

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

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

AstraZeneca GmbH

### **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.06.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen .....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	27
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	36

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen im AWG A .....	15
Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen im AWG B .....	18
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Saxa+Met gegen Met+SU .....	24
Tabelle 1-12: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Saxa+Insulin+Met gegenüber Insulin+Met .....	26
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	33
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	33
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	34
Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	34
Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	35

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
C01	Studie D1680C00001
C03	Studie D1680C00003
CV	Kardiovaskulär
CV57	Studie CV181057
DPP4i	Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D VAS	European Quality of Life Group 5 Dimensions Visual Analog Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP	Glucagon-Like Peptide
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
L02	Studie D1680L00002
MACE	Major Adverse Cardiac Events
Met	Metformin
MWD	Mittelwertdifferenz
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OR	Odds Ratio
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in patients with diabetes mellitus–Thrombolysis in Myocardial Infarction 53
Saxa	Saxagliptin
SGLT	Sodium-dependent glucose cotransporter
SOC	Standard of Care
SU	Sulfonylharnstoff
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
T2D	Typ-2-Diabetes
UE	Unerwünschte Ereignisse
ZP	Zielpopulation

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

zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
-----	--------------------------------

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

### 1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca GmbH
<b>Anschrift:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

<b>Name:</b>	Dr. Julia Büchner
<b>Position:</b>	Vice President Pricing & Market Access
<b>Adresse:</b>	Tinsdaler Weg 183 22880 Wedel
<b>Telefon:</b>	04103 70 8 3233
<b>Fax:</b>	04103 70 87 3233
<b>E-Mail:</b>	<u><a href="mailto:Julia.Buechner@astrazeneca.com">Julia.Buechner@astrazeneca.com</a></u>

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	AstraZeneca AB
<b>Anschrift:</b>	SE – 151 85 Södertälje Schweden

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Komboglyze® ist eine oral verfügbare Fixkombination aus dem Biguanid Metformin (Met) und Saxagliptin (Saxa), einem Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor (DPP4i), der den Abbau der Inkretinhormone Glucagon-Like-Peptide-1 (GLP-1) und Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide hemmt. Diese Hormone stimulieren in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme die Insulinsekretion und hemmen die Glukagonsekretion. Auf diese Weise senkt Saxa den Nüchternblutzucker und die postprandiale Glukosekonzentration. Met hemmt die hepatische Glukoseproduktion, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität. Beide Substanzen haben jeweils ein niedriges Hypoglykämie-Risiko, welches sich bei Kombination nicht erhöht. Beide Wirkstoffe sind gewichtsneutral und hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos sicher.

In Bioäquivalenzstudien wurde nachgewiesen, dass die Fixkombination aus beiden Wirkstoffen in Komboglyze® mit einer freien Kombination der Monosubstanzen gleichwertig ist.

Die DPP4i in fixer Kombination mit Met unterscheiden sich von anderen zur Behandlung von Typ-2-Diabetes (T2D) zur Verfügung stehenden Therapien:

- Metformin (oral, hemmt die hepatische Glukoseproduktion, vermindert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität),

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Sulfonylharnstoffe (SU) / SU-Analoga (oral, glukoseunabhängige Steigerung der Insulinsekretion),
- Inhibitoren des Natrium-Glukose-Cotransporters 2 (SGLT-2; oral, bewirken die Ausscheidung von Glukose über die Nieren),
- GLP-1-Analoga (Injektion, Inkretinmimetika),
- Insulin (Injektion, Insulinsubstitution),
- Glitazone (oral, steigern die Insulinsensitivität),
- $\alpha$ -Glukosidasehemmer (oral, vermindern die Glukoseaufnahme aus dem Darm).

In Deutschland werden derzeit rund 1,3 Mio Patienten mit einem DPP4i behandelt. Die Klasse der DPP4i nimmt damit einen festen Platz in der Therapiekaskade ein. Im Kontext einer patientenindividuellen Behandlung stellen die DPP4i sowohl für die Patienten wie auch für den Arzt eine essenzielle Therapiealternative dar und sind somit unersetzlicher Bestandteil in der deutschen Versorgungslandschaft für Patienten mit Typ-2-Diabetes.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

a: Angabe „A“ bis „Z“.

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

---

#### **Metforminhydrochlorid+Saxagliptin**

**(Komboglyze<sup>®</sup> 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)**

**(Komboglyze<sup>®</sup> 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Komboglyze® ist auch in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.	18.02.2013

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

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

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Für die Wirkstoffkombination Saxa+Met wurde ab dem 15.11.2012 ein erstes Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen (Vorgangsnummer 2012-11-15-D-041). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) erkannte im Anwendungsgebiet (AWG) A einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen an, befristete den Beschluss aber aufgrund der aus seiner Sicht zum damaligen Zeitpunkt unzureichend gesicherten Daten zur kardiovaskulären (CV) Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil von Saxagliptin. Aufgrund des Ablaufs der Befristung des initialen Beschlusses zum 01.07.2016 ist eine erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 3 SGB V angezeigt. Die

---

#### **Metforminhydrochlorid+Saxagliptin**

**(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)**

(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Befristungsgründe werden im vorliegenden Dossier durch den Nachweis der Langzeiteinschließlich der kardiovaskulären Sicherheit von Saxagliptin ausgeräumt.

Die o. g. zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) wurden vom G-BA in den Beratungsgesprächen zu Komboglyze® (2011-B-020) vom 11.08.2011 für AWG A sowie zu Onglyza® (2012-B-027) vom 13.08.2012 für AWG B festgelegt. Im Beratungsgespräch zur Wiedereinreichung des Dossiers zu Komboglyze® (2014-B-081) vom 20.10.2014 wies der G-BA darauf hin, dass die bisherigen zweckmäßigen Vergleichstherapien auch für die Wiedereinreichung Bestand haben.

