

IQWiG-Berichte – Nr. 443

**Saxagliptin/Metformin  
(Diabetes mellitus Typ 2) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V  
(Ablauf Befristung)**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A16-43  
Version: 1.0  
Stand: 29.09.2016

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Saxagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

04.07.2016

**Interne Auftragsnummer:**

A16-43

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 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:**

- Andreas Barthel, Medicover GmbH, MVZ für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, Bochum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

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

- Jana Kalz
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Michael Köhler
- Fabian Lotz
- Regine Potthast
- Christoph Schürmann
- Anja Schwalm
- Dorothea Sow
- Min Zhou

**Schlagwörter:** Saxagliptin, Metformin, Diabetes mellitus Typ 2, 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>2</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 Fragestellung A: Saxagliptin/Metformin</b> .....	<b>11</b>
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A) .....	11
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A) .....	13
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A) .....	14
<b>2.4 Fragestellung B: Saxagliptin/Metformin plus Insulin</b> .....	<b>15</b>
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B) .....	15
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B) .....	17
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B) .....	17
<b>2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b> .....	<b>18</b>
<b>2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</b> .....	<b>19</b>
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	19
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A und 4 B).....	20
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien .....	20
2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	21
Verzerrungsaspekte .....	21
2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....	22
2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	22
2.6.2.3.2 Studienpool .....	23
2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	23
2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	24

2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	24
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen .....	24
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	24
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	24
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	25
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	25
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	25
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	25
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	25
<b>3</b>	<b>Kosten der Therapie .....</b>	<b>26</b>
<b>3.1</b>	<b>Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....</b>	<b>26</b>
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	26
3.1.2	Therapeutischer Bedarf .....	26
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	26
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	28
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3) .....</b>	<b>28</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	28
3.2.2	Verbrauch .....	28
3.2.3	Kosten.....	29
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	29
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	29
3.2.6	Versorgungsanteile .....	29
<b>3.3</b>	<b>Konsequenzen für die Bewertung.....</b>	<b>29</b>
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>31</b>
<b>4.1</b>	<b>Zugelassene Anwendungsgebiete.....</b>	<b>31</b>
<b>4.2</b>	<b>Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>	<b>31</b>

<b>4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen .....</b>	<b>32</b>
<b>4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>32</b>
<b>4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>33</b>
<b>5 Literatur .....</b>	<b>35</b>
<b>Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>38</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin .....	5
Tabelle 3: Saxagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin .....	9
Tabelle 5: Saxagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	18
Tabelle 6: Vergleichstherapie des pU .....	19
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	27
Tabelle 8: Saxagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens .....	31
Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	32
Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient .....	32

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung



## 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 fixen Kombination aus Saxagliptin und Metformin (Saxagliptin/Metformin) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.07.2016 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 15.11.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 01.10.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2015 aus. Dieses Befristungsende wurde mit Beschluss vom 19.02.2015 bis zum 01.07.2016 verlängert. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Saxagliptin/Metformin erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

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.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 pU 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 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 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 2.5	<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 2.6	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 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<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 von Saxagliptin/Metformin gemäß § 35a SGB V beauftragt. Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmals zum 15.11.2012 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Dieses wurde in der Dossierbewertung A12-16 sowie dem zugehörigen Addendum A13-14 bewertet. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 01.10.2013 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2015 aus. Dieses Befristungsende wurde mit Beschluss vom 19.02.2015 bis zum 01.07.2016 verlängert. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 04.07.2016 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Saxagliptin und Metformin (Saxagliptin/Metformin) bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **Saxagliptin/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 von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.
- **Saxagliptin/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.

Die Bewertung wird für 2 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
A	Saxagliptin/Metformin.	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
B	Saxagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

In Bezug auf die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU für beide Fragestellungen den Vorgaben des G-BA.

Für die Fragestellung A beschränkt der pU die Sulfonylharnstoffe jedoch nicht auf Glibenclamid und Glimepirid und benennt für diese Fragestellung zusätzlich Glipizid als Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde für beide Fragestellungen gegenüber den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt. Für Fragestellung A wurden Studien mit Glipizid ebenfalls berücksichtigt und separat bewertet.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

### Studie SAVOR-TIMI 53

Zu beiden Fragestellungen legt der pU Auswertungen der Studie SAVOR-TIMI 53 vor. Bei der Studie SAVOR-TIMI 53 handelt es sich um eine mehrjährige RCT, die bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko durchgeführt wurde und in der Saxagliptin mit Placebo (jeweils zusätzlich zu einer „Standardtherapie“) verglichen wurde. Ziel dieser Studie war es sowohl auszuschließen, dass unter Saxagliptin kardiovaskuläre Ereignisse häufiger auftreten als unter Placebo (Auflage der Zulassungsbehörden), als auch nachzuweisen, dass Saxagliptin kardiovaskuläre Ereignisse reduziert (Therapieziel beim Einsatz von Saxagliptin).

Bei den vom pU dargestellten fragestellungsbezogenen Auswertungen werden jeweils unterschiedliche Teilpopulationen der Studie SAVOR-TIMI 53 betrachtet, mit denen der pU einen Vergleich zwischen Saxagliptin/Metformin und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie anstrebt. Diese sind für die Fragestellungen nicht geeignet, da entweder die Strukturgleichheit zwischen den vom pU gebildeten Vergleichsgruppen aufgehoben ist (Fragestellung A) und/oder ein Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht gegeben ist (Fragestellungen A und B).

Davon unabhängig ist die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund ihrer Größe und der untersuchten Endpunkte (insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse und Gesamtmortalität) von besonderer Bedeutung für das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten entsprechen jedoch zum Großteil nicht der Zielpopulation der vorliegenden Nutzenbewertung. Der Anteil der Patienten der Gesamtpopulation, die entweder kein Metformin oder Metformin in einer Dosierung unter 1700 mg/Tag erhielten, lag zwischen 47 % und 65 % (die genaue Anzahl ist den Angaben in den Studienunterlagen nicht zu entnehmen).

Die Studie SAVOR-TIMI 53 wird einschließlich ihrer Limitationen in der Nutzenbewertung A16-42 zu Saxagliptin (Monosubstanz) detailliert bewertet und beschrieben, die zeitgleich mit der vorliegenden Nutzenbewertung der Fixkombination veröffentlicht wird.

## **Ergebnisse**

### ***Fragestellung A: Saxagliptin/Metformin***

Der pU schließt für Fragestellung A 3 randomisierte kontrollierte Studien (RCT) mit Saxagliptin ein: Studie D1680C00001, Studie D1680L00002 und die Studie SAVOR-TIMI 53.

Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 wurden bereits in der Erstbewertung von Saxagliptin/Metformin (A12-16) bzw. in dem zugehörigen Addendum zur Erstbewertung (A13-14) bewertet. Der pU legt im jetzigen Dossier keine neuen Daten zu den beiden Studien vor. Die Ergebnisse entsprechen denen der Erstbewertung.

