

IQWiG-Berichte – Nr. 152

**Saxagliptin/Metformin –  
Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A12-16  
Version: 1.0  
Stand: 13.02.2013

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Saxagliptin/Metformin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

15.11.2012

**Interne Auftragsnummer:**

A12-16

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8 (KölnTurm)  
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung:**

- Matthias Breidert, Kliniken im Naturpark Altmühltal, Klinik Kösching, Kösching

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Daher geben einzelne Passagen und Schlussfolgerungen in der Dossierbewertung nicht notwendigerweise die Meinung des Beraters wieder.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Kerstin Staeck
- Anette ten Haaf
- Ulrich Grouven
- Tatjana Janzen
- Thomas Kaiser
- Stefan Lhachimi
- Regine Potthast
- Anke Schulz
- Min Zhou

**Schlagwörter:** Saxagliptin, Metformin, Diabetes mellitus – Nichtinsulinpflichtiger, Nutzenbewertung

**Keywords:** Saxagliptin, Metformin, Diabetes Mellitus – Type 2, Benefit Assessment

---

<sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>4</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>10</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	11
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>13</b>
<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b> .....	<b>14</b>
<b>2.6 Liste der eingeschlossenen Studien</b> .....	<b>14</b>
<b>2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>15</b>
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A und 3B, Abschnitt 3.1) .....	15
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	20
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	20
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	22
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	22
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	22
2.7.2.3.2 Studienpool .....	25
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	28
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	28
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	28

2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	28
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	29
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	29
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	31
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	31
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	31
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	32
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	32
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>33</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>33</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	33
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	33
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz .....	33
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>35</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	35
3.2.2	Verbrauch .....	35
3.2.3	Kosten.....	35
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	35
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	36
3.2.6	Versorgungsanteile .....	36
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>36</b>
<b>4</b>	<b>Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....</b>	<b>37</b>
<b>4.1</b>	<b>Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....</b>	<b>37</b>
<b>4.2</b>	<b>Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2) .....</b>	<b>37</b>

<b>4.3</b>	<b>Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4) .....</b>	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>39</b>
<b>5.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>39</b>
<b>5.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>39</b>
<b>5.3</b>	<b>Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>40</b>
<b>5.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>41</b>
<b>5.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>41</b>
<b>6</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>44</b>
	<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>46</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	3
Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	40
Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	41

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DDD	Defined Daily Doses
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IE	internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (Randomised Controlled Trial)
SGB	Sozialgesetzbuch
T2D	Diabetes mellitus Typ 2



## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Kombination aus Saxagliptin und Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2012 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin/ eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss

des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### **1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments**

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie)</li> <li>▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier)</li> <li>▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)</li> </ul>
<b>Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Saxagliptin und Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.11.2012 übermittelt.

#### Fragestellung

Die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Saxagliptin und Metformin wurde gemäß Zulassung für die folgenden Indikationen durchgeführt:

- **Kombination aus Saxagliptin und Metformin:** als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind oder die bereits mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden
- **Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin:** (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

#### Kombination aus Saxagliptin und Metformin

Für das Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Der pU benennt für dieses Anwendungsgebiet zwar ebenfalls Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie, jedoch ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid. Er weist darauf hin, dass der Zusatznutzen auf Basis einer Zulassungsstudie abgeleitet werden soll, in der der Sulfonylharnstoff Glipizid eingesetzt wurde. Glipizid ist, wie der pU in seinem Dossier selbst anmerkt, jedoch seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet. Die Zulässigkeit eines Vergleichs mit Glipizid anstelle von Glibenclamid oder Glimepirid begründet der pU im Weiteren insbesondere mit der Vergleichbarkeit von Glipizid mit diesen Wirkstoffen. Die vom pU angeführten Daten sind jedoch nicht ausreichend, um diese Annahme des pU zu stützen. Zusätzlich benennt der pU die Kombinationsbehandlung von Metformin plus andere DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie, und zwar für Patienten, bei denen Sulfonylharnstoff nicht angewendet werden kann oder für die ein Sulfonylharnstoff nicht geeignet ist, bei denen eine

Insulintherapie jedoch noch nicht angezeigt ist. Laut Angaben des pU bezieht sich diese Einschränkung der Patientenpopulation hauptsächlich auf die am häufigsten bei der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen beobachtete Nebenwirkung der Hypoglykämien. Der pU benennt hierzu mehrere Risikofaktoren wie beispielsweise höheres Alter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Gemäß Fachinformation von Glibenclamid gibt es für die vom pU aufgeführten Patientengruppen keine Gegenanzeigen. Für höheres Alter wird darauf hingewiesen, dass die Einstellung besonders vorsichtig erfolgen soll; dies bedeutet jedoch nicht, dass Sulfonylharnstoffe für solche Patienten nicht geeignet sind. Der pU schließt folglich auch ältere Patienten nicht aus der Studie zum Direktvergleich mit Glipizid aus. Patienten mit kürzlich zurückliegenden kardiovaskulären Vorerkrankungen werden zwar aus der Studie ausgeschlossen, dies gilt jedoch auch für die placebokontrollierten Studien zu Saxagliptin, in denen Sulfonylharnstoffe gar nicht eingesetzt wurden. Der pU legt überdies keinerlei Daten zum Nachweis eines Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin gegenüber der von ihm gewählten alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie Sitagliptin plus Metformin vor.

Zusammenfassend wurde die Bewertung für das Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) durchgeführt.

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin**

Für das Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin hat der G-BA mangels Beratungsanfrage keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Vorfeld festgelegt. Der pU schließt sich jedoch derjenigen zweckmäßigen Vergleichstherapie an, die der G-BA nach Ausführungen des pU im Rahmen einer Beratungsanfrage für die Einzelsubstanz Saxagliptin für das gleiche Anwendungsgebiet festgelegt hatte:

- Metformin + Humaninsulin

Der Festlegung des G-BA für die Einzelsubstanz und damit auch der Wahl des pU wird in der vorliegenden Bewertung gefolgt.

Für beide Anwendungsgebiete erfolgte die Bewertung bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

### **Ergebnisse**

#### ***Kombination aus Saxagliptin und Metformin***

Der pU legt keine direkt vergleichenden Studien zur Kombination aus Saxagliptin und Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin und Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) vor. Die einzige vom pU in die Bewertung eingeschlossene Studie D1680C00001 führt einen Vergleich der (freien) Kombination aus Saxagliptin plus Metformin mit Glipizid plus Metformin durch. Als zentrales Argument für den Einschluss dieser Studie nennt der pU die Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glimepirid

oder Glibenclamid. Zum Nachweis der Gleichwertigkeit führt der pU eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich von Glipizid mit Glimepirid oder Glibenclamid durch. Die identifizierten 5 Studien fasst der pU in einer Meta-Analyse zusammen, wobei nur für wenige vom pU betrachteten Endpunkte Daten vorliegen und dies auch nicht für alle der 5 Studien. Da sich aus Sicht des pU insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied für Glipizid gegenüber Glibenclamid hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit ergibt, sieht der pU die Gleichwertigkeit als bestätigt an.

Der grundsätzliche Ansatz des pU einer Suche nach relevanten Studien zum Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glimepirid oder Glibenclamid ist nachvollziehbar. Bereits die Suche des pU nach solchen Studien war jedoch aufgrund einer Einschränkung des Suchzeitraums auf die Jahre 1991 bis 2011 unvollständig. Eine eigene, orientierende Suche für den Zeitraum vor 1991 und das Jahr 2012 ergab 2 zusätzliche Studien – ebenfalls ausschließlich zum Vergleich von Glipizid mit Glibenclamid. Darüber hinaus waren 3 der 5 vom pU identifizierten Studien für einen Nachweis der Gleichwertigkeit der Sulfonylharnstoffe zu kurz (< 24 Wochen). Anhand der verbleibenden 4 Studien (aber auch mit den 5 ursprünglich vom pU eingeschlossenen Studien) lässt sich die Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glibenclamid oder Glimepirid nicht nachweisen. So schließen 3 der 4 Studien Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung ein (d. h. die unter Diät eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle aufweisen und / oder keine medikamentöse Vorbehandlung erhalten haben). Die Kombination aus Saxagliptin und Metformin ist jedoch nur für Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium zugelassen (nicht ausreichende Kontrolle mit Metformin oder bereits mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt). In die vierte Studie wurden bis auf eine Ausnahme Patienten mit einer Insulinvorbehandlung eingeschlossen, und in der Studie selbst wurden die Sulfonylharnstoffe als Monotherapie, nicht jedoch in Kombination mit Metformin gegeben. Nachweise zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die zulassungskonforme Patientenpopulation legt der pU nicht vor. Dessen ungeachtet zeigt sich in allen Studien eine zumindest numerisch stärkere Blutzuckersenkung unter Glibenclamid als unter Glipizid (z. B. HbA1(c)-Werte am Studienende: 5,76 % unter Glipizid vs. 5,13 % unter Glibenclamid bzw. 11 % unter Glipizid vs. 9 % unter Glibenclamid), woraus sich eher ein Hinweis auf fehlende Gleichwertigkeit der beiden Wirkstoffe ergibt.

Der pU bezieht als weitere Untersuchung eine Meta-Analyse zu Saxagliptin (als Mono- oder Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika) ein mit dem Ziel, das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen unter einer Saxagliptinbehandlung zu bewerten. Der pU führt zudem einen nach seinen Angaben indirekten Vergleich dieser Meta-Analyse mit 2 weiteren systematischen Übersichten mit Sulfonylharnstoffen (allein oder in Kombination mit Metformin) an. Als „gemeinsamen Brückenkomparator“ verwendet er andere blutzuckersenkende Therapien. Dieser Ansatz des pU ist nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

***Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin***

Zum Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin legt der pU eine direkt vergleichende Studie (CV181057) vor. Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in der Studie - insbesondere in der Vergleichsgruppe - die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten in der ersten Behandlungsphase untersagt war.

In die Studie CV181057 wurden Patienten eingeschlossen, bei denen die vorhergehende Therapie mit Insulin (gegebenenfalls plus Metformin) unzureichend war. Die Studie bestand aus einer Einleitungsphase und 2 Behandlungsphasen.