Im Anwendungsgebiet A wird als SU auch Glipizid berücksichtigt, für das in Deutschland zurzeit keine Zulassung besteht. Der G-BA bestätigte in bereits veröffentlichten Beschlüssen die pharmakologisch-therapeutische Vergleichbarkeit mit den zugelassenen SU Glimperid und Glibenclamid und akzeptierte damit dessen Berücksichtigung bei der Bewertung des Zusatznutzens.

Für das AWG B stimmt AstraZeneca der Festlegung von Humaninsulin+Met als zVT zu. Im Dossier wurden auch Studien mit Insulinanaloga berücksichtigt. Insulinanaloga werden als therapeutisch gleichwertig angesehen und sind auch, sofern keine Mehrkosten anfallen, zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordnungsfähig. Des Weiteren sieht der G-BA in seinen Beschlüssen zur Bildung einer Festbetragsgruppe sowie zur Nutzenbewertung von Insulin degludec die Gleichwertigkeit von Humaninsulin und Insulinanaloga als gegeben an. Auch die Zulassung der europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) für Onglyza® in Kombination mit Insulin basiert auf Studien mit Insulinanaloga und impliziert damit ebenfalls die therapeutische Gleichwertigkeit.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

### **AWG A: Kombination Saxa+Met**

Der G-BA bestätigte Komboglyze® im AWG A einen Anhaltspunkt für einen befristeten Zusatznutzen. Der G-BA begründete die Befristung des Beschlusses mit noch nicht ausreichend gesicherten Langzeitsicherheits-Daten von Saxa+Met. Aufgrund der bei T2D erforderlichen Langzeitbehandlung sind diese aber laut G-BA für die Ableitung eines unbefristeten Zusatznutzens nötig. Die Darstellung der Langzeitsicherheitsstudie D1680C00003 (C03, SAVOR-TIMI 53) adressiert die Befristungsgründe des G-BA und legt Daten zur CV Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil vor.

Die randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Sicherheitsendpunktstudie C03 vergleicht Saxa in Kombination mit dem Behandlungsstandard (Standard of Care, SOC) mit SOC+Placebo. Die Patienten konnten behandlungsnaiv oder mit Antidiabetika (außer inkretinbasierten Therapien) vorbehandelt sein. Für alle Patienten mit unzureichender Diabeteskontrolle konnte die Behandlung jederzeit gemäß der Entscheidung des behandelnden Arztes individuell modifiziert werden.

In der ausschließlich mit Met vorbehandelten Population der Studie C03 war kein direkter Vergleich von Saxa+Met mit der vom G-BA festgelegten zVT Met+SU möglich, da die mit Met vorbehandelten Patienten neben einer vom behandelnden Arzt individuell angepassten Standardtherapie entweder Saxa+Met oder Placebo+Met erhielten. Es wurde folgende Annäherung an einen direkten Vergleich vorgenommen:

Im Saxa-Arm wurden die Patienten selektiert, deren SOC kein SU beinhaltete. Im Vergleichsarm wurden die Patienten selektiert, die innerhalb von drei Monaten nach Randomisierung zusätzlich SU als Teil ihrer SOC-Behandlung erhielten. Dies imitiert die direkte Randomisierung zu SU. Es erfolgt somit ein Vergleich zwischen Saxa+Met+SOC und Met+Placebo+SOC+SU, welcher die Bewertung des Zusatznutzens gewährleistet. Diese Population wird als C03 – Zielpopulation (ZP) zVT bezeichnet.

---

### **Metforminhydrochlorid+Saxagliptin**

**(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)**

**(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)**

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Für die Studie C03 werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation zusätzlich dargestellt, ohne dass sie für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Diese Population bietet die größte Evidenz zur CV Sicherheit von Saxa und ermöglicht es, die Ergebnisse für die ZP zVT in den Kontext der Gesamtstudie zu stellen.

Die Nutzenbewertung basiert neben der Studie C03 auf den aktivkontrollierten, randomisierten Studien D1680C00001 (C01; Saxa+Met versus Met+Glipizid) und D1680L00002 (L02; Saxa+Met versus Met+Glimepirid), die bereits mit dem ersten Nutzendossier evaluiert wurden und zur Ableitung eines Zusatznutzens führten.

In den folgenden Tabellen sind für die Endpunkte, für die ein statistisch signifikantes und klinisch relevantes Ergebnis vorliegt, die Effektschätzer und in eckigen Klammern das zugehörige 95%-Konfidenzintervall angegeben.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ergebnisse zum Zusatznutzen im AWG A

Endpunkt	C01	L02	C03 (ZP zVT)
Gesamtmortalität (HR)	a	a	<b>0,17 [0,06;0,59]</b>
<b>Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität</b>			
Kardiale Ereignisse	c	c	a
Kombinierter Endpunkt	a	a	c
CV Tod	a	a	c
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	a	a	b
Nicht tödlicher Schlaganfall	a	a	b
Alle Myokardinfarkte	a	a	b
Alle Schlaganfälle	a	a	b
<b>Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien</b>			
HbA1c-Senkung	c	d	c
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (OR)	<b>0,02 [0,00;0,33]<sup>1</sup></b> <b>0,02 [0,00;0,30]<sup>2</sup></b>	<b>0,04 [0,01;0,32]</b>	c
Schwere Hypoglykämien	b	c	c
Gemeinsame Betrachtung	<b>Zusatznutzen</b>	<b>Zusatznutzen</b>	Kein Zusatznutzen
Patienten mit HbA1c <7,5% ohne Hypoglykämien (OR)	<b>2,14 [1,26;3,62]<sup>1</sup></b> <b>2,29 [1,35;3,88]<sup>2</sup></b>	<b>19,13 [2,41;151,67]</b>	c
<b>Stationäre Behandlungen</b>			
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von ...			
Herzinsuffizienz	a	a	b
instabiler Angina Pectoris	a	a	c
koronarer Revaskularisation	a	a	b
Hypoglykämie	a	a	b
Patienten mit stationärem Aufenthalt	a	a	c
Gesamtdauer pro Patient	a	a	c
Dauer pro Aufenthalt	a	a	d
<b>Weitere Folgekomplikationen</b>			
Zeit bis zur/zum ersten ... (HR)			
Amputation	a	a	b
peripheren Revaskularisation	a	a	<b>0,03 [0,00;0,79]</b>
symptomatischen renalen Ereignis	a	a	b