Die vom pU für die Fragestellung A vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Der pU wählt aus beiden Behandlungsarmen der Studie Patienten aus, die eine für die Fragestellung A zulassungskonforme Vorbehandlung erhalten haben. Von dieser Teilpopulation wählt der pU aus der Saxagliptin-Gruppe nur diejenigen Patienten aus, die nach der Randomisierung zu Saxagliptin mit einer antidiabetischen Begleitmedikation mit Ausnahme von Sulfonylharnstoffen (Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie) behandelt wurden. In der Placebogruppe wählt der pU diejenigen Patienten aus, denen innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Sulfonylharnstoffe als Teil ihrer antidiabetischen Begleitmedikation verabreicht wurden. Durch dieses Vorgehen ist die Strukturgleichheit zwischen den vom pU gebildeten Vergleichsgruppen nicht gegeben. Dies zeigt sich bereits an den drastisch unterschiedlichen Patientenzahlen: Es wurden 563 (6,8 %) Patienten der Saxagliptin-Gruppe und 24 (0,3 %) Patienten der Vergleichsgruppe in die Auswertung eingeschlossen.

Die vom pU vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 zu Fragestellung A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit der einer Metformin-Monotherapie allein nicht

ausreichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Fragestellung B: Saxagliptin/Metformin plus Insulin***

Der pU identifiziert die Studien CV181057 und SAVOR-TIMI 53, die er für die Bewertung der Fragestellung B heranzieht. Die Studie CV181057 hatte der pU bereits für die Erstbewertung von Saxagliptin/Metformin (A12-16) vorgelegt. Der pU legt im Dossier keine neuen Daten zu dieser Studie vor. Die Ergebnisse entsprechen denen der Erstbewertung.

Die vom pU für die Fragestellung B vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Der pU wählt aus beiden Behandlungsarmen der Studie diejenigen Patienten aus, die eine für die Fragestellung B zulassungskonforme Vorbehandlung mit Metformin  $\geq 1700$  mg und Insulin erhalten haben und entsprechend der Zulassung keine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von  $< 60$  ml/min) aufwiesen. Die Strukturgleichheit zwischen den Vergleichsgruppen der so gebildeten Teilpopulation bleibt in diesem Fall mit hoher Wahrscheinlichkeit erhalten. Das Design der Studie SAVOR-TIMI 53 gewährleistet jedoch keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Zielpopulation der Fragestellung B sind Patienten, deren Blutzucker durch die Behandlung mit Insulin plus Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist. Für die Patienten besteht somit ein Optimierungsbedarf der antidiabetischen Therapie. Im Saxagliptinarm ist eine Therapieeskalation durch Saxagliptin gegeben. Im Vergleichsarm ist hingegen keine Optimierung der begleitenden Insulintherapie gewährleistet. Aus dem Studienbericht der Studie SAVOR-TIMI 53 geht hervor, dass in der Gesamtpopulation der Studie weniger als ein Drittel der Patienten eine Erhöhung ihrer Insulindosis um  $\geq 25$  % für mindestens 3 Monate erhielten. Dabei bleibt unklar, ob diese Therapien entsprechend den Zulassungsvorgaben der Fachinformation eingesetzt wurden und der Vorgabe des G-BA (Humaninsulin) entsprechen.

Selbst wenn man dann davon ausgehen würde, dass ein Großteil der vom pU gebildeten Teilpopulation keine Therapieeskalation benötigt, ist die vom pU vorgelegte Auswertung ungeeignet: Die Teilpopulation entspricht dann nicht der Zulassung von Saxagliptin/Metformin (und damit nicht der Zielpopulation für Fragestellung B), da die Notwendigkeit einer Therapieeskalation Voraussetzung für den Einsatz von Saxagliptin/Metformin ist.

Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin plus Insulin für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit Insulin und Metformin nicht ausreichend kontrolliert ist, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin.

Tabelle 3: Saxagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Saxagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
B	Saxagliptin/Metformin plus Insulin	Metformin + Humaninsulin <i>(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.



## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Saxagliptin und Metformin (Saxagliptin/Metformin) bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 in den folgenden zugelassenen Indikationen:

- **Saxagliptin/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 von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.
- **Saxagliptin/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.

Darüber hinaus ist Saxagliptin/Metformin auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff zugelassen. Aufgrund des G-BA Beschlusses vom 01.10.2013 ist der Zusatznutzen dieser Dreifach-Kombinationstherapie nicht belegt [3]. Dieser Beschluss wurde nicht befristet und ist nicht Gegenstand dieser Bewertung.

Die Bewertung wird für 2 Fragestellungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
A	Saxagliptin/Metformin.	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)
B	Saxagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

In Bezug auf die Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU für beide Fragestellungen den Vorgaben des G-BA.

Für die Fragestellung A beschränkt der pU die Sulfonylharnstoffe jedoch nicht auf Glibenclamid und Glimperid und benennt für diese Fragestellung zusätzlich Glipizid als Vergleichstherapie.

Die vorliegende Nutzenbewertung wurde für beide Fragestellungen gegenüber den vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien durchgeführt. Für Fragestellung A wurden Studien mit Glipizid ebenfalls berücksichtigt und separat bewertet.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden RCT mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### **SAVOR-TIMI 53**

Zu beiden Fragestellungen legt der pU Auswertungen der Studie SAVOR-TIMI 53 vor. Bei der Studie SAVOR-TIMI 53 handelt es sich um eine mehrjährige RCT, die bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko durchgeführt wurde und in der Saxagliptin mit Placebo (jeweils zusätzlich zu einer „Standardtherapie“) verglichen wurde. Ziel dieser Studie war es sowohl auszuschließen, dass unter Saxagliptin kardiovaskuläre Ereignisse häufiger auftreten als unter Placebo (Auflage der Zulassungsbehörden), als auch nachzuweisen, dass Saxagliptin kardiovaskuläre Ereignisse reduziert (Therapieziel beim Einsatz von Saxagliptin) [4].

Bei den fragestellungsbezogenen Auswertungen werden jeweils unterschiedliche Teilpopulationen der Studie SAVOR-TIMI 53 betrachtet, mit denen der pU einen Vergleich zwischen Saxagliptin und der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie anstrebt. In den nachfolgenden Abschnitten 2.3 und 2.4 zu den Fragestellungen A und B wird unter anderem bewertet, ob diese fragestellungsbezogenen Auswertungen der SAVOR-TIMI 53-Studie für die Nutzenbewertung geeignet sind.

Davon unabhängig ist die Studie SAVOR-TIMI 53 aufgrund ihrer Größe und der in ihr untersuchten Endpunkte von besonderer Bedeutung für das Anwendungsgebiet Diabetes mellitus Typ 2. Allerdings entspricht die Gesamtpopulation zum Großteil nicht der Zielpopulation der Fixkombination Saxagliptin/Metformin. In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden Patienten eingeschlossen, die nicht mit Metformin behandelt wurden (ca. 30 % der Gesamtpopulation) sowie Patienten, die Metformin unterhalb der für die Fixkombination vorgesehenen Dosierung von 1700 mg/Tag erhalten haben (ca. 17 % bis 35 % der Gesamtpopulation, die genaue Anzahl ist den Angaben in den Studienunterlagen nicht zu entnehmen). Insgesamt handelt es sich somit um ca. 47 % bis 65 % der Gesamtpopulation, die nicht der Zielpopulation der Fixkombination Saxagliptin/Metformin entsprechen.

