

IQWiG-Berichte – Nr. 554

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

Dossierbewertung

Auftrag: A17-33
Version: 1.0
Stand: 25.10.2017

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:

21.07.2017

Interne Auftragsnummer:

A17-33

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG:

- Katrin Nink
- Tatjana Hermanns
- Thomas Kaiser
- Vjollcë Olluri
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Saxagliptin, Metformin, Diabetes mellitus – Typ 2, Nutzenbewertung

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	8
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	8
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	9
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	10
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1).....	10
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 C)	11
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	11
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	12
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	12
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	13
2.7.2.3.2 Studienpool	13
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	14
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	14
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	14
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	14
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	14
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	14

2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	15
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	15
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	15
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	15
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	15
3	Kosten der Therapie	16
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	16
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	16
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	16
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	16
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	19
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 C, Abschnitt 3.3).....	19
3.2.1	Behandlungsdauer	19
3.2.2	Verbrauch	20
3.2.3	Kosten.....	20
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	20
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	20
3.2.6	Versorgungsanteile	21
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	21
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	22
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	22
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	22
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	24
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25
5	Literatur	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin bei Diabetes mellitus Typ 2.....	5
Tabelle 3: Saxagliptin/Metformin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin bei Diabetes mellitus Typ 2.....	7
Tabelle 5: Saxagliptin/Metformin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 6: Angaben im Dossier zur Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation	17
Tabelle 7: Saxagliptin/Metformin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	23
Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	24
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	25

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GLP1-Analoga	Glucagon-Like-Peptide-1-Analoga
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGLT2-Inhibitor	Sodium-Glucose-Cotransporter-2-Inhibitor

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 21.07.2017 übermittelt.

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

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor, die Wirkstoffkombination war bereits Gegenstand mehrerer Bewertungen – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger verzichtet.

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen 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 Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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.

Ergänzender Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat das IQWiG am 24.10.2017 über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert. Diese hat zum Inhalt, dass in den Therapiesituationen, in denen Empagliflozin eine Option der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt, nun auch Liraglutid als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage kommt. Für die vorliegende

Nutzenbewertung hat diese Änderung keine Auswirkungen. Die Darstellungen im nachfolgenden Bericht umfassen noch die ursprüngliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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 der Dossierbewertung 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).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel. 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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 C (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Saxagliptin und Metformin (Saxagliptin/Metformin) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 21.07.2017 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Kombination aus Saxagliptin und Metformin (Saxagliptin/Metformin) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in der folgenden Indikation gemäß der im Juni 2017 zugelassenen Erweiterung des Anwendungsgebiets:

- Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff) (als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind).

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin bei Diabetes mellitus Typ 2

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Saxagliptin/Metformin plus andere Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin^b plus Metformin oder ▪ Humaninsulin plus Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet oder nicht ausreichend wirksam sind
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Der pU hat abweichend von der Festlegung des G-BA Insulin (einschließlich Insulinanaloge) plus Metformin als Vergleichstherapie ausgewählt. Dieser Abweichung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).</p> <p>c: In Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, in der EMPA-REG-Outcome-Studie operationalisiert als mindestens 1 der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit ≥ 50 % Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung (siehe Studienprotokoll, [3]).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Der pU legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln (außer Insulin und Sulfonylharnstoffe) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln (außer Insulin und Sulfonylharnstoffe) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln (außer Insulin und Sulfonylharnstoffe) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Saxagliptin/Metformin plus andere Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin^b plus Metformin oder ▪ Humaninsulin plus Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet oder nicht ausreichend wirksam sind 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Der pU hat abweichend von der Festlegung des G-BA Insulin (einschließlich Insulinanaloga) plus Metformin als Vergleichstherapie ausgewählt. Dieser Abweichung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).</p> <p>c: In Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, in der EMPA-REG-Outcome-Studie operationalisiert als mindestens 1 der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit ≥ 50 % Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung (siehe Studienprotokoll, [3]).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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 Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in der folgenden Indikation gemäß der im Juni 2017 zugelassenen Erweiterung des Anwendungsgebiets:

- Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff) (als Ergänzung zu Diät und Bewegung bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind).