In der ersten Behandlungsphase (24 Wochen, stabile Insulinphase) sollte die Basistherapie (Insulin, gegebenenfalls plus Metformin) unverändert bleiben, d. h., dass weder der Insulintyp noch die Art der Insulintherapie (z. B. basal unterstützte orale Therapie) geändert werden durfte. Ein Wechsel zu einer flexiblen Therapie war nur bei Erfüllen der Kriterien für eine Notfalltherapie erlaubt. Etwaige Änderungen der Insulindosis mussten zudem mit dem Studienarzt besprochen werden, der den Patienten jedoch zum Beibehalten der Insulindosis ermutigen sollte. Diese Behandlungsphase ist aufgrund der Vorgaben des Studiendesigns nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA zu treffen.

In der flexiblen Insulinphase (keine erneute Randomisierung, 28 Wochen) wurde die Therapie der Patienten aus der ersten Behandlungsphase fortgeführt. Im Unterschied zur ersten Behandlungsphase konnten die Insulindosierung sowie der verabreichte Insulintyp jedoch in beiden Behandlungsarmen patientenindividuell verändert werden. Allerdings ist unklar, nach welchen Kriterien der Wechsel zu einem anderen Insulintyp durchgeführt wurde und ob der Wechsel des Insulintyps und gegebenenfalls Insulinregimes von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde. Da zudem die Patienten des Interventionsarms zu diesem Zeitpunkt schon 24 Wochen mit Saxagliptin vorbehandelt waren, während die Patienten des Vergleichsarms keine Optimierung ihrer Vorbehandlung erhielten, bestanden zum Zeitpunkt des Beginns der zweiten Behandlungsphase für die Interventions- und Kontrollgruppe keine gleichen Bedingungen mehr. Insgesamt können auch die Ergebnisse der zweiten Behandlungsphase und damit die gesamte Studie CV181057 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

***Zusammenfassung***

Für beide Anwendungsgebiete liegen im Dossier keine relevanten Daten vor. Damit ergibt sich für beide Anwendungsgebiete kein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin gegenüber der jeweiligen vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin und Metformin und der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

***Kombination aus Saxagliptin und Metformin***

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

***Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin***

Es gibt keinen Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Demzufolge gibt es keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## 2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Saxagliptin und Metformin (Saxagliptin/Metformin) wurde gemäß Zulassung [3] für die folgenden Indikationen durchgeführt:

- **Kombination aus Saxagliptin und Metformin:** als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind oder die bereits mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden
- **Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin:** (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin**

Für das Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid)

Der pU benennt für dieses Anwendungsgebiet zwar ebenfalls Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie, jedoch ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid. Er weist darauf hin, dass der Zusatznutzen auf Basis einer Zulassungsstudie abgeleitet werden soll, in der der Sulfonylharnstoff Glipizid eingesetzt wurde. Glipizid ist, wie der pU in seinem Dossier selbst anmerkt, jedoch seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet. Die Zulässigkeit eines Vergleichs mit Glipizid anstelle von Glibenclamid oder Glimepirid begründet der pU im Weiteren insbesondere mit der Vergleichbarkeit von Glipizid mit diesen Wirkstoffen. Die vom pU angeführten Daten sind jedoch nicht ausreichend, um diese Annahme des pU zu stützen. Nähere Ausführungen hierzu sind Abschnitt 2.7.1 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Zusätzlich benennt der pU die Kombinationsbehandlung von Metformin plus andere DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie, und zwar für Patienten, bei denen Sulfonylharnstoff nicht angewendet werden kann oder für die ein Sulfonylharnstoff nicht geeignet ist, bei denen eine Insulintherapie jedoch noch nicht angezeigt ist. Laut Angaben des pU bezieht sich diese Einschränkung der Patientenpopulation hauptsächlich auf die am häufigsten bei der Behandlung mit Sulfonylharnstoffen beobachtete Nebenwirkung der Hypoglykämien. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt. Nähere Ausführungen hierzu sind Abschnitt 2.7.1 der vorliegenden Bewertung zu entnehmen.

Zusammenfassend wurde die Bewertung für das Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid oder Glimepirid) durchgeführt.

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin**

Für das Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin hat der G-BA mangels Beratungsanfrage keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Vorfeld festgelegt. Der pU schließt sich jedoch derjenigen zweckmäßigen Vergleichstherapie an, die der G-BA nach Ausführungen des pU im Rahmen einer Beratungsanfrage für die Einzelsubstanz Saxagliptin für das gleiche Anwendungsgebiet festgelegt hatte:

- Metformin + Humaninsulin

Der Festlegung des G-BA und damit auch der Wahl des pU wird in der vorliegenden Bewertung gefolgt.

Für beide Anwendungsgebiete erfolgte die Bewertung bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

*Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3A und 3B, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4A und 4B, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## **2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool**

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- bis zum 27.08.2012 abgeschlossene Studien des pU zu Metformin plus Saxagliptin (Studienliste des pU)
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zu Saxagliptin (letzte Suche am 03.09.2012 in bibliografischen Datenbanken beziehungsweise 27.08.2012 in Studienregistern, Recherchen des pU)
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen (systematische Übersichten zu kardio- und zerebrovaskulären Endpunkten für die zu bewertenden Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie; letzte Suche am 07.09.2012 in bibliografischen Datenbanken, Recherchen des pU)

*Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 3A, Abschnitte 3.1.2 sowie 3.1.3 des Dossiers und Modul 4A, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## **Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

- bis zum 27.08.2012 abgeschlossene Studien des pU zu Metformin plus Saxagliptin (Studienliste des pU).
- Ergebnisse einer bibliografischen Literaturrecherche und einer Recherche in Studienregistern zu Saxagliptin (letzte Suche am 03.09.2012 in bibliografischen Datenbanken beziehungsweise 27.08.2012 in Studienregistern, Recherchen des pU)

*Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.*

### **2.3.1 Eingeschlossene Studien**

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde für beide Anwendungsgebiete keine relevante Studie identifiziert. Die vom pU vorgelegten Daten sind jeweils nicht für eine Bewertung des Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu der jeweiligen oben genannten zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin**

Der pU führt für das Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen plus Metformin 3 Studien an. Darunter sind 2 placebokontrollierte Studien, aus denen der pU aber keine Aussagen zum Zusatznutzen ableitet.

Direkt vergleichende Studien zur Kombination aus Saxagliptin und Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin und Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) legt der pU nicht vor. Die einzige vom pU in die Bewertung eingeschlossene Studie D1680C00001 führt einen Vergleich der (freien) Kombination aus Saxagliptin plus Metformin mit Glipizid plus Metformin durch. Als zentrales Argument für den Einschluss dieser Studie nennt der pU die Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glimepirid oder Glibenclamid. Zum Nachweis der Gleichwertigkeit führt der pU eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich von Glipizid mit Glimepirid oder Glibenclamid durch. Die identifizierten 5 Studien – sämtliche zum Vergleich von Glipizid mit Glibenclamid – [4-8] fasst der pU metaanalytisch zusammen, wobei nur für wenige vom pU betrachteten Endpunkte Daten vorliegen und dies auch nicht für alle der 5 Studien. Da sich aus Sicht des pU insgesamt kein statistisch signifikanter Unterschied für Glipizid gegenüber Glibenclamid hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit ergibt, sieht der pU die Gleichwertigkeit als bestätigt an.

Der grundsätzliche Ansatz des pU einer Suche nach relevanten Studien zum Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glimepirid oder Glibenclamid ist nachvollziehbar. Bereits die Suche des pU nach solchen Studien war jedoch aufgrund einer Einschränkung des

Suchzeitraums auf die Jahre 1991 bis 2011 unvollständig. Eine eigene, orientierende Suche für den Zeitraum vor 1991 und das Jahr 2012 ergab 2 zusätzliche Studien – ebenfalls ausschließlich zum Vergleich von Glipizid gegenüber Glibenclamid [9,10]. Darüber hinaus waren 3 der 5 vom pU identifizierten Studien für einen Nachweis der Gleichwertigkeit der Sulfonylharnstoffe zu kurz (< 24 Wochen) [4-6]. Anhand der verbleibenden 4 Studien (aber auch mit den 5 ursprünglich vom pU eingeschlossenen Studien) lässt sich die Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glibenclamid oder Glimepirid nicht nachweisen. Nähere Ausführungen hierzu sowie zu den weiteren vom pU vorgebrachten Argumenten zur Relevanz der Studie D1680C00001 finden sich in Abschnitt 2.7.1.

### ***Weitere Untersuchungen***

Der pU bezieht als weitere Untersuchung eine Meta-Analyse zu Saxagliptin (als Mono- oder Kombinationstherapie mit anderen oralen Antidiabetika) ein [11] mit dem Ziel, das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen unter einer Saxagliptinbehandlung zu bewerten. Der pU führt zudem einen nach seinen Angaben indirekten Vergleich dieser Meta-Analyse mit 2 weiteren systematischen Übersichten [12,13] mit Sulfonylharnstoffen (allein oder in Kombination mit Metformin) an. Als „gemeinsamen Brückenkomparator“ verwendet er andere blutzuckersenkende Therapien. Dieser Ansatz des pU ist nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Weitere Ausführungen sind Abschnitt 2.7.2.7 zu entnehmen.

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin**

Zum Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin legt der pU eine direkt vergleichende Studie (CV181057) vor. Diese Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet, da in der Vergleichsgruppe die Anpassung der Insulintherapie an individuelle Notwendigkeiten weitgehend untersagt war.

In die Studie CV181057 wurden Patienten eingeschlossen, bei denen die vorhergehende Therapie mit Insulin (gegebenenfalls plus Metformin) unzureichend war. Zu Beginn der Studie durchliefen die Patienten eine 4-wöchige Einleitungsphase mit Diät und Bewegungstherapie. Die zuvor eingesetzte Basistherapie (Insulin, gegebenenfalls plus Metformin) sollte in der Einleitungsphase unverändert fortgeführt werden. Der Einleitungsphase folgte die Behandlungsphase. Diese bestand aus 2 Phasen („stabile Insulinphase“, 24 Wochen, und „flexible Insulinphase“, 28 Wochen).

In der stabilen Insulinphase sollte die Basistherapie (Insulin, gegebenenfalls plus Metformin) weiterhin unverändert bleiben, d. h., dass weder Insulintyp noch die Art der Insulintherapie (z. B. basal unterstützte orale Therapie) geändert werden durfte. Ein Wechsel zu einer flexiblen Therapie war nur bei Erfüllen der Kriterien für eine Notfalltherapie erlaubt. Etwaige Änderungen der Insulindosis mussten zudem mit dem Studienarzt besprochen werden, der den Patienten jedoch zum Beibehalten der Insulindosis ermutigen sollte.