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	C01	L02	C03 (ZP zVT)
chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation	a	a	b
Laserbehandlung der Netzhaut	a	a	c
Insulinbehandlung, die $\geq 3$ Monate dauert	a	a	<b>0,23 [0,09;0,80]</b>
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten	a	a	c
Änderungen der Albuminurie	a	a	c
<b>Gewichtsveränderung (OR)</b>			
Patienten mit Gewichtszunahme um >5%	<b>0,26 [0,14;0,46]<sup>1</sup></b> <b>0,25 [0,15;0,42]<sup>2</sup></b>	c	c
Patienten mit Gewichtsabnahme um >5%	<b>6,20 [3,30;11,63]<sup>1</sup></b> <b>4,22 [2,51;7,09]<sup>2</sup></b>	c	c
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5DVAS)</b>	a	a	c
<b>Unerwünschte Ereignisse (OR)</b>			
Gesamtrate UE	c	c	<b>0,08 [0,01;0,58]</b>
Gesamtrate SUE	c	c	c
Studienabbrüche aufgrund von UE	c	c	c
UE von speziellem Interesse <sup>3</sup>			
Auffälligkeiten der Leber	c	c	<b>0,10 [0,02;0,54]</b>
a: Nicht erhoben bzw. nicht dargestellt b: Nicht berechenbar c: Nicht statistisch signifikant d: Statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant <sup>1</sup> 52 Wochen <sup>2</sup> 104 Wochen <sup>3</sup> Nur bei statistisch signifikantem Ergebnis aufgelistet			

Für die Kombination Saxa+Met zeigten sich statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile bei:

- der Gesamtmortalität (C03),
- der gemeinsamen Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien (C01, L02),
- den Folgekomplikationen (C03),
- der Gewichtsveränderung (C01),

---

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

- der Gesamtrate unerwünschter Ereignissen (UE; C03) und
- den Auffälligkeiten der Leber (C03).

Insgesamt ergeben sich im AWG A nur Vorteile für Saxa+Met gegenüber der zVT.

Die Subgruppenanalysen ergaben für keinen der betrachteten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen.

### **AWG B: Kombination mit Insulin**

Die Nutzenbewertung basiert auf der placebokontrollierten Studie CV181057 (CV57) sowie der Sicherheitsendpunktstudie C03 in der ZP (mindestens 1700 mg Met/Tag). In der Studie CV57 war nach 24 Wochen eine individuelle Insulindosisanpassung erlaubt. Um den Einfluss von Insulin zu erfassen, wurden für die Beurteilung des Zusatznutzens primär Analysen inklusive derjenigen Patienten betrachtet, die eine Erhöhung der Insulindosis als Notfallmedikation erhalten haben. In der Studie C03 konnte die Insulindosis jederzeit nach Ermessen des Arztes angepasst werden. Die Betrachtung der mit Met+Insulin vorbehandelten Patienten in beiden Armen ermöglicht in beiden Studien einen randomisierten Vergleich mit der zVT.

Für die Studie C03 werden die Ergebnisse der gesamten Studienpopulation zusätzlich dargestellt, ohne dass sie für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Diese Population bietet die größte Evidenz zur CV Sicherheit von Saxa und ermöglicht es, die Ergebnisse für die ZP in den Kontext der Gesamtstudie zu stellen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ergebnisse zum Zusatznutzen im AWG B

Endpunkt	CV57	C03 (ZP)
<b>Gesamtmortalität</b>	a	c
<b>Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität</b>		
Kardiale Ereignisse	c	a
Kombinierter Endpunkt	a	c
CV Tod	a	c
Nicht tödlicher Myokardinfarkt (HR)	a	<b>0,58 [0,33;0,99]</b>
Nicht tödlicher Schlaganfall	a	c
Alle Myokardinfarkte (HR)	a	<b>0,58 [0,34;0,97]</b>
Alle Schlaganfälle	a	c
<b>Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien</b>		
HbA1c-Senkung	d	d
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien	c	c
Schwere Hypoglykämien	c	c
Gemeinsame Betrachtung	kein Zusatznutzen	kein Zusatznutzen
Patienten mit HbA1c <7,5% ohne Hypoglykämien	c	c
<b>Veränderung der täglichen Insulindosis</b>	d	a
<b>Stationäre Behandlungen</b>		
Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von ...		
Herzinsuffizienz	a	c
instabiler Angina Pectoris	a	c
koronarer Revaskularisation	a	c
Hypoglykämie	a	c
Patienten mit stationärem Aufenthalt	a	c
Gesamtdauer pro Patient	a	c
Dauer pro Aufenthalt	a	d
<b>Weitere Folgekomplikationen</b>		
Zeit bis zur/zum ersten ...		
Amputation	a	c
peripheren Revaskularisation	a	c
symptomatischen renalen Ereignis	a	c
chronischen Dialyse und/oder Nierentransplantation	a	c