Die Bewertung wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Diese ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin bei Diabetes mellitus Typ 2

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Saxagliptin/Metformin plus andere Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin^b plus Metformin oder ▪ Humaninsulin plus Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet oder nicht ausreichend wirksam sind
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Der pU hat abweichend von der Festlegung des G-BA Insulin (einschließlich Insulinanaloga) plus Metformin als Vergleichstherapie ausgewählt. Dieser Abweichung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).</p> <p>c: In Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, in der EMPA-REG-Outcome-Studie operationalisiert als mindestens 1 der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung (siehe Studienprotokoll, [3]).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU hat abweichend auch die Kombination von Saxagliptin/Metformin mit Sulfonylharnstoffen als Teil der Fragestellung benannt. Die vorliegende Bewertung umfasst jedoch nur die Erweiterung des Anwendungsgebiets von Saxagliptin/Metformin vom Juni 2017 um Kombinationen mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes außer Insulin und Sulfonylharnstoff. Kombinationen mit Insulin wie auch mit Sulfonylharnstoff wurden bereits im Oktober 2012 bzw. Februar 2013 zugelassen und daran anschließend bewertet [4-6]. Abweichend vom pU wird in der vorliegenden Bewertung ausschließlich der

Teil des Anwendungsgebiets von Saxagliptin/Metformin betrachtet, der von der Erweiterung des Anwendungsgebiets umfasst ist (siehe Abschnitt 2.7.2.1).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Saxagliptin/Metformin plus andere Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff) (Stand zum 08.06.2017)
- bibliografische Recherche zu Saxagliptin/Metformin plus andere Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff) (letzte Suche am 09.06.2017)
- Suche in Studienregistern zu Saxagliptin/Metformin plus andere Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff) (letzte Suche am 08.06.2017)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Saxagliptin/Metformin plus andere Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff) (letzte Suche am 14.08.2017)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU identifiziert ebenfalls keine relevante Studie für die vorliegende Nutzenbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoffe) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoffe) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Saxagliptin/Metformin plus andere Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin^b plus Metformin oder ▪ Humaninsulin plus Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet oder nicht ausreichend wirksam sind 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Der pU hat abweichend von der Festlegung des G-BA Insulin (einschließlich Insulinanaloga) plus Metformin als Vergleichstherapie ausgewählt. Dieser Abweichung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).</p> <p>c: In Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, in der EMPA-REG-Outcome-Studie operationalisiert als mindestens 1 der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung (siehe Studienprotokoll, [3]).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU, der ebenfalls keinen Zusatznutzen für Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoffe) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine Daten für die Nutzenbewertung vorgelegt hat.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Der pU hat in seinem Dossier das gesamte Anwendungsgebiet von Saxagliptin/Metformin in die Teile A (Zweifachtherapie), B (Dreifachtherapie mit Insulin) sowie C (Dreifachtherapie ohne Insulin) untergliedert. Die vorliegende Bewertung bezieht sich in dieser Unterteilung auf Teil C. Daher hat der pU für Modul 3 und Modul 4 jeweils Module mit der Bezeichnung 3 C und 4 C vorgelegt. Diese Bezeichnungen werden auch bei der Benennung der Module in der vorliegenden Dossierbewertung verwendet.

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 C, Abschnitt 3.1)

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Humaninsulin plus Metformin oder
- Humaninsulin plus Empagliflozin (in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) oder
- Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet oder nicht ausreichend wirksam sind.

Der pU wählt Insulin plus Metformin aus den Optionen aus. Er weicht damit von der Festlegung des G-BA ab, der nur Humaninsulin als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benennt, nicht aber Insulinanaloga.

Insulinanaloga als Bestandteil der Vergleichstherapie

Der pU vertritt die Auffassung, dass neben Humaninsulin auch Insulinanaloga als Vergleichstherapie einzuschließen seien. So sei die Übertragbarkeit der Ergebnisse zu Insulinanaloga aufgrund der therapeutischen Vergleichbarkeit gegeben. Er begründet dies unter anderem damit, dass auch das IQWiG die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Studien mit Insulinanaloga als hinreichend gesichert ansehe und verweist auf die Dossierbewertung von Insulin degludec [7]. Der pU argumentiert außerdem, dass mehrere in Deutschland durchgeführte Beobachtungsstudien den Schluss nahelegten, dass Insulinanaloga bezüglich der kardiovaskulären Langzeitsicherheit gegenüber Humaninsulin möglicherweise eher vorteilhaft seien [8-10]. Diese Analysen sind aber nicht ausreichend, um eine Übertragbarkeit der Ergebnisse von Insulinanaloga auf Humaninsulin festzustellen.