In der flexiblen Insulinphase (keine erneute Randomisierung) wurde die Therapie der Patienten aus der ersten Behandlungsphase fortgeführt. Im Unterschied zur ersten Behandlungsphase konnten die Insulindosierung sowie der verabreichte Insulintyp jedoch in beiden Behandlungsarmen patientenindividuell verändert werden. Allerdings ist unklar, nach welchen Kriterien der Wechsel zu einem anderen Insulintyp durchgeführt wurde und ob der Wechsel des Insulintyps und gegebenenfalls Insulinregimes von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde. Da zudem die Patienten des Interventionsarms zu diesem Zeitpunkt schon 24 Wochen mit Saxagliptin vorbehandelt waren, während die Patienten des Vergleichsarms keine Optimierung ihrer Vorbehandlung erhielten, bestanden zum Zeitpunkt des Beginns der zweiten Behandlungsphase für die Interventions- und Kontrollgruppe keine gleichen Bedingungen mehr. Insgesamt können auch die Ergebnisse der zweiten Behandlungsphase und damit die gesamte Studie CV181057 nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

Weitere Ausführungen zum Design der Studie CV181057 finden sich in Abschnitt 2.7.2.3.2.

### **Zusammenfassung**

Zusammenfassend liegen für beide Anwendungsgebiete keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin plus Metformin vor. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für beide Anwendungsgebiete einen direkten Vergleich mit jeweils einer Studie durchgeführt und für die Indikation Saxagliptin plus Metformin weitere Untersuchungen vorgelegt hat.

*Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4A und 4B, Abschnitt 4.3.1.1 des Dokuments und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## **2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin**

Für das Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin lagen keine relevanten Studien vor. Damit ergibt sich für dieses Anwendungsgebiet kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies weicht vom Ergebnis des pU ab, der aus den von ihm vorgelegten Daten einen Zusatznutzen ableitet. Darüber hinaus stellt der pU für die Patienten, bei denen ein Sulfonylharnstoff nicht angewendet werden kann oder für die diese Behandlung nicht geeignet ist und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, einen Zusatznutzen gegenüber DPP-4-Inhibitoren plus Metformin fest.

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin**

Für das Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin lagen keine relevanten Studien vor. Damit ergibt sich für dieses Anwendungsgebiet kein Beleg für einen Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies weicht vom Ergebnis des pU ab, der aus den von ihm vorgelegten Daten einen Zusatznutzen ableitet.

*Weitere Informationen zu den Ergebnissen zum Zusatznutzen befinden sich in Modul 4A und 4B, Abschnitte 4.3.1.2.2 und 4.3.1.3 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.4 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## **2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination**

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet. Zudem leitet er für die von ihm definierte Patientenpopulation, bei der Sulfonylharnstoff nicht angewendet werden kann oder für die diese Behandlung nicht geeignet ist und für die Insulin noch nicht angezeigt ist, ebenfalls einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Angaben zur Wahrscheinlichkeit fehlen für diese Population.

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin**

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

*Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4A und 4B, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.*

## **2.6 Liste der eingeschlossenen Studien**

Entfällt, da der pU in seinem Dossier keine Studiendaten vorgelegt hat, aus denen sich ein Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin oder der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ermitteln lässt.

## 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Der pU benennt im Dossier die Anwendungsgebiete wie folgt (siehe Modul 1, Abschnitt 1.3):

- Anwendungsgebiet A: Kombination aus Saxagliptin und Metformin
- Anwendungsgebiet B: Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin

### 2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3A und 3B, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3A und 3B (jeweils in Abschnitt 3.1) des Dossiers.

#### Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Kombination aus Metformin und Saxagliptin

Der pU benennt für diese Indikation Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff als zweckmäßige Vergleichstherapie, jedoch ohne Beschränkung auf die vom G-BA genannten Wirkstoffe Glibenclamid und Glimepirid. Er weist jedoch darauf hin, dass der Zusatznutzen auf Basis der Zulassungsstudie abgeleitet werden soll, in der der Sulfonylharnstoff Glipizid eingesetzt wurde. Glipizid ist, wie der pU in seinem Dossier selbst anmerkt, jedoch seit 2007 nicht mehr in Deutschland zugelassen und daher als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet.

In seiner Argumentation zur Gleichwertigkeit der Sulfonylharnstoffe betrachtet der pU verschiedene Punkte, die im Folgenden erläutert werden.

#### *Beurteilung der Gleichwertigkeit auf Basis der derzeitigen Datenlage*

Zum Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glimepirid oder Glibenclamid hat der pU eine Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken nach veröffentlichten Primärstudien durchgeführt (Angaben zur Suchstrategie siehe unten). Eingeschlossen waren dabei Studien mit erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, in denen Glipizid mit Glibenclamid oder Glimepirid verglichen wurde. Zudem musste mindestens einer der Endpunkte HbA1c, Hypoglykämie, Gewicht, unerwünschte Ereignisse und kardiale oder zerebrale Morbidität sowie Mortalität in der Studie untersucht worden sein. Die Suche war auf den Zeitraum von 1991 bis 2011 beschränkt. Als Begründung für die Beschränkung gibt der pU an, dass Glimepirid erst im Jahr 1996 zugelassen wurde und somit davon ausgegangen werden könne, dass alle mit Glimepirid durchgeführten randomisierten Studien identifiziert würden. Der pU hat insgesamt 5 Publikationen zu 5 Studien – ausschließlich zum Vergleich von Glipizid mit Glibenclamid – identifiziert: Brodows 1992, Kilo 1992, Rosenstock 1993, Birkeland 1994, Kitabchi 2000 [4-8]. Die Ergebnisse dieser Studien zu Hypoglykämien und HbA1c-Wert-Veränderungen führt der pU – sofern in den Publikationen Daten vorliegen – in Meta-Analysen zusammen. Aus den Ergebnissen der Meta-Analysen zum HbA1c und zu Hypoglykämien sowie den Ergebnissen zur Veränderung des Körpergewichts und zu

unerwünschten Ereignissen leitet der pU ab, dass keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit zwischen Glibenclamid und Glipizid bestehen. Daten zur kardialen oder zerebrovaskulären Morbidität liegen nach Angaben des pU in keiner der Publikationen vor. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studien stellt der pU fest, dass die Studie zum Vergleich von Saxagliptin mit Glipizid herangezogen werden kann, um Aussagen zum Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin zu treffen.

Dem Vorgehen und der Schlussfolgerung des pU kann aus mehreren Gründen nicht gefolgt werden. Zunächst ist bereits die Begründung des pU nicht nachvollziehbar, den Suchzeitraum aufgrund der Zulassung von Glimepirid im Jahr 1996 auf die Jahre 1991 bis 2011 zu beschränken. Die Einschränkung verhindert, dass potenziell relevante Studien mit dem vor diesem Zeitpunkt zugelassenen Sulfonylharnstoff Glibenclamid identifiziert werden. Daher wurde eine orientierende Suche für den fehlenden Zeitraum vor 1991 sowie das Jahr 2012 durchgeführt (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1). Diese orientierende Suche ergab 2 vom pU nicht identifizierte Studien (Harrower 1985 [9] und Harrower 1990 [10]). Die Studiengrundlage, die der pU zum Nachweis der Gleichwertigkeit heranzieht, ist somit unvollständig.

3 der 5 vom pU genannten Studien weisen eine Studiendauer von weniger als 24 Wochen auf (Brodows 1992, Kilo 1992 und Rosenstock 1993) [4-6]. Diese Mindeststudiendauer erscheint jedoch notwendig, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können. Sie wurde auch vom pU selbst als Einschlusskriterium für den Nachweis eines Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin gewählt.

Auch die verbleibenden 4 Studien Birkeland 1994, Kitabchi 2000, Harrower 1985 und Harrower 1990 [7-10] sind nicht geeignet, um Aussagen zur Gleichwertigkeit von Glipizid und Glibenclamid zu treffen. So schließen die 3 Studien Birkeland 1994, Harrower 1985 und Harrower 1990 Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung ein (d. h., die unter Diät eine nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle aufweisen und/oder keine medikamentöse Vorbehandlung erhalten haben) [7,9,10]. Die Zulassung für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin besteht jedoch für Patienten im fortgeschrittenen Stadium (nicht ausreichende Kontrolle mit Metformin oder bereits mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt) [3]. In die vierten Studie, Kitabchi 2000, wurden bis auf eine Ausnahme Patienten mit einer Insulinvorbehandlung eingeschlossen und in der Studie selbst wurden die Sulfonylharnstoffe als Monotherapie, nicht jedoch in Kombination mit Metformin gegeben. Selbst unter einer Monotherapie erreichten die Patienten jedoch nach kurzer Zeit HbA1c-Werte deutlich unter 6 %, sodass auch hier von einem vergleichsweise frühen Krankheitsstadium auszugehen ist. Die Ergebnisse sind daher nicht ohne Weiteres für Patienten in dem für die Bewertung relevanten, fortgeschrittenen Stadium interpretierbar. Dazu müsste zunächst die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die zulassungskonforme Patientenpopulation nachgewiesen werden. Entsprechende Nachweise legt der pU nicht vor.



Dessen ungeachtet zeigt sich hinsichtlich der mittleren HbA1c- beziehungsweise HbA1-Wert-Veränderung in allen Studien eine zumindest numerisch stärkere HbA1(c)-Senkung unter Glibenclamid als unter Glipizid (HbA1[c]-Werte am Studienende, z. B. Kitabchi 2000: 5,76 % unter Glipizid vs. 5,13 % unter Glibenclamid nach 15 Monaten; Harrower 1985: 11 % unter Glipizid vs. 9 % unter Glibenclamid [HbA1]). Der Unterschied der mittleren HbA1-Veränderung im Vergleich zu Baseline war in Harrower 1985 statistisch signifikant zugunsten von Glibenclamid (Glipizid: 0,6 %, Glibenclamid: -2,8 %,  $p < 0,001$ , eigene Berechnung). Keine der Studien war auf den Nachweis der Gleichwertigkeit oder Nichtunterlegenheit von Glipizid gegenüber Glibenclamid ausgerichtet.

Insgesamt ist zwar der Ansatz des pU sinnvoll, um die Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glibenclamid oder Glimepirid nachzuweisen. Die vom pU durchgeführte Recherche nach entsprechenden Studien ist jedoch unvollständig und die vorliegenden Studien (einschließlich der vom IQWiG identifizierten Studien) sind nicht geeignet, um die Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glibenclamid oder Glimepirid im interessierenden Anwendungsgebiet (Kombination mit Metformin) nachzuweisen.