**Metforminhydrochlorid+Saxagliptin**

**(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)**

**(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	CV57	C03 (ZP)
Laserbehandlung der Netzhaut	a	c
Mittlere Änderung des Albumin/Kreatinin-Quotienten	a	c
Änderungen der Albuminurie <sup>1</sup> (OR)		
Mikro- zu Normoalbuminurie <sup>2</sup>	a	<b>1,70 [1,10;2,63]</b>
Mikro- zu Makroalbuminurie <sup>3</sup>	a	<b>0,56 [0,32;0,97]</b>
<b>Gewichtsveränderung</b>		
Patienten mit Gewichtszunahme um >5%	c	c
Patienten mit Gewichtsabnahme um >5%	c	c
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D VAS)</b>	a	c
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>		
Gesamtrate UE	c	c
Gesamtrate SUE	c	c
Studienabbrüche aufgrund von UE	c	c
UE von speziellem Interesse <sup>1</sup>	a	c
a: Nicht erhoben bzw. nicht dargestellt b: Nicht berechenbar c: Nicht statistisch signifikant d: Statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant <sup>1</sup> Nur bei statistisch signifikantem Ergebnis aufgelistet <sup>2</sup> 52 Wochen <sup>3</sup> 104 Wochen		

Für die Kombination Saxa+Insulin+Met zeigten sich statistisch signifikante, klinisch relevante Vorteile bei:

- den (nicht tödlichen und allen) Myokardinfarkten (C03) und
- den Änderungen der Albuminurie (C03).

Insgesamt ergeben sich im AWG B nur Vorteile für Saxa+Insulin+Met gegenüber der zVT.

Die Subgruppenanalysen ergaben für keinen der betrachteten Endpunkte fazitrelevante Effektmodifikationen.

*Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen*

---

**Metforminhydrochlorid+Saxagliptin**

**(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)**

**(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie: Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)</b>	Ja
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) in Kombination mit Insulin</b>	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

### AWG A: Kombination Saxa+Met

#### Gesamtmortalität

Eine Verlängerung des Lebens ist für den Patienten von entscheidender Bedeutung und ein herausragendes Therapieziel jeder medizinischen Behandlung. In der Gesamtpopulation der Studie C03 zeigt sich kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die ZP zVT zeigt unter Saxa+Met für die Gesamtmortalität einen Vorteil, so dass sich aus der erheblichen

---

#### Metforminhydrochlorid+Saxagliptin

(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)

(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Verlängerung der Lebensdauer ein **Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen** für den Patienten ableiten lässt.

***Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität***

T2D ist mit einer erhöhten CV Morbidität und Mortalität assoziiert. Die CV Sicherheit antidiabetischer Therapien ist daher von elementarer Bedeutung für die Patienten. Bei der Therapieauswahl ist deshalb, so die NVL, neben Alter, Lebenserwartung, Lebensqualität und Patientenpräferenz auch das individuelle Risiko für Komplikationen zu berücksichtigen. Die EMA fordert, dass neue Antidiabetika CV-Risikofaktoren nach Möglichkeit positiv beeinflussen und das Gesamt-CV-Risiko nicht erhöhen.

In der Studie C03 zeigte sich weder in der Studienpopulation noch in der ZP zVT ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen für den primären kombinierten Endpunkt und dessen Einzelkomponenten. Dies bestätigt die CV Sicherheit von Komboglyze<sup>®</sup>, so dass sich hierfür weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden ableiten lässt.

***Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und der Hypoglykämien***

Gemäß den relevanten Therapieleitlinien ist die Blutzuckersenkung ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr ein wichtiges Therapieziel einer antiglykämischen Behandlung.

Häufige Hypoglykämien sind v. a. bei Patienten mit lange bestehendem Diabetes und manifesten makrovaskulären Veränderungen ein erheblicher Risikofaktor für potenziell tödliche CV Ereignisse. Schwere Hypoglykämien führen regelhaft zu Hospitalisierungen und zusätzlicher Beanspruchung von Ressourcen des Gesundheitssystems. Das Vermeiden von Hypoglykämien bei effizienter Blutzuckersenkung beeinflusst die Morbidität positiv (weniger mikrovaskuläre Langzeitschäden infolge HbA1c-Reduktion) und ist aufgrund der bedeutsamen Vermeidung von Nebenwirkungen und deren Folgen (CV Episoden, Unfälle und Invalidität infolge Hypoglykämien) von hoher Patientenrelevanz.

Die Studien C01 und L02 zeigen bei gleichwertiger, effektiver Blutzuckerkontrolle statistisch signifikant geringere Raten für bestätigte symptomatische Hypoglykämien unter Saxa+Met. Dies wird untermauert durch die Betrachtung des Anteils der Patienten in beiden Studien, die einen HbA1c <7,5% ohne Hypoglykämien erreichten. Die Vermeidung von Hypoglykämien bei gleichzeitiger adäquater Langzeitblutzuckerkontrolle stellt eine bedeutsame Vermeidung nicht schwerwiegender Nebenwirkungen dar, so dass sich hierfür ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

***Stationäre Behandlungen***

In der ZP zVT der Studie C03 kann hinsichtlich der Zeit bis zur ersten stationären Behandlung aufgrund von Herzinsuffizienz kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen anhand adäquater statistischer Methodik festgestellt werden. Für den in der Gesamtstudie aufgetretenen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Saxa bezüglich dieses Endpunkts konnten jedoch weder klinisch relevante Faktoren identifiziert werden, die für ein erhöhtes relatives Risiko unter Behandlung mit Saxa prädiktiv waren,

---

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

noch ist auf Basis der Studiendaten ein kausaler Zusammenhang für dieses Resultat identifizierbar. Außerdem war das Risiko hinsichtlich der primären oder sekundären, kombinierten Endpunkte oder der Gesamtmortalität bei Saxagliptin-Patienten, die zu Studienbeginn eine Herzinsuffizienz oder eine eingeschränkte Nierenfunktion in der Vorgeschichte hatten, im Vergleich zu Placebo nicht erhöht. Auch anhand von Real-World-Evidenz konnten die Ergebnisse der Gesamtstudie nicht bestätigt werden.