Wie bereits in vorangegangenen Bewertungen [5,7] beschrieben, kann aufgrund der fehlenden Langzeitdaten zu mikro- und makrovaskulären Endpunkten 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 [11,12] für die dort untersuchten Insulinanaloga 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.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den medizinischen Zusatznutzen der fixen Kombination von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) gegenüber der Kombinationsbehandlung mit Metformin plus Insulin nachzuweisen. Die Fragestellung bezieht sich auf erwachsene Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit einer Kombinationsbehandlung mit Metformin und diesem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel (außer Insulin) nicht ausreichend kontrolliert sind, als Ergänzung zu Diät und Bewegung basierend auf den Daten aus RCTs und bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

Der Fragestellung des pU wird nur eingeschränkt gefolgt. Dies wird nachfolgend erläutert.

Intervention

Der pU gibt an, den Zusatznutzen für Saxagliptin/Metformin in Kombination mit einem weiteren Arzneimittel (außer Insulin), nachzuweisen. Dies würde auch eine Kombination von Saxagliptin/Metformin mit einem Sulfonylharnstoff umfassen. Die Kombination von Saxagliptin/Metformin mit einem Sulfonylharnstoff ist aber nicht Teil der vorliegenden Indikationserweiterung, sondern wurde bereits im Februar 2013 in der europäischen Union zugelassen. Entsprechend wurde für diese Indikation bereits 2013 eine Dossierbewertung beauftragt und durchgeführt [6]. Dies beschreibt der pU auch selbst in Modul 3 C in Abschnitt 3.1.1 seines Dossiers. Abweichend vom pU wird in der vorliegenden Bewertung daher ausschließlich der Teil des Anwendungsgebiets von Saxagliptin/Metformin betrachtet, der von der Zulassungserweiterung im Juni 2017 umfasst ist: Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln (außer Insulin und Sulfonylharnstoff).

Der pU gibt zudem an, den Zusatznutzen für die Kombination mit 1 weiteren Arzneimittel nachzuweisen. Gemäß der Zulassung von Saxagliptin/Metformin ist die Kombination aber

nicht auf 1 weiteren Kombinationspartner beschränkt. Die Formulierung lautet vielmehr „in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes“ [13]). Abweichend vom pU wird daher die Fragestellung der vorliegenden Bewertung nicht auf einen Kombinationspartner begrenzt. Gemäß den Behandlungsalgorithmen der Nationalen-VersorgungsLeitlinie-Therapie des Typ-2-Diabetes werden derartige Kombinationen aber auch nicht empfohlen [14].

Die Abweichungen von der Fragestellung haben keine Auswirkungen auf die Vollständigkeit des Studienpools und somit keine weiteren Konsequenzen für die Bewertung.

Vergleichstherapie

Der pU zieht wie bereits in Abschnitt 2.7.1 beschrieben neben Humaninsulin auch Insulinanaloga als Vergleichstherapie heran. Dieser Abweichung von der Festlegung des G-BA wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).

Endpunkte

Der pU beschreibt Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Da der pU für die vorliegende Bewertung keine Daten vorgelegt hat, wird die Patientenrelevanz der vom pU benannten Endpunkte nicht kommentiert.

Studiendauer

Der pU legt in seinen Einschlusskriterien zudem eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen fest. Dieser Festlegung wird gefolgt.

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

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin keine Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 C (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

Es gibt keine Hinweise, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

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

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

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs 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 relevanten Studien von Saxagliptin/Metformin gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 C (Abschnitt 4.3.1.1) des Dossiers.

Der pU identifiziert keine relevante Studie (RCT) zum Nachweis des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt. Der pU legt auch keine weiteren Unterlagen vor.

Insgesamt legt der pU keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor und er beansprucht auch keinen Zusatznutzen für die vorliegende Indikation. Dieser Einschätzung des pU wird gefolgt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen keine RCTs vor (siehe Abschnitt 2.3).