Die Angaben zum Studiendesign und zu den Ergebnissen der Studie SAVOR-TIMI 53 sowie die Limitationen der Studie sind in der Nutzenbewertung A16-42 zu Saxagliptin dargestellt und bewertet (siehe Anhang A der Dossierbewertung A16-42 [5]).

## **2.3 Fragestellung A: Saxagliptin/Metformin**

### **2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung A)**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Saxagliptin (Stand zum 04.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Saxagliptin (letzte Suche am 01.04.2016)
- Suche in Studienregistern zu Saxagliptin (letzte Suche am 05.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Saxagliptin (letzte Suche am 11.07.2016)

Durch die Überprüfung wurden keine weiteren als die vom pU im Dossier genannten Studien identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 3 RCT mit Saxagliptin, die er für Fragestellung A heranzieht: Studie D1680C00001 [6,7], Studie D1680L00002 [8] und die Studie SAVOR-TIMI 53 (D1680C00003) [4]. Die Studien D1680C00001 und D1680L00002 hatte der pU bereits für die Erstbewertung von Saxagliptin/Metformin (A12-16 [9]) bzw. in dem zugehörigen Addendum zur Erstbewertung (A13-14 [10]) vorgelegt. Die Studie SAVOR-TIMI 53 hat der pU mit dem jetzigen Dossier neu vorgelegt.

#### **Studien D1680C00001 und D1680C00002**

Die beiden Studien D1680C00001 und D1680L00002 wurden bereits in der Dossierbewertung A12-16 bzw. dem Addendum A13-14 bewertet. Der pU legt im jetzigen Dossier keine neuen Daten zu den beiden Studien vor. Alle relevanten Informationen sind daher der Dossierbewertung A12-16 [9], dem Addendum A13-14 [10] sowie dem Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Saxagliptin/Metformin [11] zu entnehmen.

#### **Studie SAVOR-TIMI 53**

In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden therapienaive oder vorbehandelte Patienten ab 40 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem HbA1c-Wert von 6,5 % bis < 12 % bei Studienbeginn eingeschlossen. Zudem war das Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung und / oder multipler kardiovaskulärer Risikofaktoren eine Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie. Die Patienten wurden stratifiziert nach dem kardiovaskulären Risiko und der Schwere der Niereninsuffizienz zu Studienbeginn entweder einem Saxagliptinarm oder dem Placeboarm randomisiert zugeteilt.

Das Design und die Patientencharakteristika der Studie SAVOR-TIMI 53 sind im Anhang A der Dossierbewertung A16-42 ausführlich beschrieben.

In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 entspricht daher zum größten Teil nicht der Zielpopulation der Fragestellung A (Saxagliptin/Metformin). Für Fragestellung A selektiert der pU aus der Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 daher Patienten, die ausschließlich mit einer Metformindosis von  $\geq 1700$  mg vorbehandelt waren und entsprechend der Zulassung keine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von  $< 60$  ml/min) aufwiesen. Zusätzlich hat der pU nach eigenen Angaben Patienten mit weiteren Kontraindikationen gegen Metformin ausgeschlossen. Welche Kontraindikationen dies sind und wie viele Patienten davon betroffen sind, geht aus den Unterlagen des pU allerdings nicht hervor.

Diese mit Metformin zulassungskonform vorbehandelte Teilpopulation entspricht der Zielpopulation für Fragestellung A. Allerdings war aufgrund des Studiendesigns der SAVOR-TIMI 53 Studie (Vergleich Saxagliptin vs. Placebo, jeweils zusätzlich zu einer „Standardtherapie“) kein direkter Vergleich der Kombination Saxagliptin/Metformin mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin plus Sulfonylharnstoff) möglich, da die Patienten in beiden Behandlungsgruppen im weiteren Studienverlauf begleitend antidiabetische Medikationen, bestehend aus vielfältigen Therapieoptionen, erhalten konnten.

Der pU betrachtet daher in der Saxagliptin-Gruppe nur diejenigen Patienten, die nach der Randomisierung zu Saxagliptin mit einer antidiabetischen Begleitmedikation mit Ausnahme von Sulfonylharnstoffen (Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie) behandelt wurden. Der pU wählt nach eigenen Angaben dieses Vorgehen, um auszuschließen, dass der Behandlungseffekt durch die Gabe der Vergleichstherapie (Sulfonylharnstoff) im Interventionsarm verzerrt wird. In der Placebogruppe wählt der pU diejenigen Patienten aus, denen innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung zu Placebo zusätzlich Sulfonylharnstoffe als Teil ihrer antidiabetischen Begleitmedikation verabreicht wurden. Der pU betrachtet dies als eine „Imitation einer direkten Randomisierung“ zu Sulfonylharnstoff.

Der pU weist darauf hin, dass durch die unterschiedliche Selektion in den beiden Behandlungsgruppen die Randomisierung nicht erhalten bleibt, was zu einem hohen Verzerrungspotenzial führe. Der pU sieht in dieser Analyse dennoch die bestmögliche Annäherung an die Vorgaben dieser Fragestellung.

Das Vorgehen des pU ist aus mehreren Gründen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet.

- 1) Bereits die Patientenzahlen der vom pU ausgewählten Gruppen zeigen deutlich, dass nicht von einer Strukturgleichheit der vom pU gebildeten Vergleichsgruppen ausgegangen werden kann. In der Studie SAVOR-TIMI 53 wurden die Patienten in einem Verhältnis von 1:1 den beiden Behandlungsgruppen zugeordnet (8280 Patienten dem Saxagliptinarm bzw. 8212 Patienten dem Placeboarm). Die vom pU für die Fragestellung A gebildete Teilpopulation umfasst 563 Patienten aus der Saxagliptingruppe (6,8 %) und 24 Patienten aus der Placebogruppe (0,3 %).
- 2) Die HbA1c- und Nüchternplasmaglukose-Werte zu Studienbeginn belegen, dass die Vergleichsgruppen des pU nicht strukturgleich waren: Der HbA1c-Wert für die Teilpopulation der Saxagliptingruppe lag bei Studienbeginn im Mittel bei 7,4 %, in der Teilpopulation der Placebogruppe hingegen bei 8,5 %. Auch die Nüchternplasmaglukosewerte unterscheiden sich bei Studienbeginn mit einem Mittelwert von 143,3 mg/dl in der Teilpopulation der Saxagliptingruppe und 174,1 mg/dl in der Teilpopulation der Placebogruppe.
- 3) Der pU wählt Patienten für seinen Vergleich aus, die innerhalb der randomisierten Studie unterschiedliche Begleitmedikationen zu Saxagliptin oder Placebo erhalten haben. Aus der Saxagliptingruppe wurden ausschließlich Patienten ausgewählt, für die Sulfonylharnstoffe vom behandelnden Arzt offenbar als nicht geeignet oder notwendig angesehen wurden, aus der Placebogruppe aber nur Patienten, die innerhalb der ersten 3 Monate nach Randomisierung Sulfonylharnstoffe erhalten haben. Auch aufgrund dieser für beide Behandlungsarme vom pU unterschiedlich gewählten Auswahlkriterien ist eine Strukturgleichheit der vom pU gebildeten Vergleichsgruppen nicht gewährleistet.
- 4) Der pU selektiert post hoc Patienten im Placeboarm, die innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung Sulfonylharnstoffe erhielten. Das Merkmal zur Bildung der Teilpopulationen ergibt sich für die Placebogruppe daher erst im Studienverlauf (innerhalb von 3 Monaten nach Randomisierung) und in Abhängigkeit von der bis dahin durchgeführten Therapie. Wie viele der vom pU für Fragestellung A ausgewählten Patienten in der Placebogruppe direkt ab Randomisierung Sulfonylharnstoffe erhielten, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor.