**Weitere Folgekomplikationen**

Im Verlauf der T2D-Erkrankung kann es zu Durchblutungsstörungen der Extremitäten kommen, die typischerweise zu belastungsabhängigen Schmerzen führen. Bei stark verengten Blutgefäßen kann eine periphere Revaskularisation (operative Wiederherstellung der Durchblutung) notwendig werden. Während die Gesamtpopulation der Studie C03 keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den peripheren Revaskularisationen zeigt, ergibt sich in der ZP zVT ein statistisch signifikanter Vorteil für Saxa+Met. Dies stellt eine bedeutsame Abschwächung schwerwiegender Folgekomplikationen dar.

Das Risiko für makro- und mikroangiopathische Folgekomplikationen erhöht sich mit dem Fortschreiten des Diabetes. Die Umstellung auf eine Insulintherapie stellt durch Injektionen und Blutzuckerselbstmessungen eine Belastung für die Patienten und eine Beeinträchtigung ihres Alltags dar. Sowohl die Gesamtpopulation der Studie C03 als auch die ZP zVT zeigen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Saxa+Met für die Zeit bis zur Initiierung einer dauerhaften, mindestens dreimonatigen Insulinbehandlung. Dies entspricht einer Verlangsamung der Krankheitsprogredienz und ist damit von hoher Relevanz für den Patienten.

Aus den Ergebnissen für die Folgekomplikationen Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation und Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen (gemessen als die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die  $\geq 3$  Monate dauert) lässt sich daher ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten.

**Gewichtsveränderung**

Übergewicht und Adipositas tragen essenziell zur Entstehung und zur Verschlechterung eines T2D bei und haben eine zusätzliche Erhöhung des CV Risikos zur Folge.

In der Therapie des T2D wird durch Gewichtsreduktion die Verringerung von Folgekomplikationen angestrebt. Für die Patienten ist hierzu häufig eine nachhaltige Umstellung ihrer Lebensweise erforderlich. Eine therapiebedingte Gewichtszunahme steht diesem Vorhaben entgegen und wirkt sich zudem nachteilig auf die Therapiemotivation der Patienten aus. Der Vermeidung von Gewichtszunahmen ist somit eine direkte Patientenrelevanz beizumessen.

Die Studie C01 zeigt eine Gewichtsreduktion und damit eine bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen im Vergleich zur zVT, woraus sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ergibt.

---

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

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Arzneimitteltherapie können den Patienten belasten, den Einsatz einer Therapie limitieren und die Therapieadhärenz verschlechtern und die Adhärenz verschlechtern. Während die Gesamtpopulation der Studie C03 keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der UE aufweist, zeigt die ZP zVT Vorteile für Saxa+Met bei der Gesamtrate UE sowie den Auffälligkeiten der Leber. Diese bedeutsame Vermeidung von nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen stellt einen **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** dar.

### ***Fazit***

Die Ergebnisse zeigen mit der Evidenzstufe 1b einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Therapie mit Komboglyze® im Vergleich zur zVT Met+SU. Die Ergebnisse bestätigen den bereits festgestellten Zusatznutzen durch die Vermeidung von Hypoglykämien bei vergleichbarer Blutzuckerkontrolle und belegen die CV-Sicherheit.

Die Studie C03 bestätigt die langfristige CV Sicherheit von Saxa. In der Studienpopulation erhöhte Saxa im Vergleich zu SOC das CV Risiko nicht. Das zeigen insbesondere die Ergebnisse für den primären kombinierten Endpunkt MACE und den sekundären kombinierten Endpunkt. In der ZP zVT zeigen sich Vorteile bei den Endpunkten Gesamtmortalität, periphere Revaskularisation und Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen. Auch für die Gesamtrate der UE und für Auffälligkeiten der Leber zeigte die ZP zVT einen Vorteil. Mittels der dargestellten Daten zur CV Sicherheit, zur Gesamtmortalität und zum generellen Sicherheitsprofil der ZP zVT wird die Langzeitsicherheit von Saxa nachgewiesen. Somit konnten die Befristungsgründe des G-BA adressiert und ausgeräumt werden.

Ergebnisse mit der Aussagesicherheit „Beleg“ werden bei der Gesamtabwägung des Zusatznutzens vorrangig betrachtet. Dem erhöhten Verzerrungspotenzial in der ZP zVT der Studie C03 aufgrund des Aufhebens der Randomisierung wird Rechnung getragen, indem von diesen Daten lediglich Anhaltspunkte abgeleitet werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Saxa+Met gegen Met+SU

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Gesamtmortalität	Erheblich	Anhaltspunkt
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität (kombinierter Endpunkt)	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien	Beträchtlich	Beleg
Stationäre Behandlungen	Weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden	
Folgekomplikationen <sup>1</sup>	Beträchtlich	Anhaltspunkt
Gewichtsveränderung	Beträchtlich	Hinweis
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Unerwünschte Ereignisse	Beträchtlich	Anhaltspunkt
<sup>1</sup> Ergebnis für die Folgekomplikationen Zeit bis zur ersten peripheren Revaskularisation und Fortschreiten der Erkrankung/Therapieversagen (gemessen als die Zeit bis zu einer Insulinbehandlung, die $\geq 3$ Monate dauerte), für alle anderen Folgekomplikationen ergab sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.		