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

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin herangezogen.

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

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

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

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Da der pU keine relevante Studie identifiziert hat, macht er auch keine Angaben zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.

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

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 C (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beschreibt, dass für einen direkten Vergleich gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Daten vorliegen und ein Zusatznutzen im Anwendungsgebiet nicht belegbar sei.

Der Einschätzung des pU wird darin gefolgt, dass keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff) vorliegen. Daher ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Saxagliptin/Metformin eingesetzt.

2.7.2.9.2 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.

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

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

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien, da keine direkt vergleichenden Studien identifiziert und Studiendaten zu Saxagliptin/Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie berichtet wurden.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar und plausibel dargestellt. Saxagliptin/Metformin ist als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern [13].

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet auf Patientinnen und Patienten, die in Kombination mit Metformin und anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin nicht ausreichend kontrolliert sind.

Der G-BA schränkt die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einer antidiabetischen Therapie außer Insulin oder Sulfonylharnstoff ein und macht differenzierte Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung. Angaben zum Umfang dieser Patientengruppe fehlen im Dossier.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den therapeutischen Bedarf zur Erreichung der Therapieziele Blutzuckersenkung unter Vermeidung der Nebenwirkungen Hypoglykämie sowie der Gewichtszunahme und verweist auf therapeutische Vorteile von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit einem anderen blutzuckersenkenden Arzneimittel.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU legt eine IMS-Health-Disease-Analyzer-Studie [15] für die Einschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation für das Indikationsgebiet zugrunde.

Die Datenbank des Unternehmens IMS Health greift auf Patientenakten aus deutschen Praxen hausärztlich tätiger Allgemeinärzte, Praktiker, Internisten sowie von Diabetologen zurück. Im Rahmen dieser Analyse wurden Verschreibungsdaten zu im Jahr 2014 mit verschiedenen Antidiabetika behandelten Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Aus diesen Daten rechnet der pU die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nach Medikationsstatus in Deutschland hoch.

Die Gesamtzahl der diagnostizierten Patientinnen und Patienten im Alter über 18 Jahren mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland, bezogen auf das Jahr 2014, beträgt laut pU

hochgerechnet 6 782 915. Diese Schätzung beruht auf Patientinnen und Patienten im Alter über 18 Jahren mit der Diagnose E11 (Einschlusskriterien: gesicherte Diagnose, Zustand nach, keine Angabe) gemäß einer Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) und / oder mit einer Therapie mit einem oralen Antidiabetikum (OAD) [15]. In dieser Gruppe wurden gemäß der IMS-Health-Disease-Analyzer-Studie [15] 5 727 047 Patientinnen und Patienten medikamentös behandelt. Ausgehend von dieser Patientenzahl wurden in der Studie die medikamentösen Behandlungen weiter differenziert und eine Spanne für die Zielpopulation gebildet [15].

Für die Bestimmung des Umfangs der Zielpopulation wurden laut pU Patientinnen und Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Metformin und 2 anderen Antidiabetika (außer Insulin) berücksichtigt. Zur Berechnung der Untergrenze wurden nur Patientinnen und Patienten herangezogen, die eine tägliche Metformindosis von 1700 mg erhielten (was der Metformindosis einer regulären 2-mal täglichen Einnahme von 850 mg Saxagliptin/Metformin entspricht). Für die Bestimmung der Obergrenze erfolgte keine Einschränkung der Metformindosis. Für die Untergrenze ermittelt der pU eine Anzahl von 130 794 und für die Obergrenze 142 566 Patientinnen und Patienten, die eine Dreifachkombinationstherapie (Metformin plus 2 weiteren Antidiabetika außer Insulin) erhalten.

Basierend auf der Gesamtzahl der GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2016 [16] und der Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2015 [17] geht der pU von einem GKV-Anteil von 86,9 % aus.

Somit ergibt sich eine Spanne von 130 794 bis 142 566 GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation.

Der pU weist daraufhin, dass Patientinnen und Patienten mit einer schweren Niereninsuffizienz nicht in der Zielpopulation enthalten sind, da Metformin bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert ist.