Zusammenfassend ist die vom pU vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 für Fragestellung A nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet.

### **2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung A)**

Für die Fragestellung A legt der pU die aus der Erstbewertung bekannten Studien D1680C00001 und D1680L00002 vor. Die Ergebnisse zu diesen beiden Studien entsprechen denen der Erstbewertung.

Die vom pU vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 zu Fragestellung A ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin für Erwachsene mit

Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit einer Metformin-Monotherapie allein nicht ausreichend kontrolliert ist, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin ist damit nicht belegt.

### **2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung A)**

Die vom pU vorgelegten Daten ergeben, dass der Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin für Patienten, deren Blutzucker mit einer Metformin-Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert ist, oder die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden, nicht belegt ist.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Saxagliptin/Metformin einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

## **2.4 Fragestellung B: Saxagliptin/Metformin plus Insulin**

### **2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool (Fragestellung B)**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Saxagliptin (Stand zum 04.04.2016)
- bibliografische Recherche zu Saxagliptin (letzte Suche am 01.04.2016)
- Suche in Studienregistern zu Saxagliptin (letzte Suche am 05.04.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Saxagliptin (letzte Suche am 11.07.2016)

Durch die Überprüfung wurden keine weiteren als die vom pU im Dossier genannten Studien identifiziert.

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifiziert der pU 2 RCT, die er für die Bewertung der Fragestellung B heranzieht: Studie CV181057 [12,13] und die Studie SAVOR-TIMI 53 (D1680C00003) [4]. Die Studie CV181057 hatte der pU bereits für die Erstbewertung von Saxagliptin/Metformin (A12-16 [9]) vorgelegt. Die Studie SAVOR-TIMI 53 hat der pU mit dem jetzigen Dossier neu vorgelegt.

#### **Studie CV181057**

Die Studie CV181057 wurde bereits in der Dossierbewertung A12-16 bewertet. Sie ist für die vorliegende Nutzenbewertung (Fragestellung B) nicht relevant. Der pU legt im Dossier keine neuen Daten vor, die diese Einschätzung ändern.

Eine ausführliche Beschreibung der Studie CV181057 ist der Dossierbewertung A12-16 zu entnehmen.

#### **Studie SAVOR-TIMI 53**

Das Design und die Studiencharakteristika der Studie SAVOR-TIMI 53 sind in Abschnitt 2.3.1 sowie in Anhang A der Dossierbewertung A16-42 ausführlich beschrieben.

In die Studie SAVOR-TIMI 53 wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 entspricht daher zum größten Teil nicht der Zielpopulation der Fragestellung B (Saxagliptin/Metformin plus Insulin). Für Fragestellung B selektiert der pU aus der Studienpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 daher Patienten, die ausschließlich mit einer Metformindosis von  $\geq 1700$  mg und Insulin vorbehandelt waren und entsprechend der Zulassung keine mäßige bis schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von  $< 60$  ml/min) aufwiesen.

Diese mit Insulin und Metformin zulassungskonform vorbehandelte Teilpopulation entspricht der Zielpopulation für Fragestellung B.

Der pU betrachtet somit die Patienten, die vor Studienbeginn Insulin plus Metformin erhalten haben, und bei Studienbeginn entweder der Saxagliptin-Gruppe oder der Vergleichsgruppe zugeteilt wurden. Der pU sieht darin einen direkten Vergleich zwischen Insulin plus Metformin plus Saxagliptin und Insulin plus Metformin plus Placebo als gegeben an, bei dem die Strukturgleichheit der Patienten erhalten bleibt.

Es ist richtig, dass die Strukturgleichheit zwischen den vom pU gebildeten Vergleichsgruppen in diesem Fall mit hoher Wahrscheinlichkeit erhalten bleibt. Das Design der Studie SAVOR-TIMI 53 gewährleistet jedoch keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Zielpopulation der Fragestellung B sind Patienten, deren Blutzucker durch die Behandlung mit Insulin plus Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert ist. Für die Patienten besteht somit ein Optimierungsbedarf der antidiabetischen Therapie. Für die Patienten der vom pU gebildeten Teilpopulation besteht die Therapieeskalation im Saxagliptinarm durch die zusätzliche Gabe von Saxagliptin (sowie die zusätzliche weitere antidiabetische Therapie). Für die Patienten des Vergleichsarms ist hingegen keine Optimierung der bereits bestehenden Insulintherapie gewährleistet.

Aus dem Studienbericht der Studie SAVOR-TIMI 53 geht hervor, dass in der Gesamtpopulation in der Saxagliptin-Gruppe lediglich 2028 Patienten (24,5 %) und in der Placebogruppe 2572 Patienten (31,3 %) eine zusätzliche antidiabetische Therapie im Verlauf der Studie erhielten. Nur 363 Patienten (4,6 %) im Saxagliptinarm und 508 Patienten (6,2 %) im Placeboarm erhielten eine Erhöhung ihrer Insulindosis um  $\geq 25$  % für mindestens 3 Monate (siehe Anhang A.1 in A16-42). Dabei bleibt unklar, ob diese Therapien entsprechend den Zulassungsvorgaben der Fachinformation eingesetzt wurden und der Vorgabe des G-BA (Humaninsulin) entsprechen.

Wie viele Patienten der vom pU gebildeten Teilpopulation eine Eskalation der zuvor bestehenden unzureichenden Insulintherapie erhalten haben ist unklar, da der pU hierzu keine Daten vorlegt. Dass die bestehende Insulintherapie mindestens bei einem Großteil der relevanten Teilpopulation unzureichend war, ergibt sich zum einen durch die Einschlusskriterien der SAVOR-TIMI 53-Studie (siehe auch Anhang A der Dossierbewertung A16-42). Zum anderen zeigt sich dies auch anhand der HbA1c-Werte zu Studienbeginn: er lag in der Teilpopulation der Saxagliptin-Gruppe im Mittel bei 8,3 % und in der Teilpopulation der Placebogruppe bei 8,4 %. Bei über der Hälfte der Patienten lag der HbA1c-Wert bei  $\geq 8$  % (ca. 53 % in der Saxagliptin-Gruppe und ca. 57 % in der Placebogruppe). Selbst wenn man davon ausgehen würde, dass ein Großteil der vom pU gebildeten Teilpopulation keine Therapieeskalation benötigt, ist die vom pU vorgelegte Auswertung ungeeignet: Die Teilpopulation entspricht dann nicht der Zulassung von Saxagliptin/Metformin (und damit nicht der Zielpopulation für Fragestellung B), da die Notwendigkeit einer Therapieeskalation Voraussetzung für den Einsatz von Saxagliptin/Metformin ist [14].



