



# 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**

Vom 2. Mai 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 2. Mai 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. März 2013 (BAnz AT 13.05.2013 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um die Wirkstoffkombination Saxagliptin/Metformin wie folgt ergänzt:**

Beschluss wurde aufgehoben

## Saxagliptin/Metformin

Beschluss vom: 2. Mai 2013

In Kraft getreten am: 2. Mai 2013

BAnz. [ ] Nr. [..] ; tt.mm.jjjj, S.[..]

### Zugelassenes Anwendungsgebiet<sup>1</sup> (Stand Oktober 2012):

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

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

### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Zweifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid) + Metformin

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Glimepirid):**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

---

<sup>1</sup> Zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens

**Studienergebnisse nach Endpunkten zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin + Metformin vs. Glipizid + Metformin (Studie D1680C00001) sowie zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin + Metformin vs. Glimepirid + Metformin (Studie D1680L00002)<sup>2</sup>:**

Studie	Saxagliptin + Metformin <sup>3</sup>		Kontrolle (Glipizid + Metformin <sup>3</sup> oder Glimepirid + Metformin <sup>3</sup> )		Intervention vs. Kontrolle
<b>Mortalität</b>					
Gesamtmortalität					
Studie	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
D1680C00001	Für die Zielpopulation lagen keine Daten zur Gesamtmortalität vor.				
D1680L00002	190	1 (0,5)	171	0	p = 0,421
<b>Morbidität</b>					
Für die Zielpopulation lagen keine Daten zur Morbidität vor.					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Studie	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
D1680C00001	Daten zur Lebensqualität wurden nicht erhoben.				
D1680L00002	Für die Zielpopulation lagen keine Daten zur Lebensqualität vor.				
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>					
Studie	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesamtrate UE<sup>5</sup></b>					
D1680C00001	234	159 (67,9)	222	166 (74,8)	n.a.
D1680L00002	190	117 (61,6)	171	99 (57,9)	n.a.
<b>Gesamtrate SUE<sup>5</sup></b>					
D1680C00001	234	29 (12,4)	222	30 (13,5)	RR = 0,92 [0,57; 1,48] p = 0,775
D1680L00002	190	25 (13,2)	171	16 (9,4)	RR = 1,41

Studie	Saxagliptin + Metformin <sup>3</sup>		Kontrolle (Glipizid + Metformin <sup>3</sup> oder Glimepirid + Metformin <sup>3</sup> )		Intervention vs. Kontrolle
					[0,78; 2,54] p = 0,266
<b>Therapieabbrüche wegen UE<sup>5</sup></b>					
Studie	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Gesamt N <sup>4</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
D1680C00001	234	16 (6,8)	222	12 (5,4)	RR = 1,26 [0,61; 2,61] p = 0,557
D1680L00002	190	11 (5,8)	171	3 (1,8)	RR = 3,30 [0,94; 11,63] p = 0,049 <sup>6</sup>
<b>Hypoglykämien</b>					
Schwere Hypoglykämien					
D1680C00001	234	k.A.	222	k.A.	k.A.
D1680L00002	Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor.				
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤ 50/dL)					
D1680C00001	234	0	222	23 (10,4)	Peto OR = 0,12 [0,05; 0,27] p < 0,001
D1680L00002	190	1 (0,5)	171	19 (11,1)	Peto OR = 0,13 [0,05; 0,33] p < 0,001
<b>Pankreatitis<sup>4</sup></b>					
D1680C00001	Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor.				
D1680L00002 <sup>7</sup>	190	0	171	0	k.A.
<b>HbA1c-Veränderung<sup>8</sup></b>					
Ausgangswert					
Studie	Gesamt N <sup>3</sup>	MW (SE)	Gesamt N <sup>3</sup>	MW (SE)	
D1680C00001	231 <sup>9</sup>	7,74 (0,059)	217 <sup>9</sup>	7,66 (0,06)	
D1680L00002	186 <sup>9</sup>	7,64 (0,047)	164 <sup>9</sup>	7,67 (0,048)	