Tabelle 6: Angaben im Dossier zur Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Indikation	Operationalisierung	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Saxagliptin/Metformin plus andere Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff)	Metformin ^a + 2 andere Antidiabetika (außer Insulin)	130 794–142 566 ^b
a: Untergrenze: ≥ 1700 mg Metformin; Obergrenze: keine Einschränkung der Metformindosis b: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung		

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.

Bei dem vom pU gewählten Vorgehen zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation bleiben neben den bereits vom pU in Modul 3 C des Dossiers dargestellten Limitierungen inhaltliche Unklarheiten in einzelnen Schritten. Dies betrifft unter anderem folgende Punkte:

- Die Ein- und Ausschlusskriterien der Disease-Analyzer-Studie der Firma IMS Health für Diabetes mellitus Typ 2 sind nicht detailliert genug beschrieben. Es bleibt z. B. unklar, wie häufig eine Diagnose bzw. eine Arzneimittelverordnung dokumentiert sein musste.
- Es bleibt unklar, wie die Patientinnen und Patienten der Therapiestufe zugewiesen wurden, da davon auszugehen ist, dass Antidiabetika in Kombinationstherapien nicht immer zeitgleich verordnet werden. Deshalb fehlen unter anderem Informationen dazu, in welchem zeitlichen Abstand Antidiabetikaverordnungen auftreten dürfen, um Patientinnen und Patienten eindeutig einer Dreifachkombinationstherapie zuzuordnen.
- Auch die Auswahl der berücksichtigten Dreifachkombinationstherapien bleibt unklar, da sich in der Auflistung von IMS Health [15] nicht alle Kombinationsmöglichkeiten finden.
- Es fehlen detaillierte Angaben zur Berechnung des Hochrechnungsfaktors zur Abschätzung der Gesamtzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 aus den Daten der Disease-Analyzer-Studie der IMS Health.

Die Angaben des pU zur Zielpopulation stellen in der Gesamtschau eine Überschätzung dar. Wie oben bereits erläutert schränkt der G-BA die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einer antidiabetischen Therapie außer Insulin oder Sulfonylharnstoff ein. In den Berechnungen des pU finden sich entsprechend dieser Vorgaben keine mit Insulin behandelten Patientinnen und Patienten. Allerdings hat der pU Patientinnen und Patienten mit einer Sulfonylharnstofftherapie in den Berechnungen der Zielpopulation berücksichtigt. Zieht man auf Basis der Berechnungen des pU diese Patientinnen und Patienten von der Zielpopulation ab, ergibt sich eine Zielpopulationsgröße von 33 093 bis 35 920. Jedoch ist auch diese Spanne aufgrund der oben dargestellten Kritikpunkte mit Unsicherheit versehen. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung fehlen im Dossier.

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 Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- Humaninsulin plus Metformin oder
- Humaninsulin plus Empagliflozin (in Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung) oder
- Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet oder nicht ausreichend wirksam sind

Für die zu bewertende Kombinationstherapie hat der pU Kosten für Kombinationen mit folgenden Wirkstoffgruppen berechnet und hierzu jeweils einen Wirkstoff der Gruppe ausgewählt:

- Kombination mit Sulfonylharnstoff: Saxagliptin/Metformin plus Glibenclamid
- Kombination mit Natrium-Glucose-Cotransporter-2(SGLT2)-Inhibitor: Saxagliptin/Metformin plus Dapagliflozin
- Kombination mit Glucagon-Like-Peptide-1(GLP1)-Analoga: Saxagliptin/Metformin plus Dulaglutid

Der G-BA betrachtet eine antidiabetische Therapie mit Insulin bzw. mit Sulfonylharnstoff nicht nochmals, da es zu diesen Kombinationstherapien bereits Beschlüsse gibt. Demensprechend wird die vom pU dargestellte Kombinationstherapie mit Glibenclamid in dieser Dossierbewertung nicht bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Saxagliptin/Metformin plus Dapagliflozin, Saxagliptin/Metformin plus Dulaglutid und den zweckmäßigen Vergleichstherapien entsprechen den Fachinformationen [13,18-22]. Der pU geht von einer kontinuierlichen Behandlung aus.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben zum Verbrauch für Saxagliptin/Metformin plus Dapagliflozin, Saxagliptin/Metformin plus Dulaglutid und für die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fachinformationen [13,18-22].