**AWG B: Kombination mit Insulin*****Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität***

T2D ist mit einer erhöhten CV Morbidität und Mortalität assoziiert. Die CV Sicherheit antidiabetischer Therapien ist daher von elementarer Bedeutung für die Patienten. Bei der Therapieauswahl ist deshalb, so die NVL, neben Alter, Lebenserwartung, Lebensqualität und Patientenpräferenz auch das individuelle Risiko für Komplikationen zu berücksichtigen. Die EMA fordert, dass neue Antidiabetika CV-Risikofaktoren nach Möglichkeit positiv beeinflussen und das Gesamt-CV-Risiko nicht erhöhen.

In der Studienpopulation der Studie C03 zeigt sich weder für den primären kombinierten Endpunkt noch für die Einzelkomponenten ein statistisch signifikanter Unterschied. Die ZP zeigt Vorteile für Saxa+Insulin+Met bezüglich der nicht tödlichen und aller Myokardinfarkte. Dies stellt eine bedeutsame Abschwächung schwerwiegender Symptome dar und bestätigt die CV Sicherheit von Komboglyze<sup>®</sup> im Behandlungsalltag, woraus sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** ableiten lässt.

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

***Weitere Folgekomplikationen***

Für Saxa zeigte sich sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der ZP der Studie C03 ein statistisch signifikanter Vorteil im Hinblick auf die Entwicklung bzw. den Verlauf der Albuminurie. Die Ausscheidung von Albumin mit dem Urin ist kennzeichnend für die diabetische Mikroangiopathie und entwickelt sich bei etwa einem Drittel bis der Hälfte der Diabetespatienten nach zehn bis 15 Jahren zu einer chronischen, fortschreitenden Niereninsuffizienz, welche im Endstadium eine ebenso belastende wie kostenintensive Dialysebehandlung erfordert. Vor allem im frühen Diabetesstadium, also bei erhaltener glomerulärer Filtrationsrate, lässt sich die Progredienz der Nierenschädigung durch konsequente Therapie der Grunderkrankung verzögern. Die positive Beeinflussung der Albuminurie entspricht einer Verringerung nicht schwerwiegender Symptome und damit einem **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

***Fazit***

Die Ergebnisse zeigen mit der Evidenzstufe 1b einen **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** der Therapie mit Komboglyze® in Kombination mit Insulin im Vergleich zur zVT Insulin+Met.

Die Studie C03 bestätigte die langfristige CV Sicherheit von Saxa. In der Studienpopulation erhöhte Saxa im Vergleich zu SOC das CV Risiko nicht. Das zeigen insbesondere die Ergebnisse für den primären kombinierten Endpunkt MACE und den sekundären kombinierten Endpunkt. Die ZP zeigte Vorteile bei nicht-tödlichen und allen Myokardinfarkten sowie bei der Veränderung der Albuminurie. Mittels der dargestellten Evidenz zum generellen Sicherheitsprofil, zur CV Sicherheit und der Gesamtmortalität ist die Langzeitsicherheit von Saxa nachgewiesen. Somit konnten die Befristungsgründe des G-BA adressiert und ausgeräumt werden.

Die Zugabe von Saxa zu einer bestehenden, nicht ausreichenden Therapie mit Insulin und Met stellt somit eine Alternative zu einer Insulindosiseskalation dar, die das Herzinfarktisiko senkt und einer Verschlechterung der Nierenfunktion vorbeugt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Zusammenfassende Darstellung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit: Saxa+Insulin+Met gegenüber Insulin+Met

Endpunkt	Quantifizierung des Zusatznutzens	Wahrscheinlichkeit
Gesamt mortalität	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Kardio-/zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität <sup>3</sup>	Beträchtlich	Hinweis
Gemeinsame Betrachtung der Blutzuckerkontrolle und des Auftretens von Hypoglykämien	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Veränderung der täglichen Insulindosis	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Stationäre Behandlungen <sup>1</sup>	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Folgekomplikationen <sup>2</sup>	Gering	Hinweis
Gewichtsveränderung	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
Unerwünschte Ereignisse	Weder Zusatznutzen noch Schaden	
<sup>1</sup> Aufgrund von Herzinsuffizienz, instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisation, Hypoglykämie <sup>2</sup> Ergebnisse für die Änderung von Mikro- zu Normoalbuminurie nach 52 Wochen und für die Änderung von Mikro- zu Makroalbuminurie nach 104 Wochen. Für alle anderen betrachteten Folgekomplikationen ergibt sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden. <sup>3</sup> Ergebnisse für nicht tödliche Myokardinfarkte und alle Myokardinfarkte. Für den kombinierten Endpunkt sowie die weiteren Einzelkomponenten ergibt sich weder ein Zusatznutzen noch ein Schaden.		

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

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

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

Typ 2 Diabetes (T2D) ist eine chronische progrediente Stoffwechselerkrankung multipler Ätiologie mit dem Leitbefund Hyperglykämie.

Bei circa 7,2% der deutschen Bevölkerung wurde jemals ein Diabetes diagnostiziert. In Deutschland leiden somit insgesamt rund 5,8 Mio Patienten an Diabetes. Etwa 80-90% der Erkrankten haben einen T2D. Damit stellt diese Erkrankung eine Volkskrankheit dar. Die Prävalenz des T2D steigt seit Jahren und eine Tendenzumkehr ist nicht in Sicht. Für die Therapie des T2D steht eine Reihe von Optionen zur Verfügung. Mit über 1,3 Mio Patienten wird ein erheblicher Anteil der T2D-Patienten in Deutschland gegenwärtig mit einem DPP4i behandelt.

Zu den bedeutsamen Begleit- und Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus zählen makro- und mikrovaskuläre Erkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfall, Niereninsuffizienz, Retinopathie sowie diabetischer Fuß. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko für diese Erkrankungen ist bei Diabetikern im Vergleich zur gesunden Bevölkerung um ein Mehrfaches erhöht. Aufgrund der großen Fallzahl und der damit verbundenen hohen Gesamtkosten spielen Diabetes mellitus und dessen Folgeerkrankungen für die gesetzlichen Krankenkassen eine große Rolle.