Zusammenfassend sind die Ergebnisse für die vom pU betrachtete Teilpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 für die Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin (Fragestellung B) nicht geeignet.

#### **2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Fragestellung B)**

Für die Fragestellung B legt der pU keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor. Die erneut vorgelegte Studie CV181057 aus der Erstbewertung A12-16 ergibt für die vorliegende Nutzenbewertung keine neuen Erkenntnisse. Die vom pU vorgelegte Auswertung der Studie SAVOR-TIMI 53 zu Fragestellung B ist für die vorliegende Nutzenbewertung ungeeignet. Dies gilt auch für die Auswertung der Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53.

Zusammenfassend ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin plus Insulin für Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin plus Insulin ist damit nicht belegt.

#### **2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (Fragestellung B)**

Die vom pU vorgelegten Daten ergeben, dass der Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin plus Insulin für Patienten, deren Blutzucker mit Insulin und Metformin nicht ausreichend kontrolliert ist, nicht belegt ist.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Saxagliptin/Metformin plus Insulin einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

## 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die verschiedenen Indikationen von Saxagliptin/Metformin ergibt sich im Vergleich zu der jeweils relevanten zweckmäßigen Vergleichstherapie der in Tabelle 5 dargestellte Überblick über das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Tabelle 5: Saxagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Saxagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
B	Saxagliptin/Metformin plus Insulin	Metformin + Humaninsulin <i>(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Diese Bewertung weicht für beide Fragestellungen von der des pU ab, der für die Fragestellung A (Saxagliptin/Metformin) einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die Fragestellung B (Saxagliptin/Metformin plus Insulin) einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

### 2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)

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

Der pU benennt für erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 folgende Vergleichstherapien:

Tabelle 6: Vergleichstherapie des pU

	<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Vergleichstherapie des pU</b>
A	Saxagliptin/Metformin	Metformin plus Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid)	Metformin plus Sulfonylharnstoff
B	Saxagliptin/Metformin plus Insulin	Humaninsulin plus Metformin <i>(Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>	Metformin plus Humaninsulin
a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Der pU folgt damit im Grundsatz der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA, weicht jedoch in folgenden Punkten von ihr ab:

#### **Fragestellung A: Saxagliptin/Metformin**

Der G-BA hat die Auswahl der Sulfonylharnstoffe, die als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommen, auf Glibenclamid und Glimepirid beschränkt. Diese Einschränkung lässt der pU unberücksichtigt. In der vorliegenden Bewertung wird die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA verwendet. Studien mit anderen Sulfonylharnstoffen (z. B. Glipizid) werden jedoch nicht per se ausgeschlossen. Für solche Studien wird jeweils überprüft, ob sie für die Nutzenbewertung geeignet sind.

#### **Fragestellung B: Saxagliptin/Metformin plus Insulin**

Für die Fragestellung B gibt der pU an, dass der vom G-BA benannte Hinweis „Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist“ auf die fixe Kombination aus Saxagliptin und Metformin nicht zutrifft, da diese selbst mindestens 1700 mg Metformin enthält. Die Argumentation des pU ist nachvollziehbar, ist jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Zudem benennt der pU übereinstimmend mit dem G-BA ebenfalls Humaninsulin als zweckmäßige Vergleichstherapie. Allerdings zieht der pU auch Studien für seine Bewertung heran, in denen Insulinanaloga als Vergleichstherapie eingesetzt wurden. Nach Ansicht des

pU ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Insulinanaloga und Humaninsulin auch bezüglich kardiovaskulärer Langzeitdaten gegeben. Hierzu zitiert der pU 3 retrospektive Datenbankanalysen von Praxisdaten, in denen kurz wirksame Insulinanaloga mit Humaninsulin verglichen wurden [15-17]. Diese Analysen sind jedoch nicht ausreichend, um eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Insulinanaloga auf Humaninsulin festzustellen.

Der pU gibt an, Studien mit Insulinanaloga zur Nutzenbewertung heranzuziehen. Aufgrund fehlender Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten kann jedoch nicht von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga auf Humaninsulin ausgegangen werden. Für andere Endpunkte kann auf Basis der vorliegenden IQWiG-Bewertungen [18,19] jedoch eine Übertragbarkeit angenommen werden. Studien zum Vergleich mit Insulinanaloga, die nicht auf mikro- oder makrovaskuläre Folgekomplikationen ausgerichtet sind, können daher grundsätzlich für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

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

## **2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A und 4 B)**

### **2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien**

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Der pU benennt folgende 2 Fragestellungen zum Nachweis des Zusatznutzens:

- Kombination aus Saxagliptin plus Metformin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin nicht ausreichend kontrolliert sind (Fragestellung A),
- Kombination aus Saxagliptin plus Metformin plus Insulin als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patienten, die mit Metformin und Insulin allein nicht ausreichend kontrolliert sind (Fragestellung B).

Den vom pU genannten Fragestellungen und Einschlusskriterien wird nur in Teilen gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt.

### **Population**

Grundsätzlich sind die vom pU definierten Populationen adäquat und berücksichtigen maßgeblich den Zulassungsstatus gemäß Fachinformation [14]. In folgendem Punkt wird dem pU jedoch nicht gefolgt:

Zusätzlich zu der vom pU genannten Patientenpopulation umfasst die Zielpopulation in Fragestellung A 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.

### **Intervention**

Der pU gibt an, die Bewertung auf Grundlage der Einzelwirkstoffe Saxagliptin und Metformin vorzunehmen. Als Begründung verweist der pU auf die Fachinformation [14], die beinhaltet, dass die freie und die fixe Kombination gemäß Angaben im European Public Assessment Report (EPAR) von Saxagliptin/Metformin [20] bioäquivalent seien. Der Bewertung auf Grundlage der Einzelsubstanzen wird gefolgt.

### **Vergleichstherapie**

Die Kommentierung der vom pU gewählten Vergleichstherapie ist Abschnitt 2.6.1 zu entnehmen.

### **Endpunkte**

Der pU beschreibt Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Diese umfassen unter anderem Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität, zerebrovaskuläre Mortalität und Morbidität, Folgekomplikationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Hypoglykämien, stationäre Behandlungen, Gewichtsveränderungen, unerwünschte Ereignisse, HbA1c, Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle und Veränderung der täglichen Insulindosis. Diesem Vorgehen wird nur zum Teil gefolgt. Zum einen befinden sich unter den vom pU angegebenen Endpunkten auch Surrogatendpunkte (z. B. Gewichtsveränderung, HbA1c), zum anderen können auch weitere patientenrelevante Endpunkte, die der pU in Modul 4 A und 4 B nicht nennt, in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.

#### **2.6.2.2 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 4 A und 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

### **Verzerrungsaspekte**

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs und Nicht-RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

### **2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

#### **2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung**

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

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

Aus den vorgelegten Unterlagen ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die Liste der Studien des pU unvollständig ist.