3.2.3 Kosten

Der pU gibt die Kosten für Saxagliptin/Metformin korrekt gemäß der Lauer-Taxe zum Stand vom 01.07.2017 wieder. Die Kosten zum Stand 15.07.2017 sind jedoch günstiger. Diese werden vom pU nicht berücksichtigt. Die Angaben des pU zu den Kosten für Dapagliflozin und Dulaglutid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2017 bzw. 15.07.2017 wieder.

Bei den Angaben zu den Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien berücksichtigt der pU für die Wirkstoffe Metformin und Humaninsulin nicht die Herstellerrabatte.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU orientiert sich an den vorherigen G-BA-Beschlüssen [23] und gibt, außer für die Wirkstoffe Dulaglutid und Humaninsulin, keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Aus den Fachinformationen von Saxagliptin/Metformin [13] und Metformin [20] ergeben sich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zur Kontrolle der Nierenfunktion, die vom pU unberücksichtigt bleiben.

Für die Anwendung des Wirkstoffs Humaninsulin setzt der pU zusätzlich notwendige GKV-Kosten für Lanzetten, Blutzuckerteststreifen und Einmalnadeln an. Für die Anwendung von Dulaglutid setzt er Kosten für Einmalnadeln an. Die Kostenberechnung ist nachvollziehbar. Weiterhin müssten auf Grundlage der weiteren Interpretation der Fachinformation bei der Anwendung von Humaninsulin die Kosten für Blutzuckermessgerät und Stechhilfe sowie Insulinpens bzw. Kolbenspritzen veranschlagt werden.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Legt man die Preise der Lauer-Taxe gemäß dem Stand vom 15.07.2017 zugrunde, sind die Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie mit Saxagliptin/Metformin plus Dapagliflozin und Saxagliptin/Metformin plus Dulaglutid überschätzt.

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Humaninsulin plus Metformin, Humaninsulin plus Empagliflozin sowie der Monotherapie Humaninsulin (wenn Metformin und Empagliflozin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind) sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Vor dem Hintergrund einiger Steuerungsinstrumente wie Disease-Management-Programmen, Arzneimittelvereinbarungen und Selektivverträgen erwartet der pU einen geringen Versorgungsanteil.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt stellt die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten eine Überschätzung dar, da der pU entgegen den Vorgaben des G-BA Patientinnen und Patienten mit einer Sulfonylharnstofftherapie in den Berechnungen der Zielpopulation berücksichtigt. Zieht man auf Basis der Berechnungen des pU diese Patientinnen und Patienten von der Zielpopulation ab, ergibt sich eine Zielpopulationsgröße von 33 093 bis 35 920. Jedoch ist auch diese Spanne aufgrund der oben dargestellten Kritikpunkte mit Unsicherheit versehen. Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung fehlen im Dossier.

Legt man die Preise der Lauer-Taxe gemäß dem Stand vom 15.07.2017 zugrunde, sind die Jahrestherapiekosten für die Kombinationstherapie mit Saxagliptin/Metformin plus Dapagliflozin und Saxagliptin/Metformin plus Dulaglutid überschätzt. Die vom pU dargestellte Kombinationstherapie mit Glibenclamid wurde nicht bewertet.

Die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien mit Humaninsulin plus Metformin, Humaninsulin plus Empagliflozin sowie der Monotherapie mit Humaninsulin (wenn Metformin und Empagliflozin gemäß Fachinformation unverträglich oder kontraindiziert oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind) sind trotz der teilweise fehlenden Berücksichtigung der Herstellerrabatte in der Größenordnung plausibel.

Außer für die Wirkstoffe Dulaglutid und Humaninsulin gibt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Konsequenterweise sollten für die Anwendung mit Humaninsulin neben den Blutzuckerteststreifen, Lanzetten und Einmalnadeln auch die Kosten für Blutzuckermessgeräte, Stechhilfen sowie Insulinpens bzw. Kolbenspritzen gemäß 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 Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu verbessern:

- Bei Patientinnen und Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind.
- In Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin, bei Patientinnen und Patienten, die mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend kontrolliert sind.
- Bei Patientinnen und Patienten die bereits mit der Kombination von Saxagliptin und Metformin als separate Tabletten behandelt werden.