### ***Literaturrecherche zum Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glibenclamid oder Glimepirid***

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung zum Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glibenclamid oder Glimepirid befinden sich in Modul 5 des Dossiers.

Der pU hat zu dieser Fragestellung eine systematische Literaturrecherche nach RCTs in MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library durchgeführt. Die durchgeführten Suchen weisen Mängel auf.

Der pU hat bei der Recherche in MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library eine Einschränkung auf Studien ab 1991 bis 2011 vorgenommen, wodurch die Vollständigkeit des Studienpools nicht gewährleistet werden kann. Die Begründung des pU für die Einschränkung auf diesen Suchzeitraum ist aus den oben genannten Gründen nicht adäquat.

In den Recherchen wurde zusätzlich zur Intervention und Indikation nach der Vergleichsintervention gesucht und das Ergebnis mit einer AND-Verknüpfung verbunden. Das Cochrane Handbuch befürwortet, nicht alle Aspekte der Fragestellung bzw. des PICO-Schemas bei der Erstellung der Suchstrategie zu berücksichtigen. Als allgemeiner Aufbau einer Suchstrategie wird dort empfohlen: 1) Suchbegriffe zur Population, 2) Suchbegriffe zur Intervention, 3) Suchbegriffe zum Studientyp (z. B. Studienfilter für RCTs). Begriffe zu weiteren Aspekten einer Fragestellung sind im Titel, Abstract oder in den Schlagwörtern in den Datenbanken zumeist unvollständig abgebildet. Zwar schließt das Cochrane Handbook hier nicht explizit die Vergleichsintervention als Suchblock aus, allerdings ist es fraglich, ob eine solche Suche vollständig ist.

Der pU hat zudem auf die Durchführung einer Suche in Studienregistern verzichtet.

Um die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche zu überprüfen, wurde eine einfache Bool'sche Suche zu Glipizid nach RCTs in PubMed bis 1991 sowie für 2012 und eine Suche nach systematischen Übersichten in der Cochrane Library durchgeführt.

Dabei wurden 2 zusätzliche relevante Studien identifiziert [9,10].

Zusammenfassend ist die vom pU durchgeführte Suche nach Studien zum Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glibenclamid oder Glimepirid bereits aufgrund des eingeschränkten Suchzeitraums unvollständig.

### ***Angaben in Gutachten und Therapiehinweisen***

Der pU verweist auf eine Bewertung des Instituts für Klinische Pharmakologie des Klinikums Bremen-Mitte zum Wirkstoff Glimepirid aus dem Jahr 2006 [14] sowie die Beschlussfassung zum Therapiehinweis für Sitagliptin [15], in denen die Vergleichbarkeit von Glipizid mit Glimepirid oder Glibenclamid festgestellt worden sei. Darüber hinaus führt der pU die Eingruppierung von Glipizid in die gleiche Festbetragsgruppe wie Glimepirid und weitere Sulfonylharnstoffe an, wodurch die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit festgestellt sei.

Die vom pU vorgebrachten Argumente belegen nicht die Gleichwertigkeit von Glipizid und Glibenclamid oder Glimepirid. Weder die Bewertung des Klinikums Bremen-Mitte zum therapeutischen Nutzen des Sulfonylharnstoffs Glimepirid noch die Beschlussfassung des G-BA ist darauf ausgerichtet, einen Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glibenclamid oder Glimepirid zu erbringen. Dementsprechend liegt beiden Dokumenten keine systematische Aufbereitung der verfügbaren Evidenz zu dieser Fragestellung zugrunde. Die unsystematische Betrachtung von Arzneimittelempfehlungen und einzelnen Studien zum Vergleich der Sulfonylharnstoffe hinsichtlich der Senkung der HbA1c-Werte und des Auftretes von Hypoglykämien ist nicht ausreichend, um die Gleichwertigkeit dieser Wirkstoffe nachzuweisen.

Die Eignung der Glipizidstudie ergibt sich auch nicht durch den Hinweis des pU auf die bestehende Festbetragsgruppe zu Sulfonylharnstoffen. In der derzeitigen Fassung der Festbetragsliste (Stand 15.01.2013) ist Glipizid gar nicht gelistet [16].

### ***Betrachtung aktiv kontrollierter Studien für den Nachweis des Zusatznutzens***

Der pU begründet den Einschluss der direkt vergleichenden Studie mit Glipizid mit den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA [2], gemäß denen aktiv kontrollierte Studien vorrangig zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden sollen.

Es ist richtig, dass aktiv kontrollierte Studien vorrangig zum Nachweis des Zusatznutzens herangezogen werden sollen. Voraussetzung ist gemäß Verfahrensordnung jedoch, dass diese im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurden (§ 5 Abs. 5 Satz

2). Glipizid ist in Deutschland seit 2007 nicht mehr zugelassen und ist somit als zweckmäßige Vergleichstherapie ungeeignet.

### **Angabe einer alternativen Vergleichstherapie**

Aus Sicht des pU gibt es eine Patientenpopulation, die für die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Metformin + Sulfonylharnstoff) nicht geeignet ist und für die Insulin noch nicht angezeigt ist. Für diese Patientenpopulation nennt der pU zusätzlich die Kombinationsbehandlung von Metformin und DPP-4-Inhibitoren als alternative Vergleichstherapie. Die fehlende Eignung für Sulfonylharnstoffe sieht der pU hauptsächlich aufgrund eines möglichen Auftretens von Hypoglykämien und benennt hierzu mehrere Risikofaktoren, z. B. höheres Lebensalter und kardiovaskuläre Vorerkrankungen.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Gemäß Fachinformation von Glibenclamid gibt es für die vom pU aufgeführten Patientengruppen keine Gegenanzeigen [17]. Für das höhere Alter wird darauf hingewiesen, dass die Einstellung besonders vorsichtig erfolgen soll; dies bedeutet jedoch nicht, dass Sulfonylharnstoffe für solche Patienten nicht geeignet sind. Der pU schließt folglich auch ältere Patienten nicht aus der Studie zum Direktvergleich mit Glipizid aus. Patienten mit kürzlich zurückliegenden kardiovaskulären Vorerkrankungen werden zwar aus der Studie ausgeschlossen, dies gilt jedoch auch für die placebokontrollierten Studien zu Saxagliptin, in denen Sulfonylharnstoffe gar nicht eingesetzt wurden. Der pU legt überdies keinerlei Daten zum Nachweis eines Zusatznutzens von Saxagliptin plus Metformin gegenüber der von ihm gewählten alternativen zweckmäßigen Vergleichstherapie Sitagliptin plus Metformin vor.

### **Zusammenfassung**

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Glipizid ist nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet. Auch ein Nachweis der Gleichwertigkeit von Glipizid mit Glimепirid oder Glibenclamid wurde vom pU nicht erbracht. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen (vgl. Abschnitt 2.2).

### **Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Kombination aus Metformin und Saxagliptin in Kombination mit Insulin**

Für das Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin in Kombination mit Insulin hat der G-BA mangels Beratungsanfrage keine zweckmäßige Vergleichstherapie im Vorfeld festgelegt. Der pU schließt sich jedoch derjenigen zweckmäßigen Vergleichstherapie an, die der G-BA nach Ausführungen des pU im Rahmen einer Beratungsanfrage für die Einzelsubstanz Saxagliptin für das gleiche Anwendungsgebiet festgelegt hatte. Die Angaben zur verwendeten zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Modulen 3B und 4B sind jedoch inkonsistent. So nennt der pU an einigen Stellen nicht Humaninsulin, sondern Insulin ohne weitere Konkretisierung als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie, worunter beispielsweise auch Insulinanaloga zu fassen sind. Eine Begründung dafür fehlt.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen:

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird allein Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen. Ungeachtet dessen wird jeweils geprüft, ob Studien, in denen (auch) Insulinanaloga verwendet wurden, für die Nutzenbewertung geeignet sind.

## **2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4)**

### **2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu den Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in den Modulen 4A und 4B (jeweils in den Abschnitten 4.2.1 und 4.2.2) des Dossiers.

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin**

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin alleine nicht ausreichend kontrolliert sind, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA nachzuweisen. Die Bewertung soll auf Grundlage von randomisierten kontrollierten Studien und / oder Meta-Analysen erfolgen.

Der vom pU genannten Fragestellung wird nur in Teilen gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt:

#### ***Population***

Zusätzlich zu der vom pU genannten Patientenpopulation umfasst die Zielpopulation gemäß Zulassung auch Patienten, die bereits mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt wurden. Diese Patientenpopulation wird vom pU in den Einschlusskriterien nicht genannt. Eine Begründung für dieses Vorgehen fehlt.

#### ***Vergleichstherapie***

Der pU gibt an, den Zusatznutzen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen. Diese definiert der pU jedoch als Kombinationsbehandlung mit einem Sulfonylharnstoff und Metformin. Die Einschränkung des G-BA auf die Sulfonylharnstoffe Glibenclamid und Glimperid lässt der pU unberücksichtigt.

#### ***Endpunkte***

Mit Ausnahme der Endpunkte Gewichtsveränderung, Therapiezufriedenheit und Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sind die vom pU in seiner Fragestellung genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Der pU stuft Gewichtsveränderungen unter antidiabetischer Behandlung als unerwünschtes Ereignis ein und betrachtet sie als patientenrelevanten Endpunkt. Die blutzuckersenkende Behandlung kann jedoch per se und unabhängig von sonstigen substanzspezifischen Effekten Einfluss auf den Gewichtsverlauf haben, da bei Blutzuckerwerten oberhalb der sogenannten

Nierenschwelle Glukose über die Niere ausgeschieden wird, was mit einem Energieverlust verbunden ist. Gewichtsveränderungen bilden daher den Nutzen oder Schaden der blutzuckersenkenden Behandlung nicht ab. Darüber hinaus ist unklar, ob für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine Gewichtsreduktion in „normale“ Bereiche überhaupt mit einer Reduktion des Risikos für Folgeerkrankungen verbunden ist. Beobachtungsstudien zeigen, dass das Mortalitätsrisiko für diese Patienten mit „normalen“ BMI-Werten höher ist als für solche mit höheren BMI-Werten (Bereich 25 bis 30 kg/m<sup>2</sup>) [18]. Therapiezufriedenheit ist nicht als patientenrelevanter Endpunkt in der AM-NutzenV verankert und auch nicht mit gesundheitsbezogener Lebensqualität gleichzusetzen. Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle können ergänzende Informationen zur blutzuckersenkenden Wirkung (und damit zur Interpretation der Ergebnisse zu Hypoglykämien) geben, sind jedoch kein isolierter patientenrelevanter Endpunkt.