##### ***Bibliografische Recherche***

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Suche in Studienregistern***

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

##### ***Studienselektion***

Für die Fragestellung B enthält die Studienliste des pU die Studie D1680C00010. Diese Studie ist eine 24-wöchige, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-IIIb-Studie, die darauf ausgerichtet ist, die Wirksamkeit von Saxagliptin (5 mg/Tag) gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zu einer bestehenden Therapie mit Insulin allein oder mit Insulin und Metformin zu untersuchen. Der pU schließt diese Studie in seine Bewertung mit der Begründung nicht ein, dass die Patientenpopulation der Studie nicht geeignet sei. Laut ClinicalTrials.gov wurde die Studie im Februar 2016 beendet und es liegen zum jetzigen Zeitpunkt keine Studienergebnisse vor. Den Angaben im Studienprotokoll ist zu entnehmen, dass in der Studie während der 24-wöchigen doppelblinden Behandlungsphase keine Anpassung der Insulin- und Metformindosis und des Insulintyps (mit Ausnahme von Notfallmedikation) erlaubt war. Daher ist die Studie D1680C00010 für die Fragestellung B nicht relevant und dem Ausschluss der Studie durch den pU wird gefolgt.

### **Zusammenfassung**

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien für Saxagliptin/Metformin (in Kombination mit Insulin) identifiziert.

#### **2.6.2.3.2 Studienpool**

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

#### **Fragestellung A: Saxagliptin/Metformin**

Der Studienpool des pU für Fragestellung A enthält 3 Studien. Die Studien D1680L00002 und D1680C00001 wurden bereits in der Dossierbewertung A12-16 [9] bzw. dem Addendum A13-14 [10] bewertet. Der pU legt im jetzigen Dossier keine neuen Daten zu den beiden Studien vor.

Der pU legt außerdem die Studie SAVOR-TIMI 53 vor. In diese Studie wurden Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen eingeschlossen. Die Gesamtpopulation der Studie SAVOR-TIMI 53 entspricht daher zum größten Teil nicht der Zielpopulation der Fragestellung A. Für Fragestellung A selektiert der pU daher aus beiden Behandlungsarmen Patienten, die aus seiner Sicht der Zielpopulation für die Fragestellung A entsprechen. Das Vorgehen des pU sowie die Bewertung dieses Vorgehens sind in Abschnitt 2.3.1 der vorliegenden Nutzenbewertung erläutert.

#### **Fragestellung B: Saxagliptin/Metformin plus Insulin**

Der Studienpool für Saxagliptin/Metformin in Kombination mit Insulin enthält 2 Studien, CV181057 und SAVOR-TIMI 53. Beide Studien sind für die Ableitung eines Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin plus Insulin nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.4.1).

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

Der pU legt für die Ableitung des Zusatznutzens Studien vor, die bereits in der Erstbewertung von Saxagliptin/Metformin (A12-16) und im Addendum zu Saxagliptin/Metformin (A13-14) kommentiert wurden. Der pU legt keine neuen Daten zu diesen Studien vor. Darüber hinaus schließt der pU für das jetzige Dossier für alle Fragestellungen die Studie SAVOR-TIMI 53 ein. Die Auswertungen der Studie SAVOR-TIMI 53 sind nicht für die Fragestellungen der

vorliegenden Nutzenbewertung geeignet. Die Studie SAVOR-TIMI 53 wird in den Abschnitten 2.3.1 und 2.4.1 kommentiert.

#### **2.6.2.5 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 von Saxagliptin/Metformin herangezogen.

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

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin herangezogen.

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

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin herangezogen.

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

##### **2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

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

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise jeweils auf die von ihm eingeschlossenen Studien für direkte Vergleiche. Die Aussagekraft der Nachweise wird in den Abschnitten 2.3.1 und 2.4.1 kommentiert.

##### **2.6.2.8.2 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 Modul 4 A und 4 B (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen (einschließlich Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) leitet der pU für die Fragestellungen A und B auf Grundlage der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten ab. Insgesamt leitet der pU für die einzelnen Fragestellungen folgende Wahrscheinlichkeiten und Ausmaße eines Zusatznutzens ab:

- Fragestellung A (Saxagliptin plus Metformin): Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen



- Fragestellung B (Saxagliptin plus Metformin plus Insulin): Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

Der Einschätzung des pU wird für beide Fragestellungen nicht gefolgt. Für die Fragestellungen A und B ist kein Zusatznutzen belegt. Die abweichende Einschätzung für die Fragestellungen A und B ist in den Abschnitten 2.3 und 2.4 begründet.

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

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin eingesetzt.

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

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin herangezogen.

### **2.6.2.9.3 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.

### **2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 A und 4 B (Abschnitt 4.5.4), weshalb aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können.

Eine Bewertung, aus welchen der vom pU herangezogenen Endpunkte Aussagen abgeleitet werden können, befindet sich in der Erstbewertung zu Saxagliptin/Metformin (A12-16) und im Addendum zu Saxagliptin/Metformin (A13-14) sowie in Anhang A der Dossierbewertung A16-42.

### 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 A und 3 B (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 [14]. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf 2 Indikationen:

- A) 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 Saxagliptin/Metformin)
- B) Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von Metformin und Insulin nicht ausreichend kontrolliert wird (Bezeichnung: Kombination Saxagliptin/Metformin plus Insulin).

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht u. a. durch die Gewichtsreduktion sowie die Verminderung von Hypoglykämien therapeutische Vorteile in Saxagliptin/Metformin.

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

Der pU erläutert die beschränkte epidemiologische Datenlage trotz der Bedeutung des Typ-2-Diabetes. Die Prävalenz aus verschiedenen Studien ist uneinheitlich und unterscheidet sich teilweise stark.

Der pU legt eine IMS Disease-Analyzer-Studie für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation in den 2 Indikationen zugrunde. Diese Studie des Unternehmens IMS Health erfasst Verschreibungsdaten zu mit verschiedenen Antidiabetika behandelten Patienten im Jahr 2013. Aus diesen Daten rechnet der pU die Anzahl der Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach Medikationsstatus in Deutschland hoch. Die Gesamtzahl der diagnostizierten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beträgt hochgerechnet 6 783 282 (gesicherte Diagnose Typ-2-Diabetes oder Verordnung aus dem OAD-Markt). Um den IMS-Datensatz zu validieren, vergleicht der pU die hochgerechneten Prävalenzdaten mit denen in den Publikationen von Hoffmann et al. (2011) [21], Thefeld (1999) [22] sowie Heidemann et al. (2013) [23]. Angesichts der nach seiner Einschätzung hohen Übereinstimmung geht der pU von einer guten Repräsentativität der IMS Disease-Analyzer-Studie aus. Außerdem validiert der pU den IMS-Datensatz durch den Vergleich mit dem Arzneimittelreport [24]. Für beide

Indikationen wurde die Zielpopulation dahin gehend geprüft, ob mindestens 2 x 850 mg (1700 mg Tagesdosis) Metformin eingenommen wurde, da diese Dosis der minimalen zugelassenen Tagesdosierung der Fixkombination Saxagliptin/Metformin entspricht [14]. Patienten mit einer geringeren Tagesdosierung von Metformin wurden nicht berücksichtigt. Für die Herleitung der Zielpopulation der beiden Indikationen trifft der pU folgende Annahmen:

- A) Für die Kombination Saxagliptin/Metformin nimmt der pU an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin ein zweites OAD gegeben wird. Dazu zitiert er die „Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2“ [25].
- B) Für die Kombination Saxagliptin/Metformin plus Insulin nimmt der pU analog zu A) an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels einer Kombinationstherapie aus Insulin und Metformin ein weiteres OAD gegeben wird.