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf die im Juni 2017 neu zugelassene Anwendung von Saxagliptin/Metformin in Kombination mit anderen Arzneimitteln (außer Insulin und Sulfonylharnstoffe).

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Saxagliptin/Metformin – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Saxagliptin/Metformin plus andere Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Humaninsulin^b plus Metformin oder ▪ Humaninsulin plus Empagliflozin^c oder ▪ Humaninsulin, wenn Metformin und Empagliflozin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet oder nicht ausreichend wirksam sind 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: Der pU hat abweichend von der Festlegung des G-BA Insulin (einschließlich Insulinanaloga) plus Metformin als Vergleichstherapie ausgewählt. Dieser Abweichung wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.1).</p> <p>c: In Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, in der EMPA-REG-Outcome-Studie operationalisiert als mindestens 1 der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit ≥ 50 % Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung (siehe Studienprotokoll, [3]).</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Saxagliptin/Metformin plus andere Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes (außer Insulin und Sulfonylharnstoff)	Patientinnen und Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von Metformin und anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin nicht ausreichend kontrolliert wird.	130 794–142 566	Die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten stellt eine Überschätzung dar, da Patientinnen und Patienten mit einer Sulfonylharnstofftherapie mit in den Berechnungen der Zielpopulation berücksichtigt werden. Bei Ausschluss dieser Patientinnen und Patienten aus der Zielpopulation, ergibt sich eine Anzahl von 33 093 bis 35 920 ^b . Jedoch ist diese Spanne aufgrund der oben dargestellten Kritikpunkte mit Unsicherheit versehen. Es fehlen Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung im Dossier.
<p>a: Angaben des pU b: eigene Berechnungen auf Grundlage der Angaben in Modul 3 C des Dossiers GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Der G-BA schränkt in der Niederschrift zum Beratungsgespräch die Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten mit einer antidiabetischen Therapie außer Insulin oder Sulfonylharnstoff ein. Demensprechend wird die vom pU dargestellte Kombinationstherapie mit Glibenclamid in dieser Dossierbewertung nicht bewertet.

Tabelle 9: 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 Patientengruppe	Jahresthe- rapiekosten pro Patient in €	Kommentar
Saxagliptin/Metformin + Dapagliflozin	Patientinnen und Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von Metformin und anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin nicht ausreichend kontrolliert wird.	655,95– 909,37	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten stellen eine Überschätzung dar, da der pU mit einem höheren Preis für Saxagliptin/Metformin gerechnet hat.
		1506,25– 1759,67	
Humaninsulin + Metformin	Patientinnen und Patienten, deren Blutzucker unter einer Kombinationstherapie von Metformin und anderen Arzneimitteln zur Behandlung des Diabetes einschließlich Insulin nicht ausreichend kontrolliert wird.	658,58– 1441,36	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
		1259,07– 1996,81	
		600,14– 1337,88	
		<p>a: Angaben des pU. Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten und beinhalten für die Kombinationstherapien mit Dulaglutid bzw. mit Insulin Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. b: In Kombination mit weiterer Medikation zur Behandlung der kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere Antihypertensiva, Antikoagulanzen und / oder Lipidsenker und nur für Patientinnen und Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, in der EMPA-REG-Outcome-Studie operationalisiert als mindestens 1 der folgenden Bedingungen: bestätigter Myokardinfarkt, klinisch relevante koronare Eingefäßerkrankung mit $\geq 50\%$ Stenose, koronare Mehrgefäßerkrankung, instabile Angina Pectoris mit angiografischem Nachweis einer koronaren Herzerkrankung, ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankung mit klinischer relevanter Durchblutungsstörung. c: Wenn Metformin und Empagliflozin gemäß Fachinformation aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation nicht geeignet oder aufgrund eines fortgeschrittenen Diabetes mellitus Typ 2 nicht ausreichend wirksam sind.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

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 Anpassung dargestellt.