### ***Studientyp***

Die Angaben des pU zum Einschluss von Meta-Analysen in die Nutzenbewertung sind inkonsistent. So führt der pU in der Fragestellung an, den Zusatznutzen basierend auf den Daten aus randomisierten kontrollierten Studien und / oder Meta-Analysen nachzuweisen. Bei der weiteren Beschreibung der Kriterien für den Studieneinschluss (Modul 4A, Abschnitt 4.2.2) nennt der pU jedoch ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien. Gemäß der tabellarischen Darstellung der Ein- und Ausschlusskriterien sollen Meta-Analysen für den indirekten Vergleich eingeschlossen werden, wobei als Intervention alle Behandlungen mit Saxagliptin (Kombinations- und Monotherapie) und als Vergleichstherapie alle Behandlungen mit Sulfonylharnstoffen in Betracht kommen sollen.

Das Vorgehen des pU ist nicht adäquat. Ungeachtet der methodischen Anforderungen an einen indirekten Vergleich mit Meta-Analysen sind die vom pU definierte Intervention (Saxagliptin) sowie die Vergleichstherapie (alle Behandlungen mit Sulfonylharnstoffen) nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff und Metformin) zu treffen.

Insgesamt ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin und Metformin wird für die gemäß Fachinformation definierte Zielpopulation gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Sulfonylharnstoff [Glibenclamid oder Glimepirid]) durchgeführt. Es werden ausschließlich RCTs berücksichtigt.

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin**

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte nachzuweisen. Bei der Festlegung der einzuschließenden Patientenpopulationen orientiert

sich der pU an der bestehenden Zulassung. Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen inkonsistente Angaben vor. Der pU gibt an, den Zusatznutzen gegenüber Humaninsulin plus Metformin zu bewerten. Gemäß der tabellarischen Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien schließt der pU jedoch auch Studien mit Insulin plus Metformin in seine Nutzenbewertung ein. Die Bewertung des Zusatznutzens soll insgesamt auf Grundlage von randomisierten kontrollierten Studien erfolgen.

Der vom pU genannten Fragestellung wird zugestimmt. Für Studien, in denen (auch) Insulinanaloga verwendet wurden, wird jeweils geprüft, ob diese für die Nutzenbewertung geeignet sind.

Insgesamt ergeben sich keine weiteren Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

### **2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse**

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4A und 4B (jeweils in den Abschnitten 4.2.4 und 4.2.5) des Dossiers.

Da für beide Anwendungsgebiete für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin und Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie jeweils keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.7.1 und 2.7.2.3.2), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

### **2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung**

##### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

##### ***Studienliste des pU***

Der pU benennt in seiner Studienliste für die Therapie mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin 14 Studien, von denen er eine direkt vergleichende Studie (Studie D1680C00001) als relevant erachtet. In dieser Studie wird die freie Kombination aus Saxagliptin und Metformin im Vergleich zu dem Sulfonylharnstoff Glipizid untersucht.

Zusätzlich stellt der pU 2 placebokontrollierte Studien dar (Studien D1680C00006 und CV181014). Diese zieht er jedoch ausschließlich zur Bewertung des medizinischen Nutzens heran.

Es ergibt sich aus den weiteren vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

### ***Bibliografische Literaturrecherche***

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Metformin plus Saxagliptin hat der pU eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt, da für die Wirkstoffe Metformin und Saxagliptin als Monosubstanz Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende kleine Mängel:

Die Prüfung ergab Inkonsistenzen bei der Verwendung von Trunkierungen und Wortvarianten sowie Mängel bei der Darstellung der Suchstrategien. So hat der pU bei der Erstellung seiner Suchstrategien auf eine separate Suche nach MeSH- und Freitextbegriffen verzichtet. Zudem wurde die Suchstrategie nicht datenbankspezifisch angepasst.

### ***Studienregister***

Die laut Dossievorlage geforderte Suche in Studienregistern nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel: Im ICTRP Search Portal wurde der Begriff „Diabetes mellitus“ im Feld „Condition“ gesucht. Dies hat zur Folge, dass 12 Registereinträge, die nur „Diabetes“ beinhalten, nicht identifiziert wurden.

### ***Konsequenzen***

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde für die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie identifiziert. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde daher verzichtet.

### ***Weitere Untersuchungen***

Der pU hat die Möglichkeit, weitere Untersuchungen einzureichen. Da für die Endpunkte „kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität“ und „zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität“ die vom pU vorgelegten Studien aufgrund der geringen Beobachtungsdauer aus Sicht des pU eine geringe Aussagekraft hatten, hat er eine gemeinsame bibliografische Literaturrecherche nach systematischen Übersichten mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt.

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in MEDLINE und EMBASE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. So hat der pU für die Suche in MEDLINE und EMBASE validierte SR-Filter mit Suchbegriffen zu klinischen Studien durch eine AND-Verknüpfung kombiniert (z. B. S. 189, Zeile 34 von Modul 4A), wodurch die Sensitivität der Suche stark eingeschränkt wird.

Die Suchstrategie in EMBASE weist zudem einen Schreibfehler auf (S. 191, Zeile 31 von Modul 4A). Es wurden laut der Dokumentation der Strategie in Anhang 4-A falsche Suchzeilen miteinander verknüpft, dennoch erscheint die Trefferzahl nach einer Überprüfung plausibel.

Die Prüfung ergab weiterhin Inkonsistenzen bei der Verwendung von Trunkierungen und Wortvarianten sowie Mängel bei der Darstellung der Suchstrategien. So hat der pU bei der Erstellung seiner Suchstrategien auf eine separate Suche nach MeSH- und Freitextbegriffen verzichtet. Zudem wurde die Suchstrategie nicht datenbankspezifisch angepasst.

Bei der Dokumentation der Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherche finden sich darüber hinaus Inkonsistenzen zwischen den Angaben im Flowchart und im Fließtext (S. 140 und S. 142 von Modul 4A).

#### *Konsequenzen*

Wie in Abschnitt 2.7.2.7 erläutert, sind die vom pU genannten weiteren Untersuchungen nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin und Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Sulfonylharnstoff und Metformin) geeignet. Daher war die Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools nicht erforderlich.

#### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-A bis 4-C) des Dossiers.

#### *Studienliste des pU*

Der pU benennt in seiner Studienliste für die Therapie mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin 3 Studien, von denen er 1 Studie als relevant erachtet (Studie CV181057). In dieser Studie wurde die kombinierte Gabe von Saxagliptin, Metformin und Insulin gegenüber einer kombinierten Gabe von Placebo, Metformin und Insulin verglichen. Es ergibt sich aus den weiteren vorgelegten Unterlagen kein Hinweis darauf, dass diese Studienliste des pU unvollständig ist.

#### *Bibliografische Literaturrecherche*

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Metformin plus Saxagliptin hat der pU eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt, da für die Wirkstoffe Metformin und



Saxagliptin als Monosubstanz Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden.

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende kleine Mängel:

Die Prüfung ergab Inkonsistenzen bei der Verwendung von Trunkierungen und Wortvarianten sowie Mängel bei der Darstellung der Suchstrategien. So hat der pU bei der Erstellung seiner Suchstrategien auf eine separate Suche nach MeSH- und Freitextbegriffen verzichtet. Zudem wurde die Suchstrategie nicht datenbankspezifisch angepasst.

### ***Studienregister***

Die laut Dossievorlage geforderte Suche in Studienregistern nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde vom pU durchgeführt.

Aus der Prüfung der Suche in Studienregistern ergab sich folgender Mangel: Im ICTRP Search Portal wird der Begriff „Diabetes mellitus“ im Feld „Condition“ gesucht. Dies hat zur Folge, dass 12 Einträge, die nur „Diabetes“ beinhalten, nicht identifiziert wurden.

### ***Konsequenzen***

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde für die vorliegende Fragestellung keine relevante Studie identifiziert. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des vom pU vorgelegten Studienpools wurde daher verzichtet.

#### **2.7.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in den Modulen 4A und 4B (jeweils in den Abschnitten 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin**

Der pU führt für das Anwendungsgebiet Saxagliptin plus Metformin im Vergleich zu Sulfonylharnstoffen 3 Studien an. Darunter sind 2 placebokontrollierte Studien, aus denen der pU aber keine Aussagen zum Zusatznutzen ableitet. Die vom pU eingeschlossene Studie ist eine aktiv kontrollierte Studie (CV181054) zum Vergleich der freien Kombination aus Saxagliptin und Metformin mit dem Sulfonylharnstoff Glipizid in Kombination mit Metformin.

Da Glipizid ein derzeit in Deutschland nicht zugelassener Wirkstoff ist und der pU zudem keinen adäquaten Nachweis einer Gleichwertigkeit von Glipizid und der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vorbringt, wird die Studie nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Nähere Ausführungen siehe Abschnitt 2.7.1.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Der pU legt keine relevanten Ergebnisse für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Folglich kann anhand des vorliegenden Dossiers kein Beleg für einen Zusatznutzen für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Eine Bewertung der Endpunkte sowie der im Dossier dargestellten Ergebnisse entfällt daher.

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin**

Der Studienpool des pU für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin enthält eine Studie (CV181057). Die Studie CV181057 ist eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie, die darauf ausgerichtet ist, die Wirksamkeit von Saxagliptin (5 mg/Tag) in Kombination mit Insulin oder in Kombination mit Insulin und Metformin gegenüber Placebo zu untersuchen. Eingeschlossen wurden nach Angaben des pU erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker durch Insulin oder durch Insulin in Kombination mit Metformin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte (HbA1c-Wert  $\geq 7,5\%$  und  $\leq 11\%$ ). Zu Beginn der Studie durchliefen die Patienten eine 4-wöchige Einleitungsphase mit Diät und Bewegungstherapie. Die zuvor eingesetzte Basistherapie (Insulin, gegebenenfalls plus Metformin) sollte in der Einleitungsphase unverändert fortgeführt werden. Der Einleitungsphase folgte die Behandlungsphase.

Um Aussagen zum Zusatznutzen für die Zielpopulation zu treffen, betrachtet der pU für seine Bewertung ausschließlich die Ergebnisse der Patienten, die eine Vortherapie mit Insulin und mindestens 1700 mg Metformin erhalten und darunter keine ausreichend kontrollierte Blutzuckereinstellung erreicht hatten.

Die Berücksichtigung der zulassungskonformen Teilpopulation dieser Studie kann nachvollzogen werden. Allerdings ist die Studie aufgrund des Studiendesigns insgesamt nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin zu treffen. Dies wird im Folgenden erläutert.

Ein Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob Patienten mit einer unzureichenden Blutzuckereinstellung unter der Gabe von Metformin und Insulin (oder Insulin allein) von einer zusätzlichen Gabe von Saxagliptin (versus Placebo) profitieren. Daher waren die Patienten beider Behandlungsarme bei Eintritt in die Studie angehalten, die Vorbehandlung (Insulin, gegebenenfalls mit Metformin) unverändert fortzuführen. Unverändert hieß, dass die Metformindosis beibehalten und möglichst wenige Änderungen der Insulindosis vorgenommen werden sollten. Jegliche Änderungen der Insulindosierung mussten gemäß Angaben im Studienprotokoll vom Patienten mit dem Prüfarzt besprochen werden. Dieser sollte die Patienten zur Beibehaltung der Insulindosis ermutigen. Ebenfalls war gemäß dem Protokoll kein Wechsel des Therapieregimes und auch keine Gabe kurzwirksamen Insulins erlaubt. Die einzige Ausnahme bestand darin, dass Patienten, die bereits in der Vorbehandlung ein kurzwirksames Insulin als Bestandteil eines Premix erhielten, dieses weiter verwenden durften. Eine Verringerung der Insulindosis war nur erlaubt, wenn dies zwingend klinisch notwendig war und um eine Hypoglykämie zu vermeiden. Diese erste

Behandlungsphase (24 Wochen) wurde als „stabile Insulinphase“ bezeichnet und in der Studie als entscheidender Faktor gesehen, um Unterschiede zwischen Saxagliptin und Placebo bezüglich der glykämischen Kontrolle zu beobachten. Ein vorzeitiger Wechsel in die „flexible“, zweite, 28-wöchige Behandlungsphase der Studie (Anpassung von Insulindosis und -typ möglich) war nur möglich, wenn im Verlauf der ersten Behandlungsphase aufgrund gesundheitlicher Umstände eine Steigerung der Insulindosis von mehr als 20 % zwingend notwendig war oder eine fortgesetzte Hyperglykämie bestand (in Abhängigkeit von der Studiendauer: Nüchtern-Plasmaglukosewert > 240 mg/dL, > 220 mg/dL oder > 200 mg/dL).

Die Darstellung des Studiendesigns verdeutlicht, dass aufgrund der strikten Vorgaben während der ersten 24 Wochen keine Aussagen zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen werden können. Um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen, müsste die Gabe von Saxagliptin/Metformin/Insulin mit anderen Optimierungsstrategien wie beispielsweise der Optimierung von Insulin einschließlich eines Wechsels des Insulintyps oder -regimes verglichen werden. Dessen ungeachtet wäre bei der Interpretation der Daten zu beachten, dass die Vorgaben während der ersten Behandlungsphase keine realistischen Therapieentscheidungen darstellen. So würde in der Realität bereits bei geringeren Blutzuckerschwankungen eine Optimierung erfolgen, damit Hypo- und Hyperglykämien möglichst gar nicht erst auftreten, und nicht erst als Reaktion auf solche Ereignisse.

Die zweite Behandlungsphase (28 Wochen) wäre grundsätzlich für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet, da die Patienten die Insulindosierung und den Insulintyp patientenindividuell verändern durften. Nach welchen Kriterien der Wechsel zu einem anderen Insulintyp durchgeführt wurde und ob der Wechsel des Insulintyps und gegebenenfalls Insulinregimes von einer adäquaten Patientenschulung begleitet wurde, ist jedoch unklar. Strukturierte Schulungs- und Behandlungsprogramme spielen in Deutschland jedoch eine wesentliche Rolle bei der Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Insulin behandelt werden [19]. Darüber hinaus bestehen für die Interventions- und Kontrollgruppe zu Beginn dieser Studienphase aufgrund der ungleichen Behandlung in der ersten Studienphase keine gleichen Bedingungen mehr.

Insgesamt sind die Ergebnisse beider Behandlungsphasen und damit die gesamte Studie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Der pU legt keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens vor. Folglich kann anhand der vorliegenden Daten kein Beleg für einen Zusatznutzen für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abgeleitet werden. Eine Bewertung der Endpunkte sowie der im Dossier dargestellten Ergebnisse entfällt daher.

#### **2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Der pU legt keine relevanten Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin und Metformin beziehungsweise der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin vor. Daher sind auch die Ausführungen des pU zu Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen weitere Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzialen, Population etc.

#### **2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin und Metformin beziehungsweise der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen.

#### **2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin und Metformin beziehungsweise der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin herangezogen.

#### **2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen**

Die Angaben des pU zu Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.3.2.3) des Dossiers.

#### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin**

Der pU legt dar, dass über die Informationen aus randomisierten kontrollierten Studien hinaus unterstützende Daten aus Meta-Analysen herangezogen werden sollen. Als Grund nennt der pU, dass das Auftreten kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse (Morbidität und Mortalität) zwar in einzelnen randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sei, die Ergebnisse aufgrund der teilweise kurzen Behandlungsdauer und der geringen Anzahl kardialer Ereignisse jedoch eine geringe Aussagekraft besäßen.

Der pU bezieht daher eine Meta-Analyse mit Daten aus 8 randomisierten kontrollierten Studien mit Saxagliptin in die Bewertung des Zusatznutzens ein (Frederich 2010 [11]). Zudem legt der pU dar, bei geeigneter Datenlage einen indirekten Vergleich durchführen zu wollen, indem die Daten aus Frederich 2010 den Ergebnissen aus weiteren systematischen Übersichten zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegenübergestellt werden. Die Ergebnisse dieser Analyse bezieht der pU ebenfalls in seine Bewertung des Zusatznutzens ein.

Das Vorgehen des pU ist nicht adäquat. Unter den in Frederich 2010 zusammengefassten Studien finden sich lediglich 2 Studien, die mit Saxagliptin und Metformin durchgeführt wurden. Alle anderen Studien wurden mit Saxagliptin in der Monotherapie oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika durchgeführt. Die identifizierten 2 Meta-Analysen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie enthalten randomisierte Studien (Selvin 2008 [13]) oder Beobachtungsstudien (Rao 2008 [12]) zum Vergleich von Sulfonylharnstoffen mit verschiedenen oralen Antidiabetika.

Die Betrachtung dieser Meta-Analysen – separat oder in Form eines indirekten Vergleichs – ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin zu treffen. Die Analysen besitzen weder eine gemeinsame Bezugsgröße noch beschränken sie sich auf das interessierende Anwendungsgebiet (relevante Population sowie relevante Therapie [Kombination mit Metformin]). Die Ausführungen des pU zu Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen sind daher nicht relevant. Da zudem keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, entfallen weitere Kommentare zu Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

### **2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in den Modulen 4A und 4B (jeweils in Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich sowohl in Modul 4A (Kombination aus Saxagliptin und Metformin) als auch in Modul 4B (Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin) in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise jeweils auf die von ihm eingeschlossenen Studien. Die vorgelegten Daten sind jedoch für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant (siehe Abschnitte 2.7.1 und 2.7.2.3.2).

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Da keine relevanten Daten zum Vergleich der Kombination aus Saxagliptin und Metformin (mit oder ohne die kombinierte Gabe mit Insulin) mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, sind die Angaben des pU zur Aussagekraft der Nachweise für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zu verwerten.

#### **2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen

besteht, befinden sich in den Modulen 4A und 4B (jeweils in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3) des Dossiers.

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin**

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin basiert auf den Ergebnissen der randomisierten kontrollierten Studie D1680C00001 zum Vergleich der freien Kombination aus Saxagliptin und Metformin mit der Gabe von Glipizid und Metformin.

Für die Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie der Gesamtmortalität zieht der pU unterstützend Ergebnisse aus Meta-Analysen heran (siehe Abschnitt 2.7.2.7). Die Ergebnisse dieser Analyse bezieht der pU ebenfalls in seine Bewertung des Zusatznutzens ein. Der pU weist darauf hin, dass die Ergebnisse der Meta-Analyse beziehungsweise des indirekten Vergleichs der Meta-Analysen keine Belege oder Hinweise, sondern nur Anhaltspunkte liefern beziehungsweise hypothesengenerierend sein können. Diesbezüglich besteht jedoch eine Inkonsistenz zu den Angaben in Abschnitt 4.1 (Modul 4A), in dem der pU einen Hinweis auf einen Zusatznutzen bezüglich kardialer Ereignisse feststellt. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen (einschließlich Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) leitet der pU auf Grundlage der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten ab. Insgesamt leitet der pU einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab (siehe auch Modul 4A, Abschnitt 4.1).

Der pU trifft zudem auch Aussagen zum Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin für Patienten, bei denen die zweckmäßige Vergleichstherapie aus seiner Sicht nicht angewendet werden kann. Aus Sicht des pU zeigen die Ergebnisse der Studie D1680C00001, dass durch die Behandlung mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin die für Sulfonylharnstoff in der wissenschaftlichen Fachwelt diskutierten Nebenwirkungen signifikant reduziert werden können. Der pU leitet daraus einen beträchtlichen Zusatznutzen ab, ohne jedoch konkrete Daten für die von ihm definierte Patientengruppe im Vergleich zu der von ihm alternativ gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Sitagliptin plus Metformin) vorzulegen. Aussagen zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens trifft der pU nicht.

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine Daten vorgelegt wurden, die zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet sind. Nähere Ausführungen hierzu sind den Abschnitten 2.7.1 und 2.7.2.3.2 zu entnehmen.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Da keine relevanten Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin und Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, sind die Angaben des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht zu verwenden.

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin**

Zur Bewertung des Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin legt der pU die Ergebnisse der Studie CV181057 zugrunde. Der pU stellt im Einzelnen die Ergebnisse zu den aus seiner Sicht relevanten Endpunkten dar. Auf diesen Ergebnissen basierend lässt sich aus Sicht des pU ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableiten.