Die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation laut pU kann aus Tabelle 7 entnommen werden. Dabei nimmt er an, dass der GKV-Anteil 86,8 % beträgt.

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Indikation	Operationalisierung	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>b</sup>
Kombination Saxagliptin/Metformin	Metformin <sup>a</sup> + OAD	656 711
Kombination Saxagliptin/Metformin plus Insulin	Insulin + Metformin <sup>a</sup> + OAD	176 925
a: Tagesdosis $\geq$ 1700 mg b: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung, OAD: orale Antidiabetika		

### Bewertung des Vorgehens des pU

Aufgrund der wenig belastbaren epidemiologischen Daten ist es nachvollziehbar, dass sich der pU auf einen kommerziellen Datensatz stützt. Insbesondere für die einzelnen Indikationen ist es schwierig, ausschließlich mithilfe der Veröffentlichungen die entsprechende Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation zu ermitteln.

Das vom pU gewählte Vorgehen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation ist im Wesentlichen nachvollziehbar und plausibel. Jedoch bleiben inhaltliche Unklarheiten in einzelnen Schritten. Dies betrifft u. a. folgende Punkte:

- Es bleibt unklar, wie die Patienten den einzelnen Therapiestufen zugewiesen wurden.
- Es fehlen Angaben zur Berechnung des Hochrechnungsfaktors.

- Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation für die Kombination Saxagliptin/Metformin plus Insulin (176 925) liegt allerdings oberhalb bisheriger Abschätzungen von Patientenzahlen im vergleichbaren Anwendungsgebiet. So war die Angabe 113 849 im gleichen Anwendungsgebiet im Dossier Saxagliptin/Metformin 2012 [26]. Der Unterschied lässt sich nur zum Teil durch den unterschiedlichen Bezugszeitraum erklären (2011 im Dossier Saxagliptin/Metformin 2012 [26] versus 2013 im zu bewertenden Dossier).
- Zudem ist der Bezugszeitraum im zu bewertenden Dossier inkonsistent beschrieben. Während im Fließtext auf S. 48 Modul 3 A sowie in Tabellen 3-F und 3-G (S. 50f Modul 3 A) von 2013 die Rede wird, in Tabelle 3-H (S. 54 Modul 3 A) und in der zitierten Quelle Meng und von Vultée (2016) das Jahr 2014 als Analysezeitraum genannt wird.

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in den einzelnen Indikationen aufgrund der genannten methodischen Unklarheiten mit Unsicherheit versehen.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten**

Der pU vermutet, dass die Prävalenz des Typ-2-Diabetes in Zukunft steigt. Diese Einschätzung ist nachvollziehbar.

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

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A und 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen.

#### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben zum Verbrauch für Saxagliptin/Metformin und Glibenclamid sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen.

Für Metformin gibt der pU ausschließlich die Defined Daily Doses (DDD) an, jedoch keine zugelassenen Dosierungen nach Fachinformation. Des Weiteren gibt der pU einen Verbrauch von 1 bis 4 mg von Glimepirid täglich an, während die Fachinformation eine Maximaldosis bis zu 6 mg Glimepirid pro Tag empfiehlt [27]. Zudem berechnet der pU den Verbrauch von Insulin mit dem durchschnittlichen Körpergewicht aus dem Mikrozensus 2009. Daten zum durchschnittlichen Körpergewicht aus dem Mikrozensus 2013 sind vorhanden.

Weiterhin zieht der pU die Kosten für den Insulindosisunterschied (-1,86 IE) von den Jahrestherapiekosten ab. Der pU begründet dies damit, dass in den Behandlungsmethoden inklusive Saxagliptin/Metformin in der Studie CV181057 nach 52 Wochen durchschnittlich 1,86 IE Insulin weniger appliziert wurden. Diese Reduktion kann nicht nachvollzogen werden. Die Fachinformation [14] sieht eine Reduktion der Insulingabe nicht regelhaft vor.

### **3.2.3 Kosten**

Die Kosten von Saxagliptin/Metformin stellt der pU korrekt dar (Lauer-Taxe vom 01.06.2016). Die Kostendarstellungen für Metformin, Sulfonylharnstoff und Insulin sind unvollständig, da der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt blieb.

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

Der pU orientiert sich an den G-BA-Beschlüssen und gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Saxagliptin/Metformin, Metformin und Sulfonylharnstoff an. Die fachinformationsgetriebenen notwendigen GKV-Leistungen sind dennoch anzugeben.

Bei der Anwendung von Insulin werden zusätzliche Kosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln angesetzt. Die Kostenberechnung ist nachvollziehbar. Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden.

Laut pU sollten für Insulin zudem zusätzlich Kosten für Patientenschulung berücksichtigt werden. Diese fällt nicht regelhaft an. Dies hat jedoch keine Konsequenz, da der pU die Kosten für Patientenschulung ohnehin nicht in die Jahrestherapiekosten einbezogen hat.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Für Saxagliptin/Metformin, Metformin und Glibenclamid sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel.

Die Jahrestherapiekosten für Glimepirid und Insulin weichen nach unten ab, da der pU den Verbrauch zu gering ansetzt.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU erwartet einen kleinen Versorgungsanteil vor dem Hintergrund einiger Steuerungsinstrumente wie Disease-Management-Programme, Arzneimittelvereinbarungen und Leitsubstanzquoten.

## **3.3 Konsequenzen für die Bewertung**

Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in den einzelnen Indikationen aufgrund der genannten methodischen Unklarheiten mit Unsicherheit versehen.

Für Saxagliptin/Metformin, Metformin und Glibenclamid sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Glimperid und Insulin weichen nach unten ab, da der pU den Verbrauch zu gering ansetzt.

Konsequenterweise sollten für Insulin neben Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen und Insulinpens bzw. Kolbenspritzen nach weiterer Interpretation der Fachinformation berücksichtigt werden.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Saxagliptin/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 von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

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

Saxagliptin/Metformin ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert. Aufgrund des G-BA-Beschlusses vom 01.10.2013 ist der Zusatznutzen dieser Dreifach-Kombinationstherapie nicht belegt [3]. Dieser Beschluss wurde nicht befristet und ist nicht Gegenstand dieser Bewertung.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Saxagliptin/Metformin – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
A	Saxagliptin/Metformin	Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin	Zusatznutzen nicht belegt
B	Saxagliptin/Metformin plus Insulin	Metformin + Humaninsulin <i>(Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)</i>	Zusatznutzen nicht belegt