„Die Fach- und Gebrauchsinformation empfiehlt, Komboglyze zweimal täglich zu einer Mahlzeit einzunehmen. Patienten, die mit Met allein nicht ausreichend kontrolliert sind, sollten eine Dosis von Komboglyze erhalten, die der Tagesgesamtdosis von 5 mg Saxagliptin entspricht, dosiert als zweimal täglich 2,5 mg, zuzüglich der bereits eingenommenen Dosis Met.

Patienten, die von separaten Saxa- und Met-Tabletten umgestellt werden, sollten die Dosen von Saxa und Met erhalten, die bereits eingenommen werden.

Für Patienten, die mit einer Zweifach-Kombinationstherapie aus Met und einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel unzureichend kontrolliert sind, oder für Patienten, die mit einer Dreifach-Kombinationstherapie aus separaten Met- und Saxa-Tabletten und einem weiteren blutzuckersenkenden Arzneimittel ausreichend kontrolliert sind, sollte eine Dosis von Komboglyze mit 2,5 mg Saxa zweimal täglich (5 mg Tagesgesamtdosis) und eine Met-Dosis ähnlich der bereits eingenommenen Dosis eingenommen werden.

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 Sax 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 DPP4i, bei jeder Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose) oder diabetischem Präkoma, bei schwerer Niereninsuffizienz (GFR <30 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.

Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kann es durch eine Kumulation von Metformin zu einer potenziell lebensbedrohlichen Laktatazidose kommen, vor allem bei Diabetikern mit signifikanter Niereninsuffizienz. Im Fall einer Laktatazidose muss Komboglyze abgesetzt werden.

Die Anwendung von DPP4i 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.

Komboglyze muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

Da unter Saxa 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, und Phenytoin kann die blutzuckersenkende Wirkung von Saxa 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 aktuell gültigen Maßnahmen findet sich in Modul 3.

Die Inzidenzen von Pankreatitiden, Malignomen, Überempfindlichkeitsreaktionen und anderen wichtigen, potenziellen unerwünschten Ereignissen wurden in der Langzeitsicherheitsstudie (SAVOR-TIMI 53) erfasst.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015; 373(22): 2117-2128.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A16-43 [online]. 29.10.2016 [Zugriff: 22.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 443). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-43_Saxagliptin-Metformin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-12 [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 05.07.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 167). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-12_Saxagliptin-Metformin%20%28neues%20Anwendungsgebiet%29_Nutzenbewertung%20%C2%A7%2035a%20SGB%20V.pdf.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Insulin degludec: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-13 [online]. 30.07.2014 [Zugriff: 05.08.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 230). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-13_Insulin-degludec_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
8. 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.

9. 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* 2012; 15(4): 358-363.

10. 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.

11. 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.

12. 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: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 42). URL: http://www.iqwig.de/download/A05-03_Abschlussbericht_Langwirksame_Insulinanaloga_bei_Diabetes_mellitus_Typ_2_V1.1.pdf.

13. Astra Zeneca. Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten, Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 06.2017 [Zugriff: 26.09.2017]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

14. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapieplanung bei Typ-2-Diabetes: Langfassung; Version 4 [online]. 11.2014 [Zugriff: 12.01.2017]. URL: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapieplanung.

15. IMS Disease Analyzer. Diabetes Analysen im Rahmen des Value Dossiers Onglyza/Komboglyze: Therapieschemata und Patientencharakteristika 2014; Datenstand 11/2015.

16. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 03.2017 [Zugriff: 23.05.2017]. URL: http://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Maerz_2017.pdf.

17. Statistisches Bundesamt. Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit [online]. 31.12.2015 [Zugriff: 23.05.2017]. URL:

https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html.

18. Lilly. Trulicity (Dulaglutid): Fachinformation; Stand 12/2016.
19. Lilly. Jardiance (Empagliflozin): Fachinformation; Stand 01/2017 [online].
20. Merck Serono. Glucophage (Metformin): Fachinformation [online]. 02.2015. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Sanofi-Aventis Deutschland. Insuman Basal (Insulin human): Fachinformation; Stand 12/2013.
22. AstraZeneca. Forxiga (Dapagliflozin): Fachinformation; Stand 04/2016.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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 [online]. 15.12.2016 [Zugriff: 13.06.2017]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/40-268-4133/2016-12-15_AM-RL-XII_Saxagliptin_D-243_TrG.pdf.