV, 2012).

Arzneimittelgruppe (Leitsubstanzquote)	A09 Antidiabetika exklusive Insuline
KV	(Sulfonylharnstoffe und Metformin)
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 7: Leitsubstanzquoten Antidiabetika für 2013

Quelle: (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 ist die maximale Patientenzahl für Saxagliptin limitiert.

Die Versorgungsanteile dieser alternativen Therapieoptionen sind nur allmählich über die Jahre angewachsen. Der Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die mit DPP-4-Hemmern behandelt wurden, lag im dritten Jahr nach Markteinführung (der ersten Arzneimittel aus dieser Gruppe) lediglich in der Größenordnung von ~9% (Altmann, 2013). Somit erwarten wir, auch vor dem Hintergrund des Wettbewerbs, für Saxagliptin auch im dritten Jahr nach Markteinführung einen deutlich geringeren Versorgungsanteil als in Abschnitt 3.2.3 maximal dargestellt.

### **Therapieabbrüche und Patientenpräferenzen**

Saxagliptin zeigte sich in den Studien (in Modul 4 für den Nutzen verwendete placebokontrollierte Studien) allgemein als gut verträglich und nur wenige Patienten brachen ihre Teilnahme vorzeitig wegen unerwünschter Ereignisse ab. Aufgrund dieser Daten lässt sich keine wesentliche Verminderung der Versorgungsanteile wegen Therapieabbruchs erwarten.

Hinsichtlich Patientenpräferenzen liegen keine verlässlichen Daten hohen Evidenzgrades vor. Jedoch ist bekannt, dass für die Lebensqualität des Patienten insbesondere die Vermeidung von Hypoglykämien und Gewichtszunahme eine wichtige Rolle spielen (Marrett et al., 2009). Aufgrund des therapeutischen Profils von Saxagliptin erscheint deshalb ein gewisser Grad an Patientenpräferenz für dieses Produkt innerhalb der OAD und der DPP-4 Klasse wahrscheinlich. Eine verlässliche Quantifizierung dieser Effekte spezifisch für Saxagliptin ist zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht möglich.

### **Marktanteile**

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 repräsentiert. Der Anteil der Saxagliptin Verordnungen an allen DPP-4-Inhibitor-Verordnungen betrug im Februar 2013 5,7% (Altmann, 2013). 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 den dargestellten Kosten in Abschnitt 3.3.5 werden deutlich geringere Gesamtkosten erwartet. Begründet ist dies durch den geringeren Versorgungsanteil mit Saxagliptin.

### **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 wurde den jeweiligen gültigen Fachinformationen entnommen. Da es sich beim Typ-2-Diabetes mellitus um eine chronische Erkrankung handelt, wurde von einer im Jahresverlauf durchgängigen Verordnung der Arzneimittel ausgegangen. Arzneimittelpreise wurden auf Grundlage der Lauer-Steuer-Einträge (Stand Juni 2013), den Daten des GKV-Spitzenverbands zu den Arzneimitteln mit Festbetrag sowie der ab 2012 gültigen Arzneimittelpreisverordnung berechnet.

Die Zusatzkosten wurden anhand der Angaben in den jeweiligen Arzneimittel Fachinformationen, den im EBM-Katalog angegebenen Preisen für Laboruntersuchungen sowie den Daten der Firma IMS zu den betreffenden Patientenpopulationen (Altmann, 2013) berechnet.

### 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. 2013. Diabetes-Analysen im Rahmen des Value Dossiers Onglyza - Zusatzanalysen IMS Health, V1.0.
- [2] Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca 2013. Fachinformation Onglyza.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] GKV-Spitzenverband 2013. Thema: Apothekenhonorierung.
- [6] IQWiG 2011. Linagliptin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG Bericht A11-19 vom 28.12.2011.
- [7] KBV. 2012. Rahmenvorgaben nach §84 Abs. 7 SGB V – Arzneimittel – für das Jahr 2013.
- [8] KBV. 2013. Thema: Abrechnung und Honorar.
- [9] KV Nordrhein - nordrheinische Krankenkassen/-verbände. 2010. Vertrag über ein strukturiertes Behandlungsprogramm (DMP) nach § 137 f SGB V zur Verbesserung der Qualität der ambulanten Versorgung von Typ 2-Diabetikern.
- [10] Lauer-Taxe. 2013a. Lauer-Taxe Onglyza 5 mg.
- [11] Lauer-Taxe 2013b. Preisinformation zu Glibenclamid und Glimpiride.
- [12] Lauer-Taxe. 2013c. Lauer-Taxe Januvia 100 mg.
- [13] 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.
- [14] Matthaei, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. 2009. Medikamentöse antihyperglykämische Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. *Diabetologie* 2009, 4, 32-64.
- [15] Merck Sharp Dohme Ltd. 2012. Fachinformation Januvia.
- [16] 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.

- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] WiDO. 2013. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2013.
- [21] Wille, E., Scholze, J., Alegria, E., et al. 2010. 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.
- [22] 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<sup>®</sup> (Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca, 2013a) bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle indiziert:

Als Monotherapie

bei Patienten, die durch Diät und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert sind, und für die Metformin aufgrund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit ungeeignet ist.

Die empfohlene Dosis von Onglyza<sup>®</sup> ist 5 mg einmal täglich.