Studie	Saxagliptin + Metformin <sup>3</sup>	Kontrolle (Glipizid + Metformin <sup>3</sup> oder Glimperid + Metformin <sup>3</sup> )	Intervention vs. Kontrolle
Änderung von Baseline zu Woche 52			
Studie	Veränderung (in %) MW <sup>10</sup> (SE)	Veränderung (in %) MW <sup>10</sup> (SE)	Gruppendifferenz MW (SE) [95 %-KI]
D1680C00001	-0,60 (0,053)	-0,70 (0,055)	0,11 (0,076) [-0,04; 0,26]
D1680L00002	-0,38 (0,053)	-0,57 (0,063)	0,18 (0,075) [0,03; 0,33]
Änderung von Baseline zu Woche 104			
Studie	Veränderung (in %) MW <sup>10</sup> (SE)	Veränderung (in %) MW <sup>10</sup> (SE)	Gruppendifferenz MW (SE) [95 %-KI]
D1680C00001	-0,43 (0,055)	-0,42 (0,057)	-0,01 (0,079) [-0,16; 0,15]

Verwendete Abkürzungen:

HbA1c = glykiertes Hämoglobin; k.A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MW = Mittelwert; N = Anzahl der Patienten in der Auswertung; n = Anzahl Patienten mit Ereignis; OR = Odds Ratio; RR = relatives Risiko; SE = Standardfehler; (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

<sup>2</sup> Daten aus dem Addendum zum Auftrag A 12-16 des IQWiG vom 12.04.2013

<sup>3</sup> Da bei zulassungskonformer Anwendung der Fixkombination Saxagliptin/Metformin mind. 1700 mg Metformin täglich gegeben werden, ist nur die Teilpopulation relevant, die mind. 1700 mg Metformin erhalten haben

<sup>4</sup> entspricht Safety-Analysis Set-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mind. einer Gabe der Studienmedikation, zugeordnet zu der ersten erhaltenen Studienmedikation); Ausnahme: Gesamtmortalität in Studie D1680L00002 – entspricht Randomized Analysis-Set (definiert als alle randomisierten Patienten)

<sup>5</sup> Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst

<sup>6</sup> Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden

<sup>7</sup> Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor; da in der Gesamt-Population keine Pankreatitis-Ereignisse auftraten, gelten die Daten analog für die Zielpopulation

<sup>8</sup> Daten zur Studie D1680C00001 aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (vom 14. November 2012) sowie aus dem Stellungnahmeverfahren zu Studie D1680L00002

<sup>9</sup> Anzahl Patienten, auf der der Wert der Änderung zum jeweiligen Zeitpunkt (Woche 52, Woche 104) beruht

<sup>10</sup> adjustierter Mittelwert nach Baseline-HbA1c

b) Dreifachkombinationstherapie Saxagliptin/Metformin + Insulin:

**Zweckmäßige Vergleichstherapie:** Metformin + Humaninsulin

*(ggf. Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin gemäß Fachinformation unverträglich oder nicht ausreichend wirksam ist)*

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Metformin + Humaninsulin (ggf. nur Humaninsulin):**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

a) Patienten mit einer Zweifachkombinationstherapie, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:

Anzahl: ca. 615 800 - 634 600 Patienten

b) Patienten mit einer Dreifachkombinationstherapie:

Anzahl: ca. 113 850 Patienten

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Komboglyze® (Wirkstoffkombination: Saxagliptin/Metformin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. März 2013):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002059/WC500119388.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002059/WC500119388.pdf)

Im Rahmen der Erfahrungen mit Saxagliptin seit Markteinführung sind Nebenwirkungen von akuter Pankreatitis spontan berichtet worden. Die Patienten sollten über charakteristische Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden.

#### 4. Therapiekosten

- a) Zweifachkombinationstherapie bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind:

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Saxagliptin/Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Glibenclamid bzw.	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
Glimepirid	kontinuierlich, 1 x täglich	kontinuierlich	365	365
+ Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>11</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Saxagliptin/Metformin	2,5/850 - 2,5/1000	196	730
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Glibenclamid <sup>12</sup> bzw.	3,5 mg bzw.	180	182,5 - 1095 bzw.
Glimepirid	1 - 6 mg	180	365
+ Metformin	850 - 1000 mg	180	730

<sup>11</sup> jeweils größte Packung

<sup>12</sup> für die Berechnung wird eine Wirkstärke von 3,5 mg zugrunde gelegt, Dosis nach Fachinformation 1,75 – 10,5 mg

**Kosten:**

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>13</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Saxagliptin/Metformin	187,97 €	163,50 € [2,05 € <sup>14</sup> ; 22,42 € <sup>15</sup> ]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Glibenclamid <sup>16</sup> bzw. Glimepirid <sup>16</sup>	14,74 € bzw. 16,68 € - 82,34 €	12,38 € [2,05 € <sup>14</sup> ; 0,31 € <sup>15</sup> ] bzw. 14,16 € - 74,63 € [2,05 € <sup>14</sup> ; 0,47 € - 5,66 € <sup>15</sup> ]
Metformin <sup>16</sup>	17,86 € - 18,59 €	15,25 - 15,92 € [2,05 € <sup>14</sup> ; 0,56 € - 0,62 € <sup>15</sup> ]