Die Behandlung eines Patienten mit T2D beruht zunächst auf Ernährungsumstellung, Schulungsprogrammen und erhöhter körperlicher Aktivität. Laut NVL soll bei Nichterreichen des HbA1c-Zielkorridors zeitnah eine Pharmakotherapie mit Met, soweit verträglich und nicht kontraindiziert, begonnen werden. Wird das individuelle Therapieziel nach den ersten drei bis sechs Behandlungsmonaten nicht erreicht, sollte eine Kombinationstherapie erfolgen. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft geben auf dieser Stufe keine klare Therapieempfehlung, sondern stellen drei Optionen dar: Met plus Insulin, Met plus Glibenclamid oder Met plus DPP4i. Die Deutsche Diabetes Gesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin empfehlen eine Zweifachkombination und listen mögliche

---

***Metforminhydrochlorid+Saxagliptin***

***(Komboglyze® 2,5 mg/850 mg Filmtabletten)***

***(Komboglyze® 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten)***

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kombinationspartner alphabetisch auf: DPP4i, GLP-1-Rezeptoragonist, Glukosidasehemmer, Insulin, SGLT-2-Inhibitor, SU / Glinid sowie Pioglitazon. Falls dadurch nach weiteren drei bis sechs Monaten der HbA1c-Wert nicht zum individuellen HbA1c-Ziel gesenkt werden kann, wird eine intensivierete Insulintherapie oder eine Kombinationstherapie empfohlen.

**AWG A: Kombinationstherapie Saxa+Met (Komboglyze®)**

Die ZP für Komboglyze® in AWG A umfasst erwachsene Patienten mit T2D, deren Blutzucker mit Diät und Bewegung sowie der maximal verträglichen Dosis von Met allein (Monotherapie) nicht ausreichend kontrolliert ist, oder die bereits mit der Kombination von Saxa und Met als separate Tabletten behandelt werden.

**AWG B: Saxa+Met (Komboglyze®) mit Insulin**

Die ZP für AWG B umfasst erwachsene Patienten mit T2D, die unter einer Kombinationstherapie aus Met und Insulin, zusammen mit Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen, oder die bereits mit der Kombination von Insulin sowie Saxa und Met als separate Tabletten behandelt werden.

Da Komboglyze® gemäß Fachinformation zweimal täglich einzunehmen ist und daher eine tägliche Dosis von mindestens 2x850=1700 mg eingesetzt wird, wurde die vorliegende vergleichende Nutzenbewertung für die beiden o. g. AWG jeweils auf diejenigen erwachsenen Patienten eingeschränkt, welche mit mindestens 1700 mg Met behandelt werden (ZP).

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

Gemäß Leitlinien wird bei den Patienten, die ihren Blutzucker mit Met als Monotherapie nicht mehr ausreichend kontrollieren können, eine Zweifachkombination empfohlen. Als Kombinationspartner werden DPP4i, GLP-1-Rezeptoragonisten, Glukosidasehemmer, Insulin, SGLT-2-Inhibitoren, SU/Glinide oder Pioglitazon genannt, wobei bei der Auswahl des Kombinationspartners die Begleiterkrankungen des Patienten und seine individuellen Präferenzen berücksichtigt werden müssen.

Die häufigsten Nebenwirkungen der bislang zur Verfügung stehenden blutzuckersenkenden Arzneimittel sind Hypoglykämien (unter SU, Insulin) und Gewichtszunahme, welche die Insulinresistenz und das CV Risiko erhöht und sich negativ auf die Patientenmotivation zur Gewichtsreduktion auswirkt (unter SU, Insulin, Glitazonen).

Die wesentlichen Nebenwirkungen einer Behandlung mit Sulfonylharnstoffen sind die Gewichtszunahme und die oftmals protrahierten Hypoglykämien. Diese beiden

---

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

unerwünschten Nebenwirkungen fallen bei der Behandlung des T2D besonders stark ins Gewicht, da sie hohe Patientenrelevanz besitzen und dem Erreichen des Therapieziels direkt entgegenstehen. Zusätzlich sind die therapeutischen Optionen dieser Wirkstoffklasse eingeschränkt durch den relativ raschen Wirkverlust, der vermutlich mit der Erschöpfung der Betazellen ursächlich zusammenhängt.

Eine mögliche kardiovaskuläre Gefährdung durch die Wirkung von Sulfonylharnstoffen auf Adenosintriphosphat-abhängige Kaliumkanäle des Myokards wird noch kontrovers diskutiert. Einige retrospektive Analysen haben gezeigt, dass SU das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen und die kardiovaskuläre Mortalität erhöhen. Insgesamt besteht Unklarheit über die CV Sicherheit von SU, so bewertet z. B. die Bundesärztekammer die Evidenz zu SU kritisch. Aufgrund der besonderen Wichtigkeit der CV Sicherheit sind SU daher für die Langzeittherapie nur bedingt geeignet und werden nur bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber Metformin empfohlen.

Im Gegensatz dazu ist die CV Sicherheit von Saxa in einer breiten T2D-Patientenpopulation mit hohem kardiovaskulären Risikos durch die Studie C03 nachgewiesen.