Ältere Menschen (≥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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> wird für hämodialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (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<sup>®</sup> empfohlen, und danach sollten im Rahmen von Routineuntersuchungen in regelmäßigen Abständen weitere Kontrollen der Nierenfunktion stattfinden.

Leberinsuffizienz: Für Patienten mit leichter oder mäßiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Saxagliptin sollte bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz

mit Vorsicht 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 Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP4)-Inhibitor, einschließlich einer anaphylaktischen Reaktion, einem anaphylaktischen 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 wurde spontan als Nebenwirkung akuter Pankreatitis 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, sollte Onglyza® sowie 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 terminaler Niereninsuffizienz (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 Insulindosis 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-(DPP4)-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, anaphylaktischer 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 Erfahrungen bei Patienten mit diabetischen Hautkomplikationen. Nach Markteinführung wurde Hautausschlag in der DPP4-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 NYHA (New York Heart Association)-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 mit diagnostiziertem humanem Immunschwächesyndrom, 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 (CYP3A4)-Induktoren: Die Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Onglyza® reduzieren.

Laktose: Die Tabletten enthalten Laktose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-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 Maximalkonzentration ( $C_{\max}$ ) von Saxagliptin um 63% bzw. die AUC (Area under the curve) 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 reduzierten 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 mellitus, 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 Tabelle 3-H 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 3-I unten zeigt zusätzliche Nebenwirkungen, die im Rahmen der Erfahrungen seit Markteinführung gemeldet worden sind. Die Häufigkeiten basieren auf Erfahrungen aus klinischen Studien.

Tabelle 3-H: Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit

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.

Tabelle 3-I: 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.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen: Im Folgenden werden Unerwünschte Ereignisse beschrieben, für die der Prüfarzt zumindest einen möglichen Zusammenhang mit dem Arzneimittel in Betracht zog. Die Unerwünschten Ereignisse werden aufgeführt, wenn in der Saxagliptin 5 mg Gruppe mindestens zwei Patienten mehr als in der Kontrollgruppe betroffen waren. Die Beschreibung ist nach Behandlungsregime unterteilt.

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 Glukose-Messung war nicht erforderlich.

Im Rahmen der Add-on-Therapie mit Metformin+Sulfonylharnstoffen 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<sup>®</sup> 5 mg und 19,9% für Placebo.

Untersuchungen: In allen klinischen Studien war die Häufigkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen in Bezug auf Laborparameter bei Patienten, die Saxagliptin 5 mg bzw. Placebo erhielten, ähnlich. Es wurde eine leichte Abnahme der absoluten Anzahl an Lymphozyten beobachtet. In der placebokontrollierten, gepoolten Analyse wurde, ausgehend von einer mittleren absoluten Lymphozytenzahl von etwa 2200 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<sup>®</sup> hat sich als sicher und gut verträglich erwiesen. Bei einer täglichen oralen Dosis bis zu 400 mg über 2 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 Kontraindikationen, Warn- und Sicherheitshinweise und die Darstellung der Nebenwirkungen in der Fachinformation und der Packungsbeilage sichergestellt.

Tabelle 3-J: Maßnahmen zur Minimierung spezifischer Risiken aus dem EU (Europäische Union) -Risk-Management-Plan (Bristol Myers-Squibb, 2012)

Risiko	Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten	Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung

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

<b>Risiko</b>	<b>Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>	<b>Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung</b>
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 <sup>®</sup> 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.
<b>Wichtige potenzielle Risiken:</b>		
Hautläsionen (ulcerative und nekrotische Läsionen)	Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte. Zusätzliche Case Report Forms für klinische Studien Hautreaktionen sind ein Sicherheitsparameter in der 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 aufgeführt.

<b>Risiko</b>	<b>Empfohlene Pharmakovigilanz-Aktivitäten</b>	<b>Empfohlene Aktivitäten zur Risikominimierung</b>
	Lymphocytenwert ist ein Sicherheitsparameter in der Studie zur kardiovaskulären Sicherheit.	
Thrombocytopenie	Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte. Zusätzliche Case Report Forms für klinische Studien Thrombocytenwert ist ein Sicherheitsparameter in der 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
Knochenfrakturen	Routinepharmakovigilanz mit gezieltem Fragebogen für spontane Berichte. Frakturen werden als sekundäres Zielkriterium in der 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 der 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
Pädiatrische Altersklassen (<18 Jahre alt)	Routinepharmakovigilanz Ein pädiatrischer Forschungsplan wurde von EMA und FDA 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 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 der Studie zur kardiovaskulären Sicherheit.	Spezifische Informationen zum Gebrauch von Saxagliptin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion ist in der 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) 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 mellitus-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 (HYHA III IV) in der 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 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

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 als notwendig erachtet (Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca, 2013b).

*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.*

Nicht zutreffend.

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

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

#### **3.4.5 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 den darin enthaltenen Informationen zum Risk-Management-Plan, der 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 / AstraZeneca 2013a. Fachinformation Onglyza.
- [2] Bristol-Myers Squibb / AstraZeneca 2013b. Onglyza Gebrauchsinformation / Packungsbeilage.
- [3] Bristol Myers-Squibb, C. 2012. Saxagliptin European Union Risk Management Plan V. 2.