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation <sup>a</sup>	Kommentar
Saxagliptin/Metformin	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von <u>Metformin</u> allein nicht ausreichend kontrolliert ist oder die bereits mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden	656 711	Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in den einzelnen Indikationen aufgrund der genannten methodischen Unklarheiten mit Unsicherheit versehen.
Saxagliptin/Metformin + Insulin	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von <u>Metformin und Insulin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	176 925	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: 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 € <sup>a</sup>	Kommentar des Instituts
<b>Kombination Saxagliptin/Metformin</b>			Für Saxagliptin/Metformin, Metformin, Glibenclamid und Insulin sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Glimepirid weichen nach unten ab, da der pU den Verbrauch zu gering ansetzt.
Saxagliptin/Metformin	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker mit der maximal verträglichen Dosis von <u>Metformin</u> allein nicht ausreichend kontrolliert ist oder die bereits mit der Kombination aus Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden	506,83	
Metformin + Sulfonylharnstoff <sup>b</sup>		94,78–167,50	
<b>Kombination Saxagliptin/Metformin plus Insulin</b>			
Saxagliptin/Metformin + Insulin	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von <u>Metformin und Insulin</u> nicht ausreichend kontrolliert wird	1088,70–1765,10	
Humaninsulin (+ Metformin)		650,86 <sup>c</sup> –1327,26 <sup>c</sup>	
a: Angaben des pU b: Unter Sulfonylharnstoff sind Glibenclamid und Glimepirid zu verstehen. c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen ausschließlich der Kombination Humaninsulin und Metformin. GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer			



#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

*„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 Met 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 Met. Patienten, die von separaten Saxagliptin- und Met-Tabletten umgestellt werden, erhalten die Dosierung von Saxagliptin und Met, 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 Met 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 Anwendung von DPP-4-Inhibitoren wurde mit dem Risiko für das Auftreten einer akuten Pankreatitis in Zusammenhang gebracht. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden: persistierende, starke Abdominalschmerzen. Besteht Verdacht auf eine Pankreatitis, muss Komboglyze® abgesetzt werden.*

*Da Komboglyze® Met 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 Typ-2-Diabetes-Patienten eine Überwachung hinsichtlich Hauterkrankungen, wie z. B. Blasenbildung, Ulzeration oder Hautausschlag empfohlen.*

*Die Anwendung von Induktoren des Cytochroms P450 3A4 wie Carbamazepin, Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin und Rifampicin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Saxagliptin reduzieren.*

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

*Die Inzidenzen von Pankreatitiden, Malignomen, Überempfindlichkeitsreaktionen und anderen wichtigen, potenziellen unerwünschten Ereignissen wurden in der Langzeitsicherheitsstudie (SAVOR) erfasst. Die Ergebnisse der Studie belegen die Langzeitsicherheit von Komboglyze®.“*

## 5 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) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO\\_2014-12-18\\_iK-2015-04-16.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) [online]. 01.10.2013 [Zugriff: 30.08.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2522/2013-10-01\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin-Metformin\\_nAWG\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2522/2013-10-01_AM-RL-XII_Saxagliptin-Metformin_nAWG_TrG.pdf).
4. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317-1326.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-42. Köln: IQWiG; 2016.
6. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010; 64(12): 1619-1631.
7. Göke B, Gallwitz B, Eriksson JG, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2013; 67(4): 307-316.
8. Schernthaner G, Duran-Garcia S, Hanefeld M, Langslet G, Niskanen L, Östgren CJ et al. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(7): 630-638.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 28.06.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: [https://www.iqwig.de/download/A12-16\\_Saxagliptin\\_Metformin\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).

10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A12-16 (Saxagliptin/Metformin): Auftrag A13-14 [online]. 12.04.2013 [Zugriff: 08.06.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 161). URL: [https://www.iqwig.de/download/A13-14\\_Addendum-zum-Auftrag-A12-16\\_Saxagliptin-Metformin.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-14_Addendum-zum-Auftrag-A12-16_Saxagliptin-Metformin.pdf).
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Saxagliptin/Metformin [online]. 02.05.2013 [Zugriff: 19.08.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Saxagliptin%20Metformin\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2302/2013-05-02_AM-RL-XII_Saxagliptin%20Metformin_TrG.pdf).
12. Barnett AH, Charbonnel B, Donovan M, Fleming D, Chen R. Effect of saxagliptin as add-on therapy in patients with poorly controlled type 2 diabetes on insulin alone or insulin combined with metformin. *Curr Med Res Opin* 2012; 28(4): 513-523.
13. Barnett AH, Charbonnel B, Li J, Donovan M, Fleming D, Iqbal N. Saxagliptin add-on therapy to insulin with or without metformin for type 2 diabetes mellitus: 52-week safety and efficacy. *Clin Drug Investig* 2013; 33(10): 707-717.
14. AstraZeneca. Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten, Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2015 [Zugriff: 11.07.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Kress S, Kostev K, Dippel FW, Giani G, Rathmann W. Micro- and macrovascular outcomes in type 2 diabetic patients treated with insulin glulisine or human regular insulin: a retrospective database analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50(11): 821-829.
16. Rathmann W, Kostev K. Lower incidence of recorded cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes using insulin aspart vs. those on human regular insulin: observational evidence from general practices. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(4): 358-363.
17. Rathmann W, Schloot NC, Kostev K, Reaney M, Zagar AJ, Haupt A. Macro- and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes treated with rapid-acting insulin analogues or human regular insulin: a retrospective database analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122(2): 92-99.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Langwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-03; Version 1.1 [online]. 26.02.2009 [Zugriff: 19.08.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-03\\_Abschlussbericht\\_Langwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Diabetes\\_mellitus\\_Typ\\_2\\_V1.1.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf).

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Kurzwirksame Insulinanaloga zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2: Abschlussbericht; Auftrag A05-04 [online]. 15.12.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 3). URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-04\\_Abschlussbericht\\_Kurzwirksame\\_Insulinanaloga\\_bei\\_Typ\\_2\\_Diabetes\\_mellitus.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-04_Abschlussbericht_Kurzwirksame_Insulinanaloga_bei_Typ_2_Diabetes_mellitus.pdf).
20. European Medicines Agency. Komboglyze: European public assessment report [online]. 16.12.2011 [Zugriff: 19.08.2016]. 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).
21. Hoffmann F, Icks A. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. Diabet Med 2011; 28(8): 919-923.
22. Thefeld W. Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. Gesundheitswesen 1999; 61(Sonderheft 2): S85-S89.
23. Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C. Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(5-6): 668-677.
24. Freichel M, Mengel K. Antidiabetika. In: Schwabe U, Pfaffrath D (Ed). Arzneiverordnungs-Report 2014. Berlin: Springer; 2014. S. 393-418.
25. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie: Therapie des Typ-2-Diabetes; Langfassung; Version 4 [online]. 11.2014 [Zugriff: 10.02.2015]. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/dm-therapie-1aufl-vers4-lang.pdf>.
26. Bristol-Myers Squibb, AstraZeneca. Metforminhydrochlorid+Saxagliptin (Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten) (Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3 B; zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 als Ergänzung zu Diät und Bewegung in Add-on Kombination mit Insulin; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 14.11.2012 [Zugriff: 01.08.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-172/2012-11-14\\_Modul3B\\_Komboglyze.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-172/2012-11-14_Modul3B_Komboglyze.pdf).
27. Sanofi. Amaryl: Fachinformation [online]. 12.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.

## **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 „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.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 3 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 4 / Ergänzende Frage</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>
Barthel, Andreas	ja	ja / nein	ja / nein	nein/ ja	ja	nein

### **Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen**

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte 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 umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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 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 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>, für die Sie tätig sind, 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 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>, für die Sie tätig sind, 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?