**AWG A: Kombinationstherapie Saxa+Met (Komboglyze®)**

Das in den Leitlinien gesetzte Ziel, bei der Blutzuckereinstellung vor allem auch das Risiko für Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme zu berücksichtigen, ist mit der Kombination von Met+SU aufgrund des Wirkmechanismus und der nachlassenden Wirkung der SU im Behandlungsverlauf oft nicht bzw. nur unter Inkaufnahme höherer HbA1c-Werte erreichbar. Im Gegensatz dazu senkt Komboglyze® den Blutzucker anhaltend über Jahre ohne erhöhte Hypoglykämiegefahr und unter CV Sicherheit. Die Langzeitsicherheit von antidiabetischen Therapien ist von hoher Patientenrelevanz und sollte bei der Therapieauswahl vom Arzt berücksichtigt werden. Die langfristige CV Sicherheit von Saxagliptin ist durch eine Sicherheitsendpunktstudie belegt, welche zeigt, dass Saxagliptin das CV Risiko nicht erhöht. Komboglyze® liefert damit eine Verbesserung gegenüber bisherigen Therapieoptionen und deckt den therapeutischen Bedarf im Vergleich zur zVT Met+SU in einem höheren Maße ab.

**AWG B: Saxa+Met (Komboglyze®) mit Insulin**

Die Reduktion des Risikos für Nebenwirkungen wie Hypoglykämien und Gewichtszunahme ist ein wesentlicher Bestandteil der in den Leitlinien gesetzten Behandlungsziele. Diese Reduktion ist mit der Kombination von Met und Insulin im Behandlungsverlauf oft nicht erreichbar. Komboglyze® liefert eine Verbesserung gegenüber bisherigen Therapieoptionen und erhöht die CV Sicherheit durch Verringerung des Risikos von Myokardinfarkten. Aufgrund der einfachen Anwendung ohne zusätzliche Blutzuckerkontrollen und als Fixkombination mit geringerer Tablettenzahl kann Komboglyze® zur Therapiezufriedenheit und zur besseren Lebensqualität der Patienten mit T2D beitragen.

---

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Behandlung des T2D erfordert eine komplexe und ausdifferenzierte Therapie, welche speziell auf die patientenindividuelle Konstitution zugeschnitten sein sollte. Aufgrund der heterogenen Charakteristika von T2D-Patienten ist deshalb zur Erreichung der Behandlungsziele eine Vielfalt an Therapieoptionen notwendig. Die DPP4i sind eine wichtige Therapiealternative für Patienten mit T2D, da diese zu einer langfristigen Blutzuckersenkung ohne erhöhtes Hypoglykämierisiko und unter bestätigter CV Sicherheit führen. Im Vergleich zu anderen Therapieoptionen ist die Klasse der DPP4i auch bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz einsetzbar. Die Patienten profitieren darüber hinaus von einem längeren Zeitraum ohne den Einsatz von Insulin in ihrer Behandlung. Anders als die Einnahme eines oralen Arzneimittels stellt die Insulintherapie häufig einen Einschnitt in der Therapie dar und ist mit belastenden Folgen für den Lebensalltag der Patienten verknüpft. Eine deutliche Verzögerung der Insulintherapie ist auch für die Krankenkassen in ihrer Rolle als Kostenträger im deutschen Gesundheitssystem ein bedeutender Vorteil einer DPP4i-Therapie. Darüber hinaus sind die DPP4i die einzige orale, antidiabetische Therapiekategorie, welcher im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ein Zusatznutzen vom G-BA attestiert wurde. Dies unterstreicht die Wertigkeit sowie den Innovationscharakter der DPP4i.

Im Hinblick auf die Erfüllung individueller Patientenpräferenzen, die Sicherstellung der Therapiefreiheit der behandelnden Ärzte sowie der Abdeckung des therapeutischen Bedarfs einer Volkskrankheit stellt die Klasse der DPP4i einen unverzichtbaren Faktor innerhalb der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zur Behandlung des Typ-2-Diabetes dar.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

---

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)</b>	<b>656.711</b> (653.762 - 659.690)
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Insulin</b>	<b>176.925</b> (175.281 - 178.598)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)</b>	Die Zielpopulation für Komboglyze® in Anwendungsgebiet A umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit Diät und Bewegung sowie der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein (Monotherapie) nicht ausreichend kontrolliert ist.	Beträchtlich	<b>656.711</b> (653.762 - 659.690)
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Insulin</b>	Die Zielpopulation für Anwendungsgebiet B umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Kombinationstherapie aus Metformin und Insulin, zusammen mit Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.	Beträchtlich	<b>176.925</b> (175.281 - 178.598)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)</b>	506,83 €	331.346.194 - 334.350.683
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinationstherapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Insulin</b>	1088,70 - 1765,10 €	190.828.425 - 315.243.330

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
522.174.619 – 649.594.013

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinations-therapie Saxagliptin +Metformin (Komboglyze®)</b>	Die Zielpopulation für Komboglyze® in Anwendungsgebiet A umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, deren Blutzucker mit Diät und Bewegung sowie der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein (Monotherapie) nicht ausreichend kontrolliert ist.	506,83	331.346.194 - 334.350.683
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinations-therapie Saxagliptin +Metformin (Komboglyze®) mit Insulin</b>	Die Zielpopulation für Anwendungsgebiet B umfasst erwachsene Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus, die unter einer Kombinationstherapie aus Metformin und Insulin, zusammen mit Diät und Bewegung, einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweisen.	1088,70 - 1765,10	190.828.425 - 315.243.330
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-18 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-17.

Tabelle 1-18: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
522.174.619 – 649.594.013

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-19 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-19: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinations-therapie: Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®)</b>	Kombinations-therapie aus Glibenclamid +Metformin (Variante 1)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 1)	94,78 –149,05	61.963.562 - 98.326.795
		Kombinations-therapie aus Glimепирид +Metformin (Variante 2)	Alle Patienten der Vergleichstherapie (Variante 2)	99,61 - 167,50	65.121.233 - 110.498.075
B	Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – <b>Kombinations-therapie Saxagliptin+Metformin (Komboglyze®) mit Insulin</b>	Kombinations-therapie Metformin+Insulin	Alle Patienten der Vergleichstherapie	650,86 -1.327,26	114.083.392 - 237.045.981
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die 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-

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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®.

---

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