Diese Einschätzung wird nicht geteilt. Wie in Abschnitt 2.7.2.3.2 beschrieben, ist die vom pU vorgelegte Studie nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. Dementsprechend sind die Aussagen des pU zum Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin nicht relevant.

Es ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung:

- Da keine relevanten Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin gegenüber der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen, sind die Angaben des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht zu verwerten.

### **2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

#### **2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin und Metformin beziehungsweise der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin eingesetzt.

#### **2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

Die Begründung des pU für die Vorlage weiterer Untersuchungen befindet sich in Modul 4A (Abschnitt 4.5.2) des Dossiers.

### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin**

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens der Kombination aus Saxagliptin und Metformin herangezogen.

Im Dossier des pU werden jedoch weitere Untersuchungen zur Beschreibung der „kardiovaskulären Morbidität und Mortalität“ und der „zerebrovaskulären Morbidität und Mortalität“ unter einer Saxagliptinbehandlung beschrieben. Als Grund nennt der pU, dass das Auftreten kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse (Morbidität und Mortalität) zwar in einzelnen randomisierten kontrollierten Studien untersucht worden sei, die Ergebnisse

aufgrund der teilweise kurzen Behandlungsdauer und der geringen Anzahl kardialer Ereignisse jedoch eine geringe Aussagekraft besäßen.

Da die vom pU vorgelegten weiteren Untersuchungen nicht relevant sind, ist auch die Begründung des pU zur Vorlage dieser Untersuchungen nicht relevant. Damit entfallen weitere Kommentare zur Begründung des pU zur Vorlage weiterer Untersuchungen.

#### **2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen**

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

In Abschnitt 4.5.2 des Moduls 4A weist der pU jedoch auf die Studie SAVOR-TIMI 53 hin, in der 16 500 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem frühen kardiovaskulären Ereignis oder mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren aufgenommen sind. In dieser Studie soll die Überlegenheit von Saxagliptin (als Mono- oder Kombinationstherapie) in der Reduktion des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts gezeigt werden, allerdings gegenüber Placebo und nicht gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Ergebnisse dieser Studie werden im Jahr 2013 erwartet.

#### **2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Laut pU wurden keine Surrogatendpunkte verwendet. Da der pU keine relevanten Studien zum Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Festlegung des G-BA in die Bewertung einschließt, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.



### 3 Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt. Um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, ist Saxagliptin / Metformin grundsätzlich als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt. Die Zielpopulation beschränkt sich auf 2 Patientengruppen:

- Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind oder die bereits mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden (Bezeichnung: Kombination aus Saxagliptin und Metformin)
- Patienten, deren Blutzucker mit der Kombination aus Metformin und Insulin nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin)

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

###### Kombination aus Saxagliptin und Metformin

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Metformin plus Sulfonylharnstoff sieht der pU durch die Gewichtszunahme und Hypoglykämien 2 therapeutische Lücken. Diese soll Saxagliptin / Metformin schließen können.

###### Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin

Zum therapeutischen Bedarf werden vom pU keine relevanten Angaben gemacht.

##### 3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

###### GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU legt eine IMS Disease Analyzer-Studie der Einschätzung der Größe der Zielpopulation zugrunde. Diese Studie des Unternehmens IMS Health erfasst Verschreibungsdaten zu mit verschiedenen Antidiabetika behandelten Patienten im Jahr 2011 in Deutschland. Aus diesen detaillierten Daten soll sich die Anzahl der Typ-2-Diabetiker nach Medikationsstatus in Deutschland hochrechnen lassen. Um den IMS-Datensatz zu validieren, vergleicht der pU die hochgerechneten Prävalenzdaten mit denen in der Publikation von Hoffmann et al. aus dem Jahr 2011 [20]. Angesichts der hohen Übereinstimmung geht der pU von einer guten Repräsentativität der IMS Disease Analyzer-Studie aus.

Um die GKV-Zielpopulation zu berechnen, berücksichtigt der pU folgende Faktoren im IMS-Datensatz:

- a. Alter  $\geq$  18 Jahre
- b. Patienten, die eine Metformin-Tagesgesamtdosis von mindestens 2-mal 850 mg erhalten
- c. Anteil der GKV-Versicherten

Für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin nimmt der pU an, dass – trotz der maximal verträglichen Dosis von Metformin – bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle zusätzlich ein zweites orales Antidiabetikum (OAD) gegeben wird. Dazu zitiert er die „Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“ [21].

Analog geht der pU für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin davon aus, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Insulin und Metformin zusätzlich ein drittes OAD gegeben wird.

Unter Berücksichtigung oben genannter Faktoren berechnet der pU schrittweise die Anzahl der Patienten, die im IMS-Datensatz mit einer Zweierkombination (Metformin + OAD für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin) beziehungsweise mit einer Dreierkombination (Insulin + Metformin + OAD für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin) behandelt wurden, und rechnet die Daten für Deutschland hoch.

Die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation beträgt für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin 615 814 und für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin 113 849 Patienten.

### **Bewertung des Instituts**

Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar und plausibel. Über die IMS-Daten wird jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder ausgewiesen noch diskutiert. Die vom pU angegebenen Anzahlen der GKV-Patienten in der Zielpopulation sind in ihrer Größenordnung jedoch plausibel.

### **Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz**

Der pU vermutet, dass die Prävalenz und Inzidenz in Zukunft steigen. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

#### **3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

In dieser Dossierbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin auf Basis der Daten als „Zusatznutzen nicht belegt“ eingestuft (siehe Abschnitt 2.4).

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Zusätzlich zu den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien stellt der pU weitere Vergleichstherapien dar, welche in dieser Bewertung nicht berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 2.2).

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Für die Behandlungsdauer von Saxagliptin/Metformin und der zweckmäßigen Vergleichstherapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Diese Angaben sind korrekt.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Der pU gibt an, dass 2 Tabletten der Kombination Saxagliptin/Metformin täglich eingenommen werden. Diese Angabe ist korrekt. Für Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) sowie Insulin gibt der pU ausschließlich Defined Daily Doses (DDD) an, jedoch keine zugelassenen Dosierungen gemäß Fachinformation.

Weiterhin zieht der pU die Kosten für den Insulindosisunterschied (-1,86 IE) von den Jahrestherapiekosten für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin ab. Der pU führt als Begründung an, dass in diesem Behandlungsarm in der Studie CV181057 nach 52 Wochen durchschnittlich 1,86 IE Insulin weniger appliziert wurden. Dies kann nicht nachvollzogen werden. Zum einen sieht die Fach- und Gebrauchsinformation eine Reduktion der Insulingabe nicht regelhaft vor. Zum anderen ist die vom pU angenommene durchschnittliche Reduktion in der zugrunde liegenden Studie nicht statistisch signifikant. Darüber hinaus wird die Studie CV181057 als nicht relevant erachtet (siehe Abschnitt 2.3.1).

#### **3.2.3 Kosten**

Die Kosten von Saxagliptin/Metformin stellt der pU mit der Lauer-Taxe Stand September 2012 korrekt dar: 163,20 € nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung à 196 Tabletten.

Nicht nachvollziehbar ist die Kostendarstellung für Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) sowie Insulin, weil der Rabatt gemäß § 130a SGB V nicht berücksichtigt wird. Darüber hinaus gibt der pU zwar an, für jeden Wirkstoff die größte Packung ausgewählt zu haben; dies trifft für die Insulinpackung jedoch nicht zu. Allerdings sind die Kostenangaben in ihrer Größenordnung plausibel, auch wenn eine leichte Überschätzung vorliegt.

#### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen**

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen stellt der pU ausführlich und für Saxagliptin/Metformin, Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid)

nachvollziehbar dar. Weiterhin sollen laut pU bei der Applikation von Insulin Kosten für Einmalnadeln zur Insulinapplikation, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten anfallen. Dem kann das Institut nicht folgen, da sie die Fach- und Gebrauchsinformation bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient sind für das zu bewertende Arzneimittel in Höhe von 608,84 € nachvollziehbar.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient weichen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien leicht nach oben ab, da unter anderem kein Rabatt gemäß § 130a SGB V abgezogen wird.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU erwartet einen kleinen Versorgungsanteil vor dem Hintergrund einiger Steuerungsinstrumente wie Therapiehinweise, Leitlinien, insbesondere Disease-Management-Programme und Leitsubstanzquoten. Werden die Quoten vollkommen erreicht, so bleibt nach Darstellung des pU nur ein Anteil von ca. 11 % für OADs außerhalb der Klassen Metformin und Sulfonylharnstoffe.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Die Angaben zur Zielpopulation sind nachvollziehbar und plausibel. Über die IMS-Daten wird jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder ausgewiesen noch diskutiert. Dennoch ist im Hinblick auf das Dossier Linagliptin 2011 darauf hinzuweisen, dass sich eine Inkonsistenz in Bezug auf die Zahl der hochgerechneten diagnostizierten Typ-2-Diabetiker auf Grundlage der IMS Disease Analyzer-Studie zeigt (5 544 337 im Dossier Linagliptin versus 6 640 712 im zu bewertenden Dossier) [22]. Der Unterschied lässt sich nur zum Teil durch den unterschiedlichen Bezugszeitraum erklären (November 2009 bis Oktober 2010 im Dossier Linagliptin versus 2011 im zu bewertenden Dossier).

Die Kosten von Saxagliptin/Metformin stellt der pU korrekt dar. Nicht nachvollziehbar ist die Kostendarstellung für Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) sowie Insulin. Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patient weichen für die zweckmäßigen Vergleichstherapien leicht nach oben ab.

## **4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers**

### **4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)**

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

### **4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)**

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

#### **Allgemeine Angaben zum Arzneimittel**

Der pU beschreibt in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus der in der Wirkstoffkombination enthaltenen Wirkstoffe Saxagliptin und Metformin sowie anderer bereits in Deutschland zugelassenen oralen Antidiabetika.

#### **Zugelassene Anwendungsgebiete**

In Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2 des Dossiers beschreibt der pU Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, sowie mögliche weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete der zu bewertenden Kombination aus Saxagliptin und Metformin.

Abschnitt 2.2.3 des Dossiers soll über den internationalen Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels informieren. Der pU beschreibt in diesem Abschnitt den Zulassungsstatus der hier zu bewertenden Kombination aus Saxagliptin und Metformin (2,5 mg Saxagliptin/850 mg Metformin HCl immediate release; 2,5 mg Saxagliptin/1000 mg Metformin HCl immediate release) in Kanada und der Schweiz. Weiterhin wird erwähnt, dass zum Zeitpunkt der Dossiererstellung weltweit in 32 Ländern eine Zulassung der Kombination aus Saxagliptin und Metformin für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vorliege. Diese Angaben sind jedoch unzureichend, da für die einzelnen Länder das konkret zugelassene Anwendungsgebiet sowie das Datum der Zulassungserteilung nicht angegeben sind. Aufgrund der fehlenden Datumsangaben kann nicht bewertet werden, ob eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist. Dessen ungeachtet hat der pU eine bibliografische Recherche durchgeführt.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

### **4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)**

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich jeweils in Modul 3 A und Modul 3 B (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4.1 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus der Fach- oder Gebrauchsinformation ergeben. Die seitens des pU

gemachten Angaben sind insbesondere im Abgleich mit dem Inhalt der jeweiligen Abschnitte 3.4.3 für die Module 3A und 3B des Dossiers (Informationen aus dem Risk-Management-Plan) umfassend.

Abschnitt 3.4.2 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR ergeben. Da der EPAR zur Kombination aus Saxagliptin und Metformin keinen Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) enthält [23], wurden vom pU zu diesem Abschnitt (in Modul 3A und Modul 3B) keine entsprechenden Angaben gemacht.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

## **5 Zusammenfassung der Dossierbewertung**

### **5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete**

Die fixe Kombination aus Saxagliptin / Metformin ist für folgende Indikationen zugelassen:

#### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin**

Die Kombination aus Saxagliptin und Metformin ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind oder die bereits mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

#### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin**

Die Kombination aus Saxagliptin und Metformin ist in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

### **5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin ist Metformin plus Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid).

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

#### **Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin ist Metformin plus Humaninsulin.

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin gibt der pU als Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation 615 814 an und für die Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin 113 849. Diese Angaben sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel. Jedoch wird die hohe Unsicherheit in den Patientenzahlen vom pU nicht hinreichend abgebildet.

Tabelle 2: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anwendungsgebiet	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Saxagliptin/Metformin	bezogen auf Kombination aus Saxagliptin und Metformin	615 814 <sup>a</sup>	Die Angaben sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel, jedoch wird die Unsicherheit in den Patientenzahlen nicht hinreichend abgebildet.
Saxagliptin/Metformin+Insulin	bezogen auf Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin	113 849 <sup>a</sup>	
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung			



#### 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Die Angaben des pU über die Jahrestherapiekosten pro Patient von Saxagliptin / Metformin sind nachvollziehbar. Dagegen weichen die Angaben über die Jahrestherapiekosten pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapien leicht nach oben ab, da unter anderem der Rabatt gemäß § 130a SGB V keine Berücksichtigung findet.

Tabelle 3: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
<b>Kombination aus Saxagliptin und Metformin</b>			Die Angaben des pU über die Jahrestherapiekosten pro Patient von Saxagliptin / Metformin sind nachvollziehbar. Dagegen weichen die Angaben über die Jahrestherapiekosten pro Patient der zweckmäßigen Vergleichstherapien leicht nach oben ab.
Saxagliptin/Metformin	Zielpopulation bezogen auf die Kombination aus Saxagliptin und Metformin	608,84 <sup>a</sup>	
Sulfonylharnstoff <sup>b</sup> + Metformin		136,15 bis 156,82 <sup>a</sup>	
<b>Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin</b>			
Saxagliptin/Metformin + Insulin	Zielpopulation bezogen auf die Kombination aus Saxagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin	1328,16 <sup>a</sup>	
Metformin + Humaninsulin		805,56 <sup>a</sup>	
a: Angabe des pU b: Unter dem Sulfonylharnstoff sind Glibenclamid und Glimperid zu verstehen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung			

#### 5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ präsentiert. Eine Anpassung seitens des Instituts erfolgte nicht. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 des vorliegenden Dokuments zu entnehmen.

*Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung gelten, bis auf die insulinspezifischen Angaben, für beide Kodierungen gleichermaßen.*

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

*Metformin, die sie auch bisher eingenommen haben. Wenn Komboglyze® in Kombination mit Insulin angewendet wird, kann es erforderlich sein, die Insulin-Dosis zu reduzieren, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern.*

*Bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) sollte Komboglyze® mit Vorsicht, unter Überwachung der Nierenfunktion, angewandt werden. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für immunsupprimierte Patienten liegen keine Erfahrungen über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Saxagliptin vor. Zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Komboglyze bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren liegen keine Daten vor.*

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

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

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

*Bei Behandlung mit Saxagliptin wurde gelegentlich über Pankreatitiden berichtet. Die Patienten sollten über das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis informiert werden: persistierende, starke Abdominalschmerzen. Beim Verdacht auf eine Pankreatitis, sollten Komboglyze und andere potenziell unter Verdacht stehende Arzneimittel abgesetzt werden.*

*Da Komboglyze® Metformin enthält, sollte die Behandlung 48 Stunden vor einer geplanten Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie oder vor einer geplanten intravaskulärer Anwendung jodierter Kontrastmittel bei radiologischen Untersuchungen unterbrochen werden. Komboglyze® sollte in der Regel nicht früher als*

*48 Stunden danach wieder eingenommen werden, und nur, nachdem die Nierenfunktion erneut untersucht und für normal befunden wurde.*

*Da unter Saxagliptin Hautausschlag beobachtet wurde, wird im Rahmen der Routinebetreuung von T2D-Patienten eine Überwachung hinsichtlich Hauterkrankungen, wie z. B. Blasenbildung, Ulzeration oder Hautausschlag empfohlen.*

*Die Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Saxagliptin reduzieren. Die im EPAR beschriebenen, routinemäßigen Pharmakovigilanz-Maßnahmen im Rahmen des Risk Management Plans wurden vom Committee for Medicinal Products for Human Use als adäquat zur Überwachung der Sicherheit dieses Produkts angesehen. Die Inzidenzen von Pankreatitiden, Malignomen, Überempfindlichkeitsreaktionen und anderen wichtigen potenziellen unerwünschten Ereignissen werden in laufenden kardiovaskulären Langzeit-Outcomestudien als Sicherheitsparameter erfasst. Weitere Aktivitäten zur Risikominimierung wurden nicht als notwendig erachtet.*

## 6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 06.12.2012 [Zugriff: 04.02.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO\\_2012-12-06.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO_2012-12-06.pdf).
3. AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten, Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2012 [Zugriff: 01.02.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Brodows RG. Benefits and risks with glyburide and glipizide in elderly NIDDM patients. *Diabetes Care* 1992; 15(1): 75-80.
5. Kilo C, Meenan A, Bloomgarden Z. Glyburide versus glipizide in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Ther* 1992; 14(6): 801-812.
6. Rosenstock J, Corrao PJ, Goldberg RB, Kilo C. Diabetes control in the elderly: a randomized, comparative study of glyburide versus glipizide in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Ther* 1993; 15(6): 1031-1040.
7. Birkeland KI, Furuseth K, Melander A, Mowinckel P, Vaaler S. Long-term randomized placebo-controlled double-blind therapeutic comparison of glipizide and glyburide: glycemic control and insulin secretion during 15 months. *Diabetes Care* 1994; 17(1): 45-49.
8. Kitabchi AE, Kaminska E, Fisher JN, Sherman A, Pitts K, Bush A et al. Comparative efficacy and potency of long-term therapy with glipizide or glyburide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 2000; 319(3): 143-148.
9. Harrower AD. Comparison of diabetic control in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated with different sulphonylureas. *Curr Med Res Opin* 1985; 9(10): 676-680.
10. Harrower AD, Wong C. Comparison of secondary failure rate between three second generation sulphonylureas. *Diabetes Res* 1990; 13(1): 19-21.
11. Frederich R, Alexander JH, Fiedorek FT, Donovan M, Berglind N, Harris S et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes. *Postgrad Med* 2010; 122(3): 16-27.
12. Rao AD, Kuhadiya N, Reynolds K, Fonseca VA. Is the combination of sulfonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? A meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2008; 31(8): 1672-1678.
13. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2008; 168(19): 2070-2080.
14. Institut für Klinische Pharmakologie Klinikum Bremen Mitte. Glimperid: Hinweise zur Indikation und therapeutischem Nutzen. 12.2006.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage 4: Therapiehinweis zu Sitagliptin [online]. 10.04.2008 [Zugriff: 01.02.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-655/2008-04-10-AMR4-Sitagliptin_BAnz.pdf).
16. GKV-Spitzenverband. Festbetragsarzneimittel nach §35a SGB V [online]. 15.01.2013 [Zugriff: 01.02.2013]. URL: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/fbag/downloadcenter/2013/januar/01-15/festbetrage-20130115.pdf>.
17. Heumann. Glibenclamid 3,5 Heumann: Fachinformation [online]. 07.2010 [Zugriff: 31.01.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Carnethon MR, De Chavez PJ, Biggs ML, Lewis CE, Pankow JS, Bertoni AG et al. Association of weight status with mortality in adults with incident diabetes. JAMA 2012; 308(6): 581-590.
19. Bundesministerium für Gesundheit. Zwanzigste Verordnung zur Änderung der Risikostruktur-Ausgleichsverordnung (20. RSA-ÄndV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2009; (35): 1542-1569.
20. Hoffmann F, Icks A. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. Diabet Med 2011; 28(8): 919-923.
21. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Arzneiverordnung in der Praxis 2009; 36(Sonderheft 1 Therapieempfehlungen): 1-43.
22. Boehringer Ingelheim International. Linagliptin (Trajenta): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 28.09.2011 [Zugriff: 05.02.2013]. URL: [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-24/2011-09-28\\_Modul3A\\_Linagliptin.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-24/2011-09-28_Modul3A_Linagliptin.pdf).
23. European Medicines Agency. Komboglyze: European public assessment report [online]. 16.12.2011 [Zugriff: 01.02.2013]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002059/WC500119390.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002059/WC500119390.pdf).

## Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Breidert, Matthias	nein	nein / nein	ja / nein	nein / nein	ja	nein

### Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Westermann, Sabine; Deutscher Diabetiker Bund e. V.	nein	nein / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

*Ergänzende Frage zu Frage 2:* Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Ergänzende Frage zu Frage 3:* Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

*Frage 4:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

*Ergänzende Frage zu Frage 4:* Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

---

<sup>2</sup> Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

*Frage 5:* Haben Sie und / oder hat die Einrichtung<sup>2</sup>, bei der Sie angestellt sind beziehungsweise die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?