<sup>13</sup> jeweils größte Packung

<sup>14</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>15</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>16</sup> Festbetrag

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2013

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine**

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Saxagliptin/Metformin	608,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Glibenclamid + Metformin bzw. Glimepirid + Metformin	74,40 € - 139,87 € bzw. 90,56 € - 215,89 €



b) Dreifachkombinationstherapie

**Behandlungsdauer:**

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Saxagliptin/Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
+ Humaninsulin	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)</b>				
<b>Humaninsulin + Metformin</b>				
Humaninsulin (NPH-Insulin)	kontinuierlich, 1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
+ Metformin	kontinuierlich, 2 x täglich	kontinuierlich	365	365
<b>Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam</b>				
<b><u>Konventionelle Insulintherapie</u></b>				
Mischinsulin	1 - 2 x täglich	kontinuierlich	365	365

Beschluss wurde aufgehoben

**Verbrauch:**

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg/I.E./ml)	Menge pro Packung (Tabletten/I.E.) <sup>17</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/I.E.)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Saxagliptin/Metformin	2,5 mg/850mg - 2,5 mg/1000 mg	196	730
+ Humaninsulin	100 I.E./ml	3000 I.E.	13 797 I.E. - 27 594 I.E.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)</b>			
<b>Humaninsulin + Metformin</b>			
Humaninsulin (NPH-Insulin) <sup>18</sup>	100 I.E./ml	3000 I.E.	13 797 - 27 594 I.E.
+ Metformin	850 - 1000 mg	180	730
<b>Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam</b>			
<b><u>Konventionelle Insulintherapie</u></b>			
Mischinsulin <sup>18</sup>	100 I.E./ml	3000 I.E.	13 797 – 27 594 I.E.

<sup>17</sup> jeweils größte Packung

<sup>18</sup> durchschnittlicher Insulinbedarf: 0,5 - 1 I.E./kg KG/Tag; Bezug: 75,6 kg KG („Mikrozensus 2009“)

**Kosten:**

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) <sup>19</sup>	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Saxagliptin/Metformin	187,97 €	163,50 € [2,05 € <sup>20</sup> ; 22,42 € <sup>21</sup> ]
+ Humaninsulin <sup>22</sup>	89,45 €	81,18 € [2,05 € <sup>20</sup> ; 6,22 € <sup>21</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)</b>		
<b>Humaninsulin + Metformin</b>		
NPH-Insulin <sup>22</sup>	89,45 €	81,18 € [2,05 € <sup>20</sup> ; 6,22 € <sup>21</sup> ]
+ Metformin <sup>22</sup>	17,86 € - 18,59 €	15,25 € - 15,92 € [2,05 € <sup>20</sup> ; 0,56 € - 0,62 € <sup>21</sup> ]
<b>Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam</b>		
<b><u>Konventionelle Insulintherapie</u></b>		
Mischinsulin <sup>22</sup>	89,45 €	81,18 € [2,05 € <sup>20</sup> ; 6,22 € <sup>21</sup> ]

<sup>19</sup> jeweils größte Packung

<sup>20</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>21</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>22</sup> Festbetrag

Stand Lauer-Taxe: 15. März 2013

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

Bezeichnung der Therapie	zusätzlich notwendige GKV-Leistungen				
	Bezeichnung	Kosten/Packung <sup>23</sup>	Anzahl Messungen/Tag	Verbrauch Teststreifen/Jahr	Kosten/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. Therapie nur mit Humaninsulin)	Blutzucker-teststreifen	13,90 € <sup>24</sup>	1 - 3	365 - 1095	101,47 € - 304,41 €

<sup>23</sup> Anzahl Teststreifen/Packung = 50 St.

<sup>24</sup> Darstellung der preisgünstigsten Packung gemäß Lauer-Taxe  
Stand Lauer-Taxe: 15. März 2013

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Saxagliptin/Metformin + Humaninsulin	982,30 € - 1355,64 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (Humaninsulin + Metformin; ggf. nur Humaninsulin)	
Humaninsulin (NPH-Insulin) + Metformin	435,20 € - 811,25 €
Therapie ggf. nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam - Konventionelle Insulintherapie (Mischinsulin)	373,35 € - 746,69 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (Blutzuckerteststreifen)	101,47 € - 304,41 €

**II. Inkrafttreten**

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 2. Mai 2013 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 2. Mai 2015 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. Mai 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken