

IQWiG-Berichte – Nr. 161

**Addendum zum Auftrag A12-16  
(Saxagliptin/Metformin)**

**Addendum**

Auftrag: A13-14  
Version: 1.0  
Stand: 12.04.2013

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Addendum zum Auftrag A12-16 (Saxagliptin/Metformin)

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

27.03.2013

**Interne Auftragsnummer:**

A13-14

**Anschrift des Herausgebers:**

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

**An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG<sup>1</sup>:**

- Natalia Wolfram
- Thomas Kaiser
- Guido Skipka

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

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

---

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

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Vergleich Saxagliptin/Metformin vs. Glipizid/Metformin: Studie</b>	
<b>D1680C00001 .....</b>	<b>2</b>
2.1.1 Studiencharakteristika .....	2
2.1.2 Ergebnisse.....	7
2.1.3 Zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen.....	15
<b>2.2 Vergleich Saxagliptin/Metformin vs. Glimepirid/Metformin: Studie</b>	
<b>D1680L00002 .....</b>	<b>16</b>
2.2.1 Studiencharakteristika .....	16
2.2.2 Ergebnisse.....	22
2.2.3 Zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen.....	30
<b>2.3 Datenquellen für die bewerteten Studien.....</b>	<b>31</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>33</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glipizid (Studie D1680C00001, Zweifachkombination mit Metformin).....	3
Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen – RCT , direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glipizid (Studie D1680C00001, Zweifachkombination mit Metformin).....	4
Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glipizid (Studie D1680C00001, Zweifachkombination mit Metformin, Zielpopulation) .....	4
Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glipizid (Studie D1680C00001, Zweifachkombination mit Metformin, Gesamtpopulation) .....	5
Tabelle 5: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin vs. Therapieregime Glipizid (Studie D1680C00001, Zweifachkombination mit Metformin) .....	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glimепirid (Studie D1680L00002, Zweifachkombination mit Metformin).....	17
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT , direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glimепirid (Studie D1680L00002, Zweifachkombination mit Metformin).....	18
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glimепirid (Studie D1680L00002, Zweifachkombination mit Metformin, Zielpopulation) .....	18
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glimепirid (Studie D1680L00002, Zweifachkombination mit Metformin, Gesamtpopulation) .....	19
Tabelle 10: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin vs. Therapieregime Glimепirid (Studie D1680L00002, Zweifachkombination mit Metformin)..	29

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Veränderung des HbA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680C00001 ( <i>Full Analysis Set</i> , LOCF, Gesamtpopulation).....	8
Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie D1680C00001 ( <i>Full Analysis Set</i> , LOCF, Gesamtpopulation).....	9
Abbildung 3: Veränderung des HbA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680C00001 ( <i>Full Analysis Set</i> , Repeated Measures Analysis, Zielpopulation) .....	10
Abbildung 4: Zeit bis zum ersten hypoglykämischen Ereignis über die Dauer der Studie D1680C00001 ( <i>Safety Analysis Set</i> , Gesamtpopulation).....	11
Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien über die Dauer der Studie D1680C00001 ( <i>Full analysis set</i> , Zielpopulation).....	12
Abbildung 6: Veränderung des HbA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 ( <i>Full Analysis Set</i> , LOCF, Gesamtpopulation).....	22
Abbildung 7: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie D1680L00002 ( <i>Full Analysis Set</i> , LOCF, Gesamtpopulation).....	23
Abbildung 8: Veränderung des HbA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 ( <i>Full Analysis Set</i> -Population, Repeated Measures Analysis, Zielpopulation).....	23
Abbildung 9: Veränderung des HbA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 ( <i>Full Analysis Set</i> -Population, Repeated Measures Analysis, Zielpopulation, Altersgruppe < 75 Jahre alt).....	25
Abbildung 10: Veränderung des HbA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 ( <i>Full Analysis Set</i> -Population, Repeated Measures Analysis, Zielpopulation, Altersgruppe ≥ 75 Jahre alt).....	25
Abbildung 11: Zeit bis zum ersten hypoglykämischen Ereignis über die Dauer der Studie D1680L00002 ( <i>Safety Analysis Set</i> -Population, Gesamtpopulation).....	26
Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der schweren Hypoglykämien über die Dauer der Studie D1680L00002 ( <i>Safety analysis set</i> , Gesamtpopulation).....	27
Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien über die Dauer der Studie D1680L00002 ( <i>Safety analysis set</i> , Gesamtpopulation).....	27

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
FAS	Full analysis set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LOCF	Last observation carried forward
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MW	Mittelwert
OR	Odds Ratio
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
SE	Standardfehler
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
TIA	transitorische ischämische Attacke
UE	unerwünschtes Ereignis
vs.	versus

## 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 27.03.2013 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A12-16 (Nutzenbewertung von Saxagliptin/Metformin [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Saxagliptin/Metformin wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) am 07.03.2013 weitere Daten an den G-BA übermittelt, die über die Angaben im Dossier hinausgehen. Dabei handelt es sich zum einen um Daten zur Studie D1680L00002 (Vergleich Saxagliptin/Metformin vs. Glipizid/Metformin). Diese Studie war bereits im Dossier des pU enthalten, sie wurde jedoch vom IQWiG nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da die Vergleichstherapie (Glipizid) nicht der vom G-BA vorab festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Glimepirid oder Glibenclamid) entsprach. Zum anderen handelt es sich um Daten zur Studie D1680C00001 (Vergleich Saxagliptin/Metformin vs. Glimepirid/Metformin). Diese Studie war nicht im Dossier des pU enthalten, da nach Aussagen des pU der entsprechende Studienbericht noch nicht fertig gestellt war. Der Studienbericht wurde vom pU mit der Stellungnahme zur Nutzenbewertung A12-16 eingereicht.

Der Auftrag des G-BA zur Bewertung dieser beiden Studien lautet wie folgt:

„Dabei sollen die Daten unter der Fragestellung bewertet werden, ob die vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Studien und Analysen zu Saxagliptin/Metformin versus Glimepirid/Metformin (Studie D1680L00002) einen Zusatznutzen für Saxagliptin/Metformin belegen. Zudem ist unter Berücksichtigung der im Dossier eingereichten Daten (Studie D1680C00001) zu bewerten, ob ein Zusatznutzen für Saxagliptin/Metformin versus Glipizid/Metformin belegt ist.“

Im nachfolgenden Kapitel 2 werden auftragsgemäß die beiden Studien D1680C00001 (Vergleich Saxagliptin/Metformin vs. Glipizid/Metformin, Abschnitt 2.1) und D1680L00002 (Vergleich Saxagliptin/Metformin vs. Glimepirid/Metformin, Abschnitt 2.2) separat dargestellt und bewertet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

Das Ziel des vorliegenden Addendums ist die Bewertung des Zusatznutzens der fixen Wirkstoffkombination aus Saxagliptin und Metformin gegenüber folgenden Vergleichstherapien:

- einer Zweifachtherapie aus Glipizid und Metformin (anhand der Studie D1680C00001) und
- einer Zweifachtherapie aus Glimepirid und Metformin (anhand der Studie D1680L00002).

Die Bewertung erfolgte gemäß Zulassung von Saxagliptin/Metformin [2] für das folgende Indikationsgebiet:

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

In beiden Studien wurden Saxagliptin und Metformin jeweils als Einzelwirkstoffe und nicht als Fixkombination gegeben. Dennoch wurden beide Studien zur Bewertung der Fixkombination herangezogen.

Für die Frage, ob Glimepirid in der Studie D1680L00002 zulassungskonform eingesetzt wurde, wurde die gültige Fachinformation herangezogen [3]. Da Glipizid in Deutschland nicht mehr zugelassen ist, wurde für Glipizid die zuletzt für Deutschland gültige Fachinformation beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) angefragt und herangezogen [4].

Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte.

### 2.1 Vergleich Saxagliptin/Metformin vs. Glipizid/Metformin: Studie D1680C00001

#### 2.1.1 Studiencharakteristika

In Tabelle 1 ist das Design der Studie D1680C00001 in der Übersicht dargestellt. In Tabelle 2 werden die in der Studie D1680C00001 verwendeten Interventionen beschrieben. Tabelle 3 und Tabelle 4 zeigen die Charakteristika der Zielpopulation (Metformin-Dosis  $\geq 1700$  mg täglich) und, als ergänzende Angabe, der Gesamtpopulation der Studie D1680C00001.

Tabelle 1: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glipizid (Studie D1680C00001, Zweifachkombination mit Metformin)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
D1680C00001	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ 2, Vorbehandlung mit Metformin als Monotherapie. Metformin Tagesdosis $\geq 1500$ mg	Therapieregime mit Saxagliptin (N = 428) Therapieregime mit Glipizid (N = 430) Davon Zielpopulation <sup>b</sup> : Therapieregime mit Saxagliptin (n = 234) Therapieregime mit Glipizid (n = 222)	Enrollment: 3 Wochen Lead-in: 2 Wochen Hauptbehandlung: 52 Wochen Verlängerungsphase: 52 Wochen	130 Studienzentren in 11 Ländern in Europa, Asien 12 / 2007 – 08 / 2010	Primär: HbA1c-Veränderung von Studienanfang bis Woche 52 Sekundär: Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Relevante Population für die Bewertung: Patienten mit einer Metformindosis von <math>\geq 1700</math> mg täglich</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Subpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 2: Charakterisierung der Interventionen – RCT , direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glipizid (Studie D1680C00001, Zweifachkombination mit Metformin)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
D1680C00001	Saxagliptin 1 x täglich 5 mg Placebo für Glipizid Blutzuckerzielwert: Es erfolgte eine Hochtitrierung der nicht-glukosesenkenden Substanz Placebo in den ersten 18 Wochen der Behandlung in 3-wöchigen Intervallen, solange die Nüchternblutglukosewerte über > 110 mg/dL lagen <sup>a</sup> oder die höchst verträgliche Dosis erreicht wurde (Pseudotitration)	Placebo für Saxagliptin Glipizid 5, 10, 15 oder 20 mg Blutzuckerzielwert: Die Glipiziddosis wurde in den ersten 18 Wochen der Behandlung in 3-wöchigen Intervallen hochtitriert, solange die Nüchternblutglukosewerte über >110 mg/dL lagen <sup>a</sup> oder die höchst verträgliche Dosis erreicht wurde	Metformin <sup>b</sup> 1500, 2000, 2500 oder 3000 mg täglich
<p>a: unter Berücksichtigung der Selbstmessung der Patienten und der Messung im Prüfzentrum  b: In der Lead-in Phase wurde die aktuelle Dosis von Metformin wie folgt angepasst: die Patienten, die 1500- 1999 mg Metformin erhalten haben, wurden auf 1500mg täglich umgestellt; entsprechend 2000-2499 mg auf 2000 mg täglich, 2500-2550 mg 2500 mg täglich und 3000 mg täglich. Die Dosis durfte während des Studienverlaufs nicht geändert werden.  RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>			

Tabelle 3: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glipizid (Studie D1680C00001, Zweifachkombination mit Metformin, Zielpopulation)

Gruppe	Therapieregime Saxagliptin+Metformin	Therapieregime Glipizid+Metformin
N <sup>a</sup>	234	221
Alter [Jahre]: MW (SD)	56,7 (9,9)	57,2 (10,0)
Geschlecht w / m [%]	46,6 / 53,4	38,9 / 61,1
Erkrankungsdauer [Jahre]: MW (SD)	5,8 (4,6)	5,5 (5,0)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: MW (SD)	7,7 (0,9)	7,7 (0,9)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: Kategorien [n (%)]	k.A.	k.A.
Tägl. Metformindosis [mg]: MW (SD)	k.A.	k.A.
Ethnische Gruppe [n (%)]	k.A.	k.A.
<p>a: Basierend auf der <i>Randomized analysis set</i>-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation)  k.A.: keine Angabe, MW: Mittelwert, m: männlich, N: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, w: weiblich, vs.: versus</p>		

Tabelle 4: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich –  
Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieeregime Glipizid (Studie D1680C00001,  
Zweifachkombination mit Metformin, Gesamtpopulation)

Gruppe	Therapieregime Saxagliptin+Metformin	Therapieregime Glipizid+Metformin
N <sup>a</sup>	428	430
Alter [Jahre]: MW (SD)	57,5 (10,3)	57,6 (10,4)
Geschlecht w / m [%]	50,5 / 49,5	46,0 / 54,0
Erkrankungsdauer [Jahre]: MW (SD)	5,5 (4,5)	5,4 (4,7)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: MW (SD)	7,7 (0,9)	7,7 (0,9)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: Kategorien [n (%)]		
□ < 7,0 %	99 (23,1)	105 (24,4)
□ ≥ 7,0 % bis < 8,0 %	190 (44,4)	186 (43,3)
□ ≥ 8,0 % bis < 9,0 %	93 (21,7)	105 (24,4)
□ ≥ 9,0 %	46 (10,7)	34 (7,9)
Tägl. Metformindosis [mg]: MW (SD)	1937,9 (484,8)	1882,6 (453,7)
Ethnische Gruppe [n (%)]		
□ Kaukasisch	352 (82,2)	362 (84,2)
□ Asiatisch	73 (17,1)	65 (15,5)
□ Schwarz / afroamerikanisch	1 (0,2)	0 (0,0)
□ andere	2 (0,5)	3 (0,7)
a: Basierend auf der <i>Randomized analysis set</i> -Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation). MW: Mittelwert, m: männlich, N: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, w: weiblich, vs.: versus		

### Studiendesign

Bei der Studie D1680C00001 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde Zulassungsstudie. An der Studie haben erwachsene Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 teilgenommen, bei denen trotz einer Metformin-Monotherapie in einer Tagesdosis  $\geq 1500$  mg keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde. Nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle wurde definiert als HbA1c-Wert über 6,5 %, eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von 6,5 % bis  $\leq 10$  %.

Die Studie umfasste eine 3-wöchige *Enrollment*-Phase, eine 2-wöchige *Lead-in* Phase mit Gabe von Placebo und Metformin sowie eine Behandlungsphase bestehend aus einer Hauptbehandlungsphase (die ersten 52 Wochen) und einer Verlängerungsphase (weitere 52 Wochen). Die Gesamttherapiedauer betrug 104 Wochen.

Nach der Randomisierung erhielten die Patienten folgende Studienmedikationen: Saxagliptin 5 mg 1-mal täglich oder Glipizid 5, 10, 15 oder 20 mg 1- oder 2-mal täglich (abhängig von

der Tagesdosis) mit jeweils Placebogabe der anderen Medikation. Die Patienten erhielten in beiden Gruppen zusätzlich Metformin. Die jeweilige Metformin-Dosis wurde in Abhängigkeit von der Dosis vor Studienbeginn standardisiert auf 1500 mg, 2000 mg, 2500 mg oder 3000 mg täglich festgelegt. Da bei zulassungskonformer Anwendung der Fixkombination Saxagliptin/Metformin mindestens 1700 mg Metformin täglich gegeben werden, ist für die vorliegende Bewertung daher nur eine Teilpopulation der Studie D1680C00001 relevant [2]. Diese Zielpopulation umfasst nur gut 50 % der Gesamtstudie.

Die Anfangsdosis von Glipizid / Placebo betrug 5 mg täglich und wurde in den ersten 18 Wochen der Hauptbehandlungsphase in Intervallen von 3 Wochen hochtitriert, solange die Nüchternblutglukosewerte über 110 mg/dL lagen (unter Berücksichtigung der Selbstmessung der Patienten und der Messung im Prüfzentrum) oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde. Aufgrund der Tatsache, dass nur in der Glipizid-Gruppe, nicht jedoch in der Saxagliptin-Gruppe eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff durchgeführt wurde, stellt die Studie D1680C00001 keinen Vergleich der beiden Wirkstoffe allein, sondern einen Vergleich zweier kombinierter Interventionen (Therapieregime plus Wirkstoff) dar. Das vorgegebene Kriterium für die Anpassung von Glipizid (Nüchternblutglukose  $\leq$  110 mg/dL) war darüber hinaus normnah. Aktuelle Leitlinien empfehlen aufgrund der Studienergebnisse zur normnahen Blutzuckersenkung [5] eine normnahe Blutzuckersenkung nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung, und grundsätzlich sollen Zielwerte unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten vereinbart werden [6,7]. Ergänzend ist anzumerken, dass gemäß der letztgültigen Fachinformation von Glipizid [4] die Therapie individuell angepasst werden soll. Eine von individuellen Erwägungen unabhängige Titration mit einem normnahen Zielwert wie in der Studie D1680C00001 durchgeführt ist in der Fachinformation nicht vorgesehen.

### **Studienpopulation**

Weder für die Gesamtpopulation noch für die Zielpopulation ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen maßgebliche Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung oder HbA1c-Wert zu Studienbeginn. Die Patienten in der Zielpopulation waren im Mittel ca. 57 Jahre alt. Der Anteil der Frauen lag bei ca. 47 % in der Saxagliptin-Gruppe und bei ca. 39 % in der Glipizid-Gruppe. Die Erkrankungsdauer betrug gut 5,5 Jahre. An der Studie haben überwiegend Patienten kaukasischer Herkunft teilgenommen.

Die mittlere tägliche Metformin-Dosis in der Gesamtpopulation betrug vor Studienbeginn ungefähr 1900 mg. Angaben zur Zielpopulation lagen hierzu nicht vor. Aufgrund des in der Studie verwendeten Algorithmus zur Dosisfindung von Metformin lag die Metformin-Dosis in der Zielpopulation vor Studienbeginn jedoch bei mindestens 2000 mg täglich (entsprechend 67 % der maximal zugelassenen Dosis). Für die Zielpopulation kann daher davon ausgegangen werden, dass das Zulassungskriterium „Vortherapie mit Metformin mit der maximal verträglichen Dosis“ zumeist erfüllt war.

Der HbA1c-Wert (Langzeitmarker für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel) lag zum Studienbeginn im Mittel bei 7,7 %. Allerdings lag bei etwa einem Viertel der Patienten der HbA1c-Wert unter < 7,0% (23,1 % in der Saxagliptin-Gruppe und 24,4 % in der Glipizid-Gruppe; nur Daten zur Gesamtpopulation). Für einen relevanten Teil der Patienten kann daher nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, die einer Therapieintensivierung bedurft hätte. Insbesondere bei diesen Patienten war die Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien verbunden.

### **Zusammenfassung**

Aus der Studie D1680C00001 kann aus grundsätzlichen Erwägungen kein Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin im Vergleich zu Glipizid/Metformin dargestellt werden. Dies ist insbesondere wie folgt begründet:

- In der Studie wurden Therapieregime, nicht nur Wirkstoffe miteinander verglichen. Es ist daher nicht sicher, dass die in der Studie beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind. Sie können auch allein durch die unterschiedlichen Therapieregime bedingt sein.
- Der in der Studie verwendete Zielwert lag für alle Patienten im normnahen Bereich und wurde unabhängig von individuellen Erwägungen festgelegt. Eine zielwertgerichtete Titration, insbesondere mit einem normnahen Zielwert, ist in der Fachinformation von Glipizid nicht vorgesehen.
- Für einen relevanten Teil der in die Studie eingeschlossenen Patienten kann nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, die einer Therapieintensivierung bedurft hätte.

Die Ergebnisse der Studie D1680C00001 selbst stützen diese Annahme, wie im nachfolgenden Abschnitt 2.1.2 dargestellt wird.

### **2.1.2 Ergebnisse**

#### **Blutzuckersenkung: HbA1c**

Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt die Veränderung des HbA1c-Wertes (nach HbA1c-Wert zu Studienbeginn adjustierte Mittelwerte) während der 104-wöchigen Behandlungsphase der Studie D1680C00001. Abbildung 2 zeigt den Verlauf der absoluten HbA1c-Mittelwerte. Bei beiden Auswertungen wurden fehlende Werte mittels LOCF ersetzt (jeweils Angaben für die Gesamtpopulation, entsprechende Daten lagen für die Zielpopulation nicht vor). Abbildung 3 zeigt die Veränderung des HbA1c-Wertes für die Zielpopulation, allerdings ohne Ersetzung

fehlender Werte<sup>2</sup>. Angaben zum Verlauf der HbA1c-Mittelwerte in der Zielpopulation lagen nicht vor.

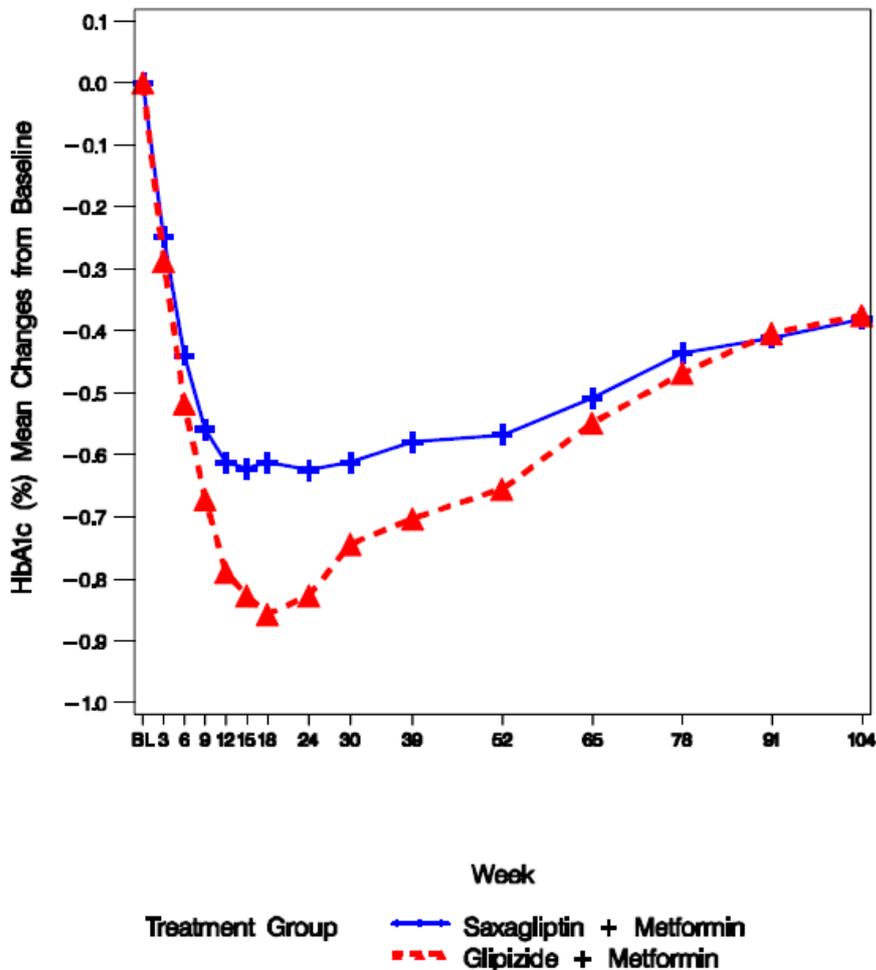


Abbildung 1: Veränderung des HbA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680C00001 (*Full Analysis Set*, LOCF, Gesamtpopulation).

<sup>2</sup> Unterschiede im Kurvenverlauf nach Woche 60 sind durch die Art der Auswertung bedingt (Repeated Measures Analysis ohne Ersetzung fehlender Werte). In der Gesamtpopulation kreuzen sich bei dieser Art der Auswertung ebenfalls die Kurven nach Woche 60. Diese Art der Auswertung ist aufgrund der Vielzahl fehlender Werte (nach 52 Wochen bereits fast 30 %) im vorliegenden Fall von geringerer Aussagekraft.

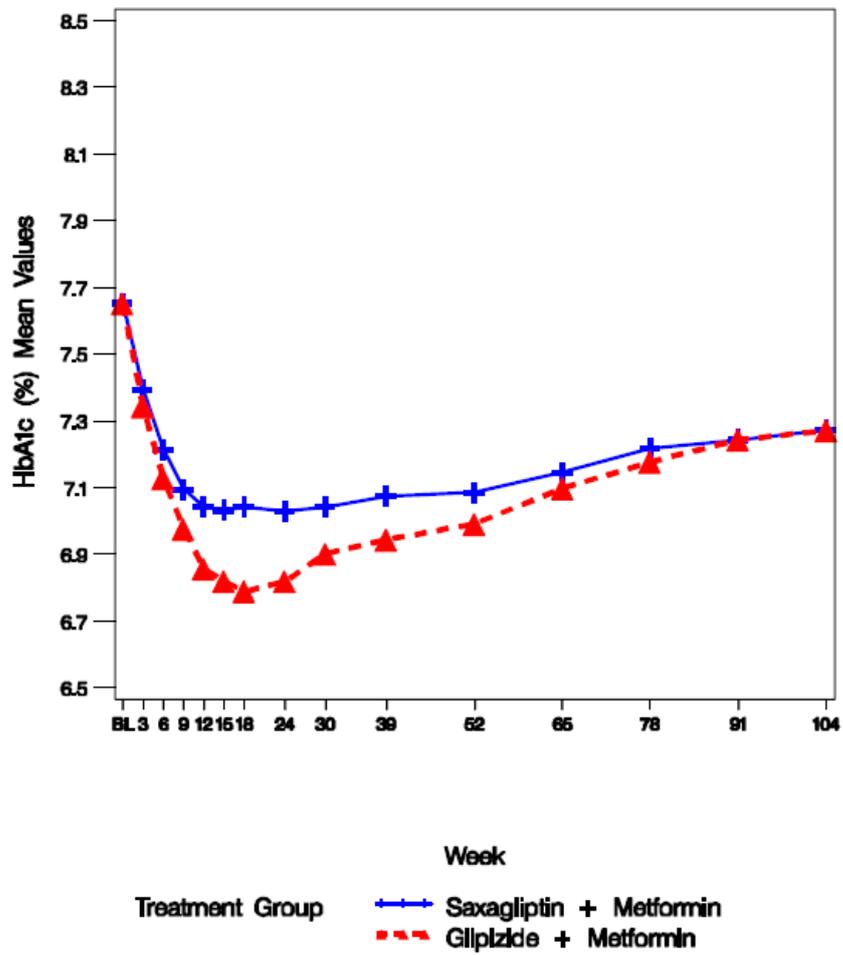


Abbildung 2: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie D1680C00001 (Full Analysis Set, LOCF, Gesamtpopulation).

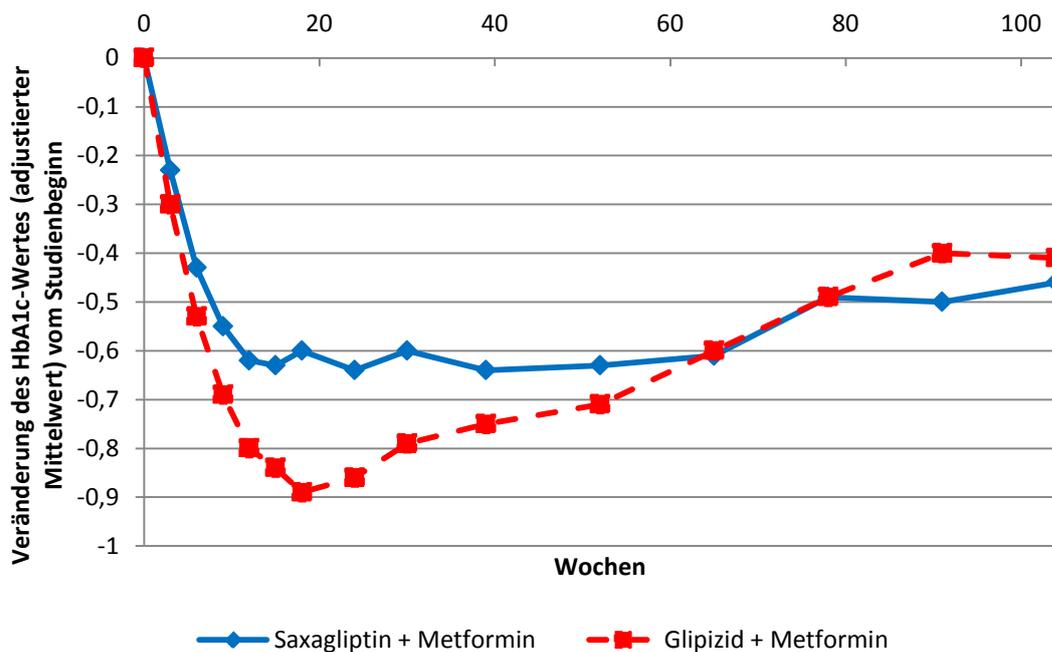


Abbildung 3: Veränderung des HbA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680C00001 (*Full Analysis Set*, Repeated Measures Analysis, Zielpopulation).

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der HbA1c-Wert-Veränderung, so zeigt sich, dass unter der zielwertgerichteten Therapie mit Glipizid während der Titrationsphase (erste 18 Wochen der Studie) ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes auf den angestrebten normnahen Bereich vorliegt. Der minimale HbA1c-Wert wird am Ende der Titrationsphase (zu Woche 18) erreicht. Auch in der Saxagliptin-Gruppe ist eine Senkung des HbA1c-Wertes zu beobachten. Diese ist in Relation zur Glipizid-Gruppe jedoch deutlich geringer ausgeprägt.

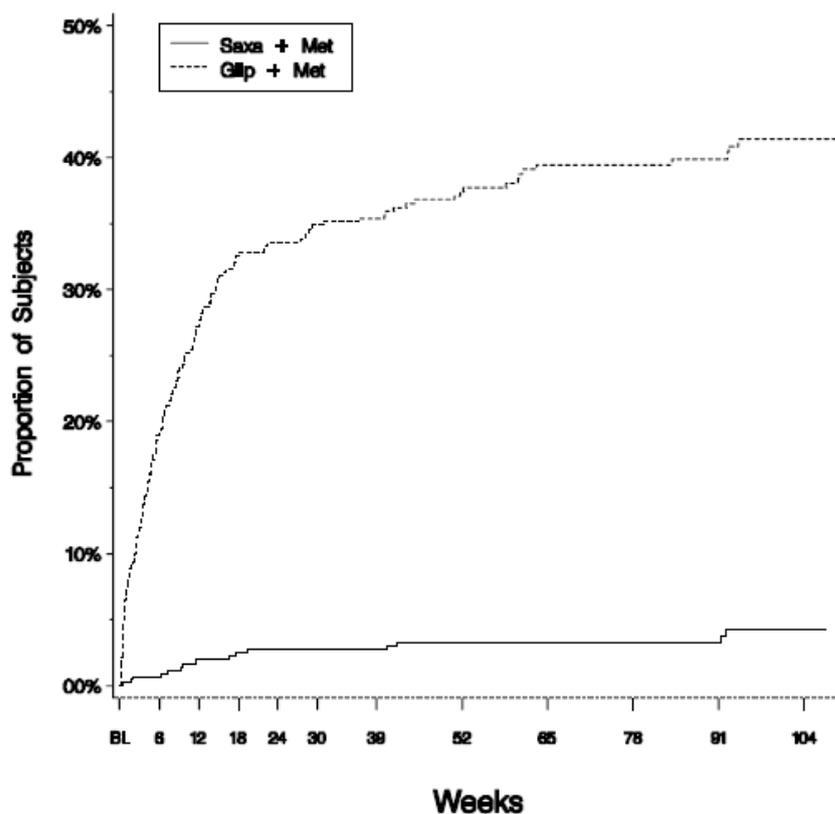
In den ersten 3 bis 6 Wochen der Studie ist der Unterschied in der HbA1c-Senkung noch nicht deutlich ausgeprägt. Dies ist dadurch zu erklären, dass der HbA1c-Wert ein Langzeitmarker ist, der einen durchschnittlichen Blutzuckerspiegel im Zeitraum von 6 bis 12 Wochen zeigt. Es ist daher nicht zu erwarten, dass sich die Wirksamkeit einer Therapieintensivierung in den ersten Wochen anhand des HbA1c-Wertes beurteilen lässt.

Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen ist nach 18 Wochen am größten. Der Effekt der Titrationsphase wirkt sich auf die darauf folgende Behandlungsphase aus und bleibt insbesondere in der ersten Studiehälfte (bis Woche 52) sichtbar. Zum Studienende gleichen sich die erreichten HbA1c-Werte beider Behandlungsgruppen an. Sie liegen am Ende in beiden Gruppen im Mittel knapp oberhalb 7 %.

### Hypoglykämien

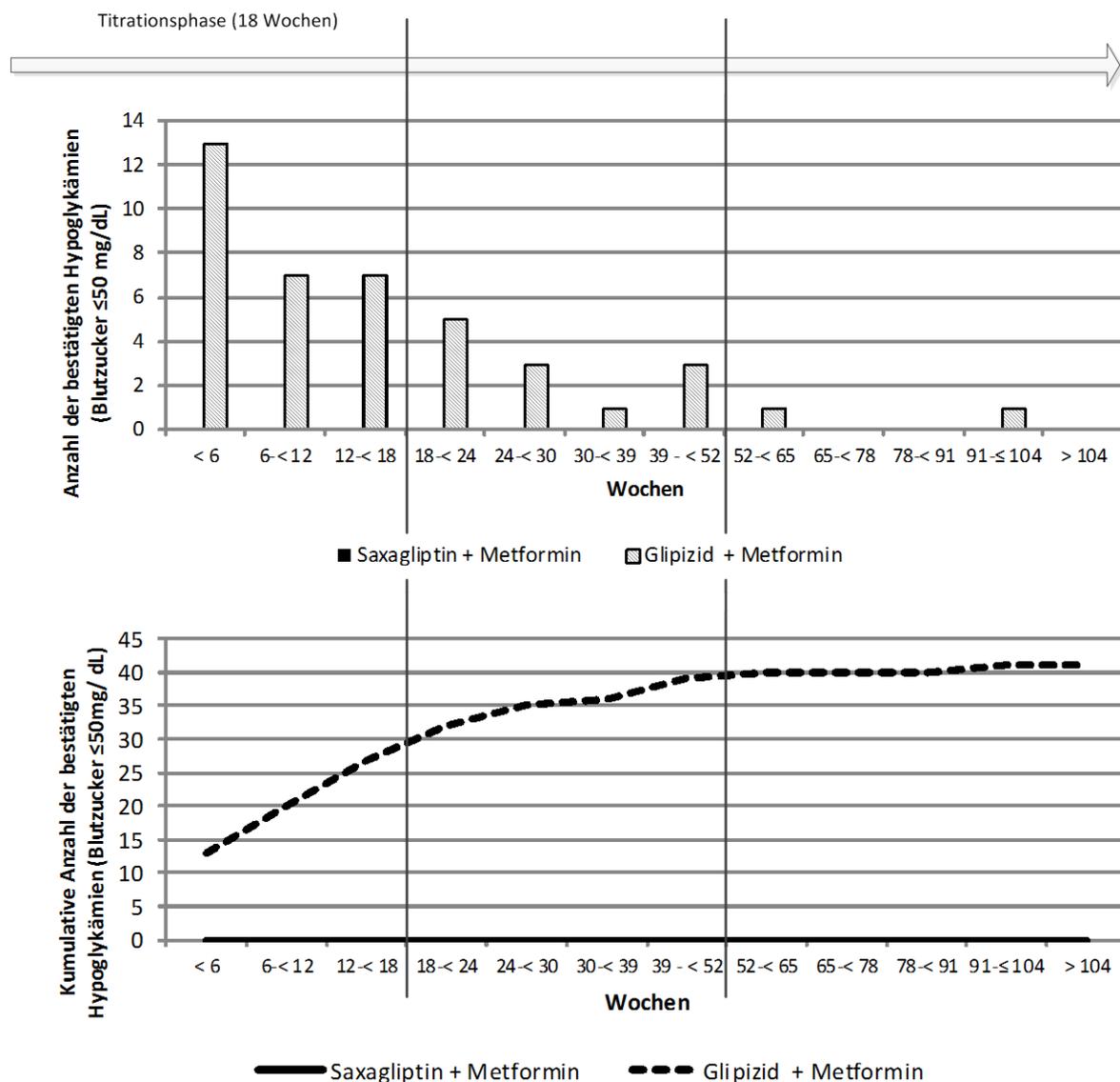
Der zeitliche Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien korrespondiert erwartungsgemäß mit dem beschriebenen Verlauf der Blutzuckersenkung. Abbildung 4 zeigt die Zeit bis zum Auftreten eines ersten hypoglykämischen Ereignisses (Kaplan-Meier-Kurve) in der

Gesamtpopulation der Studie D1680C00001. Dargestellt sind mangels besserer Daten alle als Hypoglykämien beschriebenen Ereignisse, unabhängig vom Schweregrad und unabhängig davon, ob sie durch eine Blutzuckermessung bestätigt wurden oder nicht. Es sind also vermutlich auch für die Bewertung nicht relevante Ereignisse enthalten. In Abbildung 5 ist der zeitliche Verlauf aller bestätigten Hypoglykämien (nicht nur Erstereignisse) in der Zielpopulation (operationalisiert als symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzuckerwert  $\leq 50$  mg/dL) dargestellt.



#Subjects at Risk									
Saxa + Met	428	378	363	328	299	282	238	217	112
Glip + Met	430	285	256	234	204	171	150	133	55

Abbildung 4: Zeit bis zum ersten hypoglykämischen Ereignis über die Dauer der Studie D1680C00001 (*Safety Analysis Set*, Gesamtpopulation).



Die erste vertikale Linie zeigt das Ende der Titrationphase (18 Wochen). Die zweite vertikale Linie zeigt das Ende der ersten Behandlungsphase (Woche 52).

Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien über die Dauer der Studie D1680C00001 (*Full analysis set*, Zielpopulation).

Es zeigt sich, dass unter Glipizid insbesondere während der zielwertgerichteten Therapie in den ersten 18 Wochen (dies entspricht der Dauer der Titrationphase) das Risiko für ein erstes hypoglykämisches Ereignis besteht. Im weiteren Verlauf der Studie sinkt dieses Risiko drastisch. Ein solch deutlicher Unterschied zwischen den Studienphasen zeigt sich bei Saxagliptin nicht.

Für bestätigte Hypoglykämien zeigt sich ein ähnliches Ergebnis. Solche Hypoglykämien treten unter Glipizid ebenfalls insbesondere in der ersten Titrationphase der Studie (18

Wochen) und nach Woche 52 praktisch nicht mehr auf (nur noch 2 Ereignisse von Woche 53 bis Woche 104).

10 der 13 bis Woche 6 beobachteten bestätigten Hypoglykämien traten bis Woche 3 auf, also unter der minimalen Glipizid-Dosierung. Diese Hypoglykämien lassen sich demnach nicht durch die Titration erklären, wohl aber dadurch, dass in die Studie Patienten eingeschlossen wurden, für die eine Therapieeskalation offenbar nicht notwendig war und bei denen Glipizid in der minimalen Dosierung bereits zu einer deutlichen Blutzuckersenkung geführt hat.

Der Verlauf schwerer Hypoglykämien ließ sich aus den vorliegenden Unterlagen nicht ableiten. Zwar wurden in der Studie sogenannte *major* Hypoglykämien erfasst. Die verwendete Operationalisierung ist allerdings nicht geeignet, um tatsächlich nur schwere hypoglykämische Ereignisse zu erfassen. Sie umfasst auch solche hypoglykämische Ereignisse, die nicht mit schwerwiegenden neurologischen Symptomen / Zuständen wie z.B. Koma verbunden sind, und solche, die zwar Fremdhilfe (z. B. Familienmitglieder oder Freunde) benötigen, aber keine medizinischen Maßnahmen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der zeitliche Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien mit der Blutzuckersenkung korrespondiert. Die erheblichen Unterschiede in der Blutzuckersenkung zwischen den Behandlungsgruppen wurden offenbar durch die einseitige Zielwertvorgabe für Glipizid induziert. Die erreichten HbA1c-Werte deuten darauf hin, dass für einen Großteil der Patienten keine Therapieeskalation notwendig gewesen wäre. Auf Basis der Studie D1680C00001 lässt sich daher kein Zusatznutzen aufgrund einer geringeren Hypoglykämierate von Saxagliptin/Metformin gegenüber Glipizid/Metformin ableiten.

### **Weitere Endpunkte**

Ergebnisse zur Mortalität sowie zu kardialen oder zerebralen Ereignissen ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen ableiten. Die Studie D1680C00001 war nicht darauf ausgerichtet, einen Vorteil oder die Nichtunterlegenheit von Saxagliptin/Metformin gegenüber Glipizid/Metformin bei diesen für das Therapiegebiet besonders relevanten Endpunkten abzuleiten. Aufgrund der oben beschriebenen Mängel im Studiendesign wären solche Daten allerdings auch nicht interpretierbar im Sinne eines substanzspezifischen Vorteils.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in der Studie D1680C00001 nicht erhoben.

Die Angaben zu unerwünschten Ereignissen (auch schwerwiegende UE und Therapieabbrüche wegen UE) sind ebenfalls nicht interpretierbar, zumal bei diesen Endpunkten auch Hypoglykämien erfasst wurden.

Die Ergebnisse der Studie D1680C00001 sind in der nachfolgenden Tabelle 5 der Vollständigkeit halber dargestellt. Sofern vorhanden, werden dabei vorrangig die Daten zur Zielpopulation präsentiert, und nur für diese auch Effektschätzer.

Tabelle 5: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin vs. Therapieregime Glipizid (Studie D1680C00001, Zweifachkombination mit Metformin)

Endpunktkategorie Endpunkt	Therapieregime Saxagliptin+Metformin		Therapieregime Glipizid+Metformin		Saxagliptin vs. Glipizid
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>					
Gesamt mortalität	Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor. Daten für die Gesamtpopulation:				
	428	4 (0,9)	430	2 (0,5)	-
<b>Kardiale Ereignisse<sup>b</sup></b>					
	Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor. Daten für die Gesamtpopulation:				
	428	13 (3,0)	430	10 (2,3)	-
<b>Zerebrale Ereignisse</b>					
	Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor. Daten für die Gesamtpopulation:				
Erkrankungen des Nervensystems <sup>c</sup>	428	5 (1,2)	430	5 (1,2)	-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
	Nicht erhoben				
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>Hypoglykämien</b>					
Schwere Hypoglykämien <sup>d</sup>	234	k.A.	222	k.A.	k.A.
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤50 mg/dL)	234	0 (0,0)	222	23 (10,4)	Peto OR <sup>e</sup> : 0,12 [0,05; 0,27] p < 0,001 <sup>f</sup>
HbA1c-Veränderung	Angaben zum HbA1c-Wert im Studienverlauf siehe vorhergehende Abbildungen				
<b>Pankreatitis</b>					
	Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor. Daten für die Gesamtpopulation:				
	428	1 (0,2)	430	1 (0,2)	-
<b>Gesamtrate UE<sup>g</sup></b>	234	159 (67,9)	222	166 (74,8)	-
<b>Gesamtrate SUE<sup>g</sup></b>	234	29 (12,4)	222	30 (13,5)	RR <sup>e</sup> : 0,92 [0,57; 1,48] p = 0,775 <sup>f</sup>
<b>Therapieabbrüche wegen UE<sup>g</sup></b>	234	16 (6,8)	222	12 (5,4)	RR <sup>e</sup> : 1,26 [0,61; 2,61] p = 0,557 <sup>f</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin vs. Therapieregime Glipizid (Studie D1680C00001, Zweifachkombination mit Metformin) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Therapieregime Saxagliptin+Metformin			Therapieregime Glipizid+Metformin			Saxagliptin vs. Glipizid
	N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)		N <sup>a</sup>	Patienten mit Ereignissen n (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Ergänzender Endpunkt Körpergewicht</b>							
Gewichtszunahme von mindestens 7% <sup>h</sup>	234	2 (0,9)		220	17 (7,7)		Peto OR <sup>e</sup> : 0,18 [0,07; 0,45] p < 0,001 <sup>f</sup>
Änderung des Körpergewichts in kg <sup>i</sup>	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	Mittelwert- differenz:  -2,9 [-3,7, -2,1] p < 0,001
	232	91,6 (1,2)	-1,7 (0,3)	220	90,4 (1,3)	1,3 (0,3)	
<p>a: Entspricht <i>Safety Analysis Set</i>-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, zugeordnet zu der ersten erhalten Studienmedikation), sofern nicht anders angegeben.</p> <p>b: Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzerkrankungen“. Der pU hat zwar eine Auswertung der kardialen Ereignisse für die Zielpopulation vorgelegt, diese beinhaltet jedoch auch nicht schwerwiegende Ereignisse.</p> <p>c: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“. Eine Auswertung allein ischämischer Ereignisse, z. B. TIA oder Schlaganfall, lag nicht vor.</p> <p>d: Ergebnisse zu schweren Hypoglykämien waren aus den vorliegenden Daten nicht ableitbar, siehe auch vorhergehender Text.</p> <p>e: Eigene Berechnung, asymptotisch</p> <p>f: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]).</p> <p>g: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.</p> <p>h: LOCF-Auswertung der FAS-Population.</p> <p>i: Nach Gewicht zu Studienbeginn adjustierte Mittelwerte (LOCF-Auswertung der FAS-Population).</p> <p>FAS: Full analysis set, ITT: Intention-to-treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RR: relatives Risiko, SE: Standardfehler, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TIA: transitorische ischämische Attacke, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus.</p>							

### 2.1.3 Zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen

Aus der Studie D1680C00001 ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der fixen Kombination aus Saxagliptin/Metformin gegenüber einer Therapie mit Glipizid plus Metformin.

## **2.2 Vergleich Saxagliptin/Metformin vs. Glimepirid/Metformin: Studie D1680L00002**

### **2.2.1 Studiencharakteristika**

In Tabelle 6 ist das Design der Studie D1680L00002 in der Übersicht dargestellt. In Tabelle 7 werden die in der Studie D1680L00002 verwendeten Interventionen beschrieben. Tabelle 8 und Tabelle 9 zeigen die Charakteristika der Zielpopulation (Metformin-Dosis  $\geq 1700$  mg täglich) und, als ergänzende Angabe, der Gesamtpopulation der Studie D1680L00002.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glimепирид (Studie D1680L00002, Zweifachkombination mit Metformin)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
D1680L00002	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch	Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) mit Diabetes mellitus Typ 2, Vorbehandlung mit stabiler Metformin-Dosis als Monotherapie.	Therapieregime mit Saxagliptin (N = 360) Therapieregime mit Glimепирид (N = 360) Davon Zielpopulation <sup>b</sup> : Therapieregime mit Saxagliptin (n = 190) Therapieregime mit Glimепирид (n = 171)	Enrollment: 2 Wochen Lead-in: 2 Wochen Behandlungsphase 52 Wochen	152 Studienzentren in 13 Ländern in Europa 10/ 2009 – 06 / 2012	Primär: Anzahl der Patienten, die einen HbA1c-Wert < 7% ohne bestätigte oder schwere Hypoglykämien erreichten Sekundär: Lebensqualität, Hypoglykämien, unerwünschte Ereignisse
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Relevante Population für die Bewertung: Patienten mit einer Metformindosis von ≥ 1700 mg täglich</p> <p>N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Subpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT , direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glimepirid (Studie D1680L00002, Zweifachkombination mit Metformin)

Studie	Intervention	Vergleich	Begleitmedikation
D1680L00002	Saxagliptin 1 x täglich 5 mg Placebo für Glimepirid Blutzuckerzielwert: Es erfolgte eine Hochtitrierung der nicht-glukosesenkenden Substanz Placebo in den ersten 12 Wochen der Behandlung in 3-wöchigen Intervallen, solange die Nüchternblutglukosewerte über >110 mg/dL lagen <sup>a</sup> oder die höchst verträgliche Dosis erreicht wurde (Pseudotitration)	Placebo für Saxagliptin Glimepirid 1, 2, 3, 4 oder 6 mg Blutzuckerzielwert: Die Glimepiriddosis wurde in den ersten 12 Wochen der Behandlung in 3-wöchigen Intervallen hochtitriert, solange die Nüchternblutglukosewerte über >110 mg/dL lagen <sup>a</sup> oder die höchst verträgliche Dosis erreicht wurde	Metformin: Fortsetzung der zu Studienbeginn gegebenen jeglichen täglichen Dosis
a: unter Berücksichtigung der Selbstmessung der Patienten und der Messung im Prüfzentrum RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich – Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glimepirid (Studie D1680L00002, Zweifachkombination mit Metformin, Zielpopulation)

Gruppe	Therapieregime Saxagliptin+Metformin	Therapieregime Glimepirid+Metformin
N <sup>a</sup>	190	171
Alter [Jahre]: MW (SD)	71,8 (5,3)	72,1 (5,1)
Geschlecht w / m [%]	40,5 / 59,5	36,3 / 63,7
Erkrankungsdauer [Jahre]: MW (SD)	9,1 (7,0)	8,7 (6,9)
HbA1c-Wert zum Studienbeginn [%]: MW (SD)	7,6 (0,7)	7,7 (0,6)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: Kategorien [n (%)]	k.A.	k.A.
Tägl. Metformindosis [mg]: MW (SD)	k.A.	k.A.
Ethnische Gruppe [n (%)]	k.A.	k.A.
a: Basierend auf der <i>Randomized analysis set</i> -Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation). k.a.: keine Angabe, MW: Mittelwert, m: männlich, N: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, w: weiblich, vs.: versus		

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich –  
Therapieregime Saxagliptin vs. Therapieregime Glimепirid (Studie D1680L00002,  
Zweifachkombination mit Metformin, Gesamtpopulation)

Gruppe	Therapieregime Saxagliptin+Metformin	Therapieregime Glimепirid+Metformin
N <sup>a</sup>	360	360
Alter [Jahre]: MW (SD)	72,5 (5,7)	72,7 (5,4)
Geschlecht w / m [%]	39,7 / 60,3	36,7 / 63,3
Erkrankungsdauer [Jahre]: MW (SD)	7,6 (6,4)	7,6 (6,0)
HbA1c-Wert zum Studienbeginn [%]: MW (SD)	7,6 (0,7)	7,6 (0,7)
HbA1c-Wert zu Studienbeginn [%]: Kategorien [n (%)]		
< 7,0	41 (11,4)	43 (11,9)
≥ 7,0 bis < 8,0	237 (65,8)	229 (63,6)
≥ 8,0 bis < 9,0	64 (17,8)	74 (20,6)
≥ 9,0	17 (4,7)	13 (3,6)
nicht berichtet	1 (0,3)	1 (0,3)
Tägl. Metformindosis [mg]: MW (SD)	1646,8 (705,3)	1571,7 (670,6)
Ethnische Gruppe [n (%)]		
Kaukasisch	352 (97,8)	355 (98,6)
Asiatisch	1 (0,3)	1 (0,3)
Schwarz	1 (0,3)	0 (0,0)
andere	6 (1,7)	4 (1,1)

a: Basierend auf der *Randomized analysis set*-Population (definiert als alle randomisierten Patienten).  
MW: Mittelwert, m: männlich, N: Anzahl der randomisierten und behandelten Patienten, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, SD: Standardabweichung, w: weiblich, vs.: versus

### Studiendesign

Bei der Studie D1680L00002 handelt es sich um eine vom pU gesponserte randomisierte, aktiv kontrollierte, doppelblinde klinische Studie. An der Studie haben ausschließlich ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt) mit Diabetes mellitus Typ 2 teilgenommen, bei denen trotz einer Metformin-Monotherapie in jeglicher Tagesdosis keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht wurde. Nicht ausreichende Blutzuckerkontrolle wurde definiert als HbA1c-Wert über 7,0 %, eingeschlossen wurden Patienten mit einem HbA1c-Wert von 7,0 % bis ≤ 9 %.

Die Studie umfasste eine 2-wöchige *Enrollment*-Phase, eine 2-wöchige *Lead-in* Phase mit Gabe von Placebo und Metformin sowie eine Behandlungsphase von 52 Wochen.

Nach der Randomisierung erhielten die Patienten folgende Studienmedikationen: Saxagliptin 5 mg 1-mal täglich oder Glimепirid 1, 2, 3, 4 oder 6 mg 1-mal täglich mit jeweils Placebogabe der anderen Medikation. Zusätzlich zur Gabe von Saxagliptin oder Glimепirid sollte in beiden Gruppen Metformin als Basistherapie wie beim Studienbeginn und mit

unveränderter Dosis weitergeführt werden. Da bei zulassungskonformer Anwendung der Fixkombination Saxagliptin/Metformin mindestens 1700 mg Metformin täglich gegeben werden, ist für die vorliegende Bewertung daher nur eine Teilpopulation der Studie D1680L00002 relevant [2]. Diese Zielpopulation umfasst etwa 50 % der Gesamtstudie.

Die Anfangsdosis von Glimepirid / Placebo betrug 1 mg täglich und wurde in den ersten 12 Wochen in Intervallen von 3 Wochen hochtitriert, solange die Nüchternblutglukosewerte über 110 mg/dL lagen (unter Berücksichtigung der Selbstmessung der Patienten und der Messung im Prüfbüro) oder die individuell höchst verträgliche Dosis erreicht wurde.

Aufgrund der Tatsache, dass nur in der Glimepirid-Gruppe, nicht jedoch in der Saxagliptin-Gruppe eine Titration mit einem blutzuckersenkenden Wirkstoff durchgeführt wurde, stellt die Studie D1680L00002 keinen Vergleich der beiden Wirkstoffe allein, sondern einen Vergleich zweier kombinierter Interventionen (Therapieregime plus Wirkstoff) dar. Das vorgegebene Kriterium für die Anpassung von Glimepirid (Nüchternblutglukose  $\leq 110$  mg/dL) war darüber hinaus normnah und insbesondere unter Berücksichtigung des Alters der Patienten sehr niedrig. Aktuelle Leitlinien empfehlen aufgrund der Studienergebnisse zur normnahen Blutzuckersenkung [5] eine normnahe Blutzuckersenkung nur nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung, und grundsätzlich sollen Zielwerte unter Berücksichtigung individueller Gegebenheiten vereinbart werden. Aufgrund mehrerer Faktoren, u.a. der Komorbidität, kürzerer Lebenserwartung und erhöhtem Risiko für Hypoglykämien, kann bei älteren Patienten (wie sie auch in die Studie D1680L00002 eingeschlossen wurden) eher von höheren HbA1c-Werten als Therapieziel ausgegangen werden [6,7]. Insbesondere eine normnahe Blutzuckersenkung, wie sie in der Glimepirid-Gruppe angestrebt wurde, dürfte nicht regelhaft in Frage kommen. Das ohnehin vorhandene höhere Risiko für Hypoglykämien in der älteren Patientenpopulation wurde damit durch die Studienvorgaben, einen normnahen Zielwert zu erreichen, erhöht. Ergänzend ist anzumerken, dass gemäß der Fachinformation von Glimepirid [3] die Therapie individuell angepasst werden soll. Eine von individuellen Erwägungen unabhängige Titration mit einem normnahen Zielwert wie in der Studie D1680L00002 durchgeführt ist in der Fachinformation nicht vorgesehen.

### **Studienpopulation**

Weder für die Gesamtpopulation noch für die Zielpopulation ergaben sich zwischen den Behandlungsgruppen maßgebliche Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Dauer der Erkrankung oder HbA1c-Wert zu Studienbeginn. Die Patienten in der Zielpopulation waren im Mittel knapp über 70 Jahre alt. Etwa 40% der eingeschlossenen Patienten waren weiblich. Die Erkrankungsdauer betrug gut 7,6 Jahre. An der Studie haben fast ausschließlich Patienten kaukasischer Herkunft teilgenommen.

Die mittlere tägliche Metformin-Dosis in der Gesamtpopulation betrug vor Studienbeginn etwa 1600 mg. Angaben zur Zielpopulation lagen hierzu nicht vor. Laut Einschlusskriterien der Studie waren die Patienten mit jeglicher täglichen Metformin-Dosis für die

Studienteilnahme geeignet. Die Metformin-Dosis lag im Bereich zwischen 250 mg und 4000 mg täglich. Dies führte zu dem, dass auch solche Patienten eingeschlossen wurden, deren tägliche Metformin-Dosis sehr niedrig war und z. B. nur 250 mg betrug (entsprechend ca. 8 % der maximal zugelassenen Dosierung). Es findet sich dabei in den Studienunterlagen keine Information, dass der Prüfarzt überprüfen bzw. bestätigen musste, dass die zu Studienbeginn eingenommene Dosis von Metformin eine maximal verträgliche war. Es ist daher davon auszugehen, dass ein Teil der eingeschlossenen Patienten das Zulassungskriterium „Vorbehandlung mit einer höchst verträglichen Dosis von Metformin“ nicht erfüllten. Aufgrund der Vorgaben für die Fixkombination (Metformin-Dosis  $\geq 1700$  mg täglich, entsprechend  $\geq 57$  % der Maximaldosierung) kann allerdings angenommen werden, dass dies bei der vorliegenden Bewertung innerhalb der Zielpopulation in geringerem Umfang gegeben ist als in der Gesamtpopulation, ohne dass jedoch eine abschließende Einschätzung möglich wäre. Zum anderen wurden aber auch Patienten mit einer nicht zugelassenen Metformin-Dosis behandelt ( $> 3000$  mg täglich [9]). Wie viele Patienten dies betraf ist ebenfalls nicht abschätzbar.

Der HbA1c-Wert (Langzeitmarker für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel) lag zum Studienbeginn im Mittel bei 7,6 %. Bei etwa 12% der Patienten (nur Daten zur Gesamtpopulation) lag der HbA1c-Wert unter 7,0 % (trotz des Einschlusskriteriums HbA1c-Wert  $> 7,0\%$ ), bei etwa zwei Drittel der Patienten im Bereich  $\geq 7,0$  % bis  $< 8,0$  %. Für einen relevanten Teil der Patienten kann daher nach heutigen Erkenntnissen nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, die einer Therapieintensivierung (insbesondere in Anbetracht des Alters) bedurft hätte. Solche Therapieziele stellen keine realistische Therapieentscheidung für die untersuchte ältere Population dar. Insbesondere bei diesen Patienten war die Intensivierung der blutzuckersenkenden Therapie mit einem erhöhten Risiko von Hypoglykämien verbunden.

### **Zusammenfassung**

Aus der Studie D1680L00002 kann aus grundsätzlichen Erwägungen kein Zusatznutzen von Saxagliptin/Metformin im Vergleich zu Glimperid/Metformin dargestellt werden. Dies ist insbesondere wie folgt begründet:

- In der Studie wurden Therapieregime, nicht nur Wirkstoffe miteinander verglichen. Es ist daher nicht sicher, dass die in der Studie beobachteten Effekte auf die jeweils verwendeten Wirkstoffe zurückzuführen sind. Sie können auch allein durch die unterschiedlichen Therapieregime bedingt sein.
- Der in der Studie verwendete Zielwert lag für alle Patienten im normnahen Bereich, obwohl ausschließlich ältere Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Der Zielwert wurde darüber hinaus unabhängig von individuellen Erwägungen festgelegt.
- Für einen relevanten Teil der in die Studie eingeschlossenen Patienten kann nicht von einer unzureichenden Blutzuckereinstellung ausgegangen werden, die einer Therapieintensivierung (insbesondere in Anbetracht des Alters) bedurft hätte.

Die Ergebnisse der Studie D1680L00002 selbst stützen diese Annahme, wie im nachfolgenden Abschnitt 2.2.2 dargestellt wird.

## 2.2.2 Ergebnisse

### Blutzuckersenkung: HbA1c

Die nachfolgende Abbildung 6 zeigt die Veränderung des HbA1c-Wertes (Mittelwerte) in der Gesamtpopulation. Abbildung 7 zeigt den Verlauf der absoluten HbA1c-Mittelwerte. Bei beiden Auswertungen wurden fehlende Werte mittels LOCF ersetzt (jeweils Angaben für die Gesamtpopulation, entsprechende Daten lagen für die Zielpopulation nicht vor). Abbildung 8 zeigt die Veränderung des HbA1c-Wertes für die Zielpopulation, allerdings ohne Ersetzung fehlender Werte. Angaben zum Verlauf der absoluten HbA1c-Mittelwerte in der Zielpopulation lagen nicht vor.

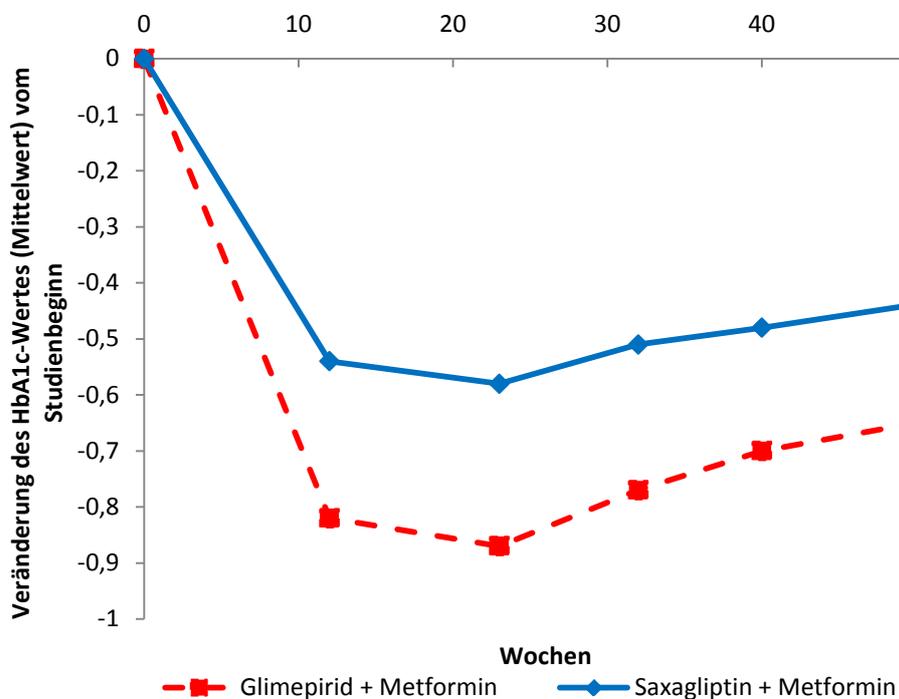


Abbildung 6: Veränderung des HbA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 (*Full Analysis Set*, LOCF, Gesamtpopulation).

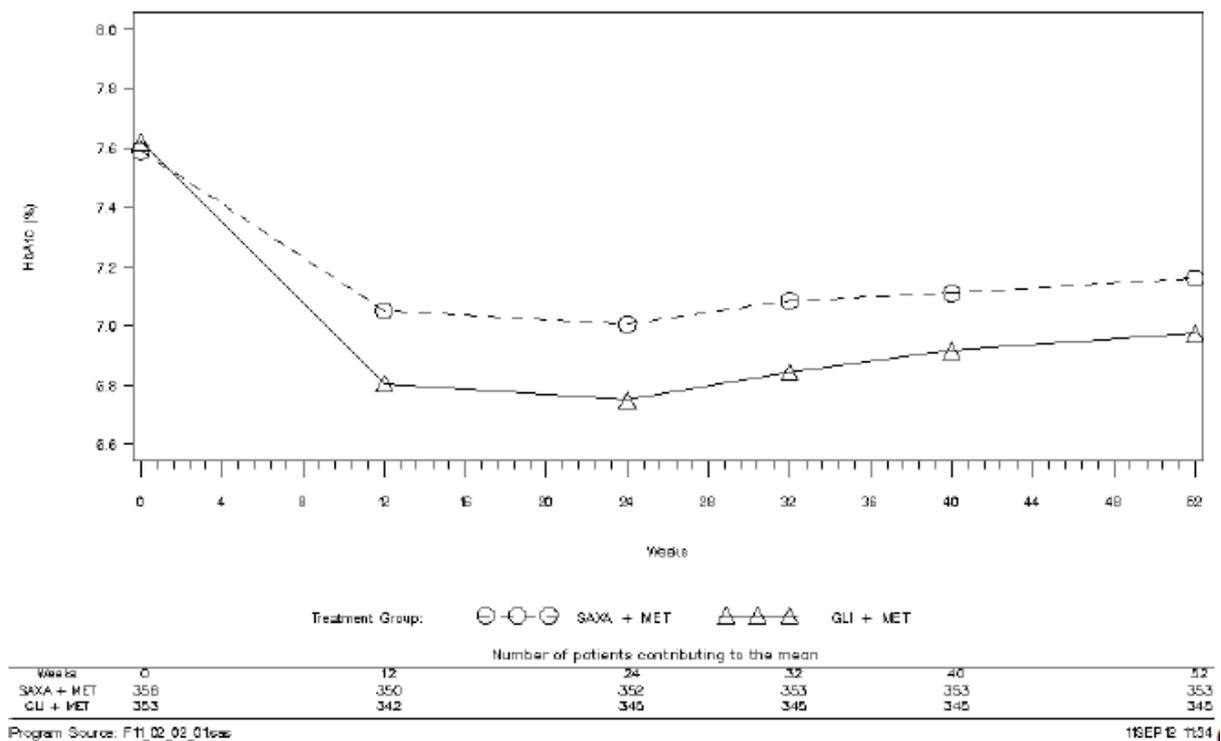


Abbildung 7: Verlauf des HbA1c-Wertes (Mittelwerte) über die Dauer der Studie D1680L00002 (Full Analysis Set, LOCF, Gesamtpopulation).

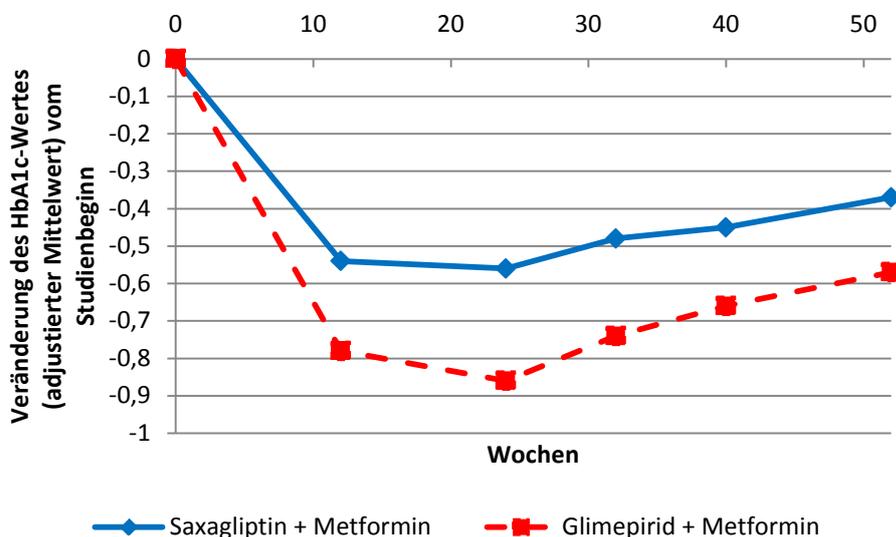


Abbildung 8: Veränderung des HbA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 (Full Analysis Set-Population, Repeated Measures Analysis, Zielpopulation).

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf der HbA1c-Wert-Veränderung, so zeigt sich, dass unter der zielwertgerichteten Therapie mit Glimepirid während der Titrationsphase (erste 12

Wochen der Studie) ein rapides Absinken des HbA1c-Wertes auf den angestrebten normnahen Bereich vorliegt. Der minimale HbA1c-Wert wird zu Woche 24 erreicht. Auch in der Saxagliptin-Gruppe ist eine Senkung des HbA1c-Wertes zu beobachten. Diese ist in Relation zur Glimepirid-Gruppe jedoch deutlich geringer ausgeprägt. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen ist nach 24 Wochen am größten.

Der Effekt der Titrationsphase wirkt sich auf die darauf folgende Behandlungsphase aus und bleibt im gesamten Studienverlauf sichtbar. Der zu Woche 24 erreichte Unterschied zwischen den HbA1c-Werten in den Behandlungsgruppen bleibt bis zum Studienende weitgehend erhalten. Die Werte liegen am Ende in beiden Gruppen im Mittel bei ca. 7 % (7,2% unter Saxagliptin und 7,0 % unter Glimepirid).

Vom pU wurde in den Stellungnahmen zur Bewertung A12-16 [10] darauf verwiesen, dass für den Unterschied der mittleren Änderung des HbA1c-Werts eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter vorliegt ( $p = 0,0389$  für Interaktion in der Gesamtpopulation). Bei Patienten im Alter  $< 75$  Jahre besteht nach Aussagen des pU kein relevanter Unterschied (Mittelwertdifferenz 0,08 [-0,10; 0,26]), während der Unterschied bei Patienten ab 75 Jahren deutlich sichtbar ist (Mittelwertdifferenz 0,36 [0,11; 0,61]). Diese vom pU vorgelegte Analyse ist für die Beurteilung der HbA1c-Senkung unzureichend, da sie den zeitlichen Verlauf nicht erfasst. Die beiden nachfolgenden Abbildungen zeigen den zeitlichen Verlauf getrennt nach Altersgruppen. Daraus geht hervor, dass der titrationsbedingte Unterschied im HbA1c-Verlauf bei beiden Altersgruppen besteht und sich die HbA1c-Verläufe für die Patienten unter 75 Jahre erst zum Studienende hin angleichen.

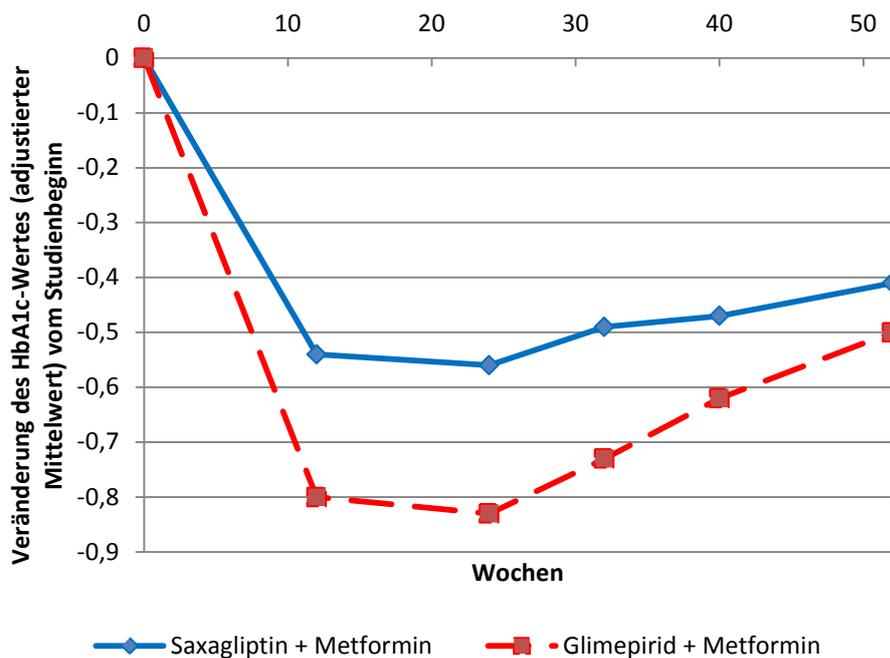


Abbildung 9: Veränderung des HbA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 (Full Analysis Set-Population, Repeated Measures Analysis, Zielpopulation, Altersgruppe < 75 Jahre alt).

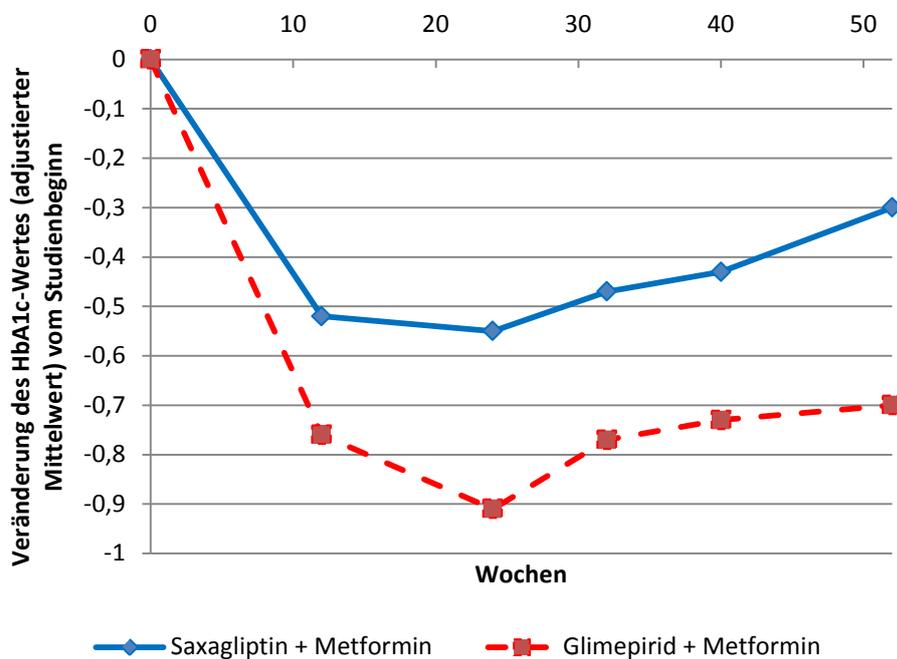


Abbildung 10: Veränderung des HbA1c-Wertes über die Dauer der Studie D1680L00002 (Full Analysis Set-Population, Repeated Measures Analysis, Zielpopulation, Altersgruppe  $\geq 75$  Jahre alt).

## Hypoglykämien

Der zeitliche Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien korrespondiert erwartungsgemäß mit dem beschriebenen Verlauf der Blutzuckersenkung. Abbildung 11 zeigt die Zeit bis zum Auftreten eines ersten hypoglykämischen Ereignisses (Kaplan-Meier-Kurve) in der Gesamtpopulation der Studie D1680L00002. Dargestellt sind sowohl für die Bewertung relevante schwere Hypoglykämien<sup>3</sup> als auch (mangels besserer Daten) symptomatische oder asymptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker  $\leq 54$  mg/dL<sup>4</sup>. Die letzten enthalten also vermutlich auch für die Bewertung nicht relevante Ereignisse. In Abbildung 12 und Abbildung 13 ist der zeitliche Verlauf der patientenrelevanten Hypoglykämien (nicht nur Erstereignisse) in der Gesamtpopulation dargestellt (operationalisiert als schwere<sup>3</sup> Hypoglykämien [Abbildung 12] und als bestätigte symptomatische Hypoglykämien mit einem Blutzucker  $\leq 50$  mg/dL [Abbildung 13]).

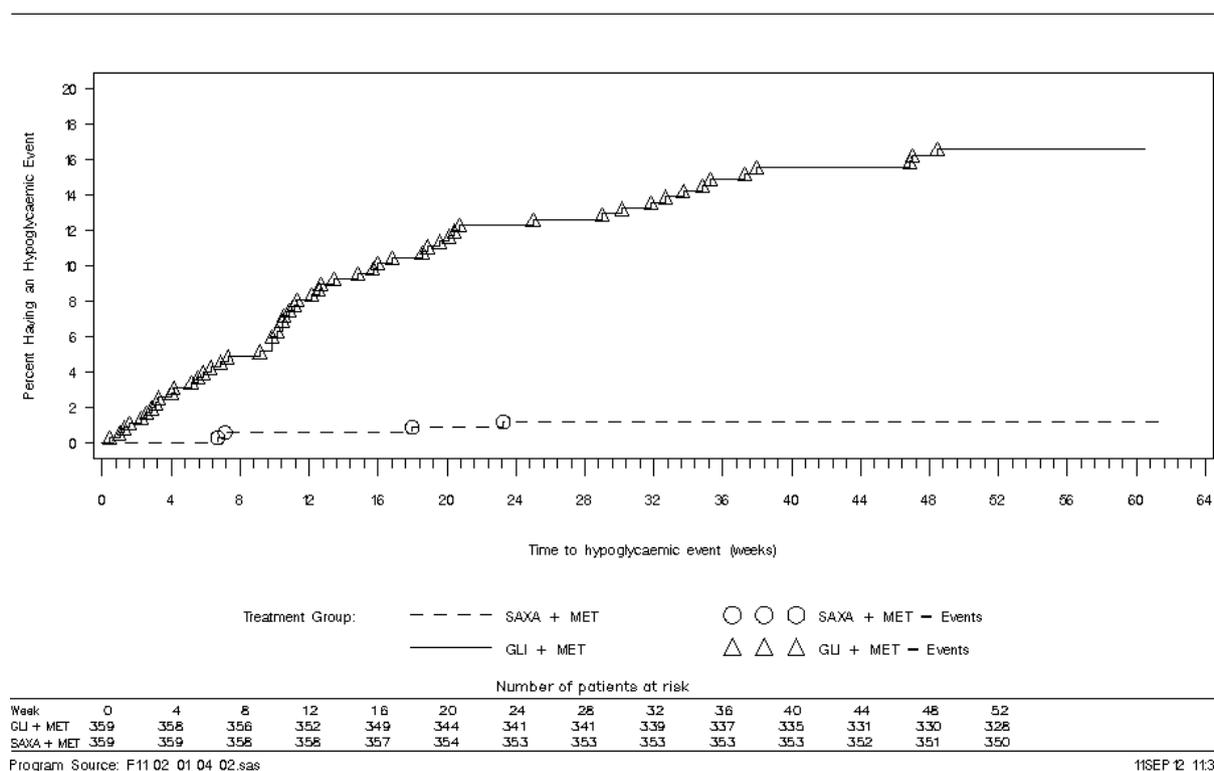


Abbildung 11: Zeit bis zum ersten hypoglykämischen Ereignis über die Dauer der Studie D1680L00002 (Safety Analysis Set-Population, Gesamtpopulation).

<sup>3</sup> Schwere Hypoglykämien waren wie folgt definiert: “symptomatic events requiring external assistance due to severe impairment in consciousness or behaviour, with or without blood glucose level  $< 3$  mmol/L ( $< 54$  mg/dL), but with prompt recovery after glucose or glucagon administration.”

<sup>4</sup> Diese Ereignisse waren wie folgt definiert: “any event defined as either a symptomatic event with blood glucose level  $< 3$  mmol/L ( $< 54$ mg/dL) and no need for external assistance, or an asymptomatic blood glucose measurement  $< 3$  mmol/L ( $< 54$ mg/dL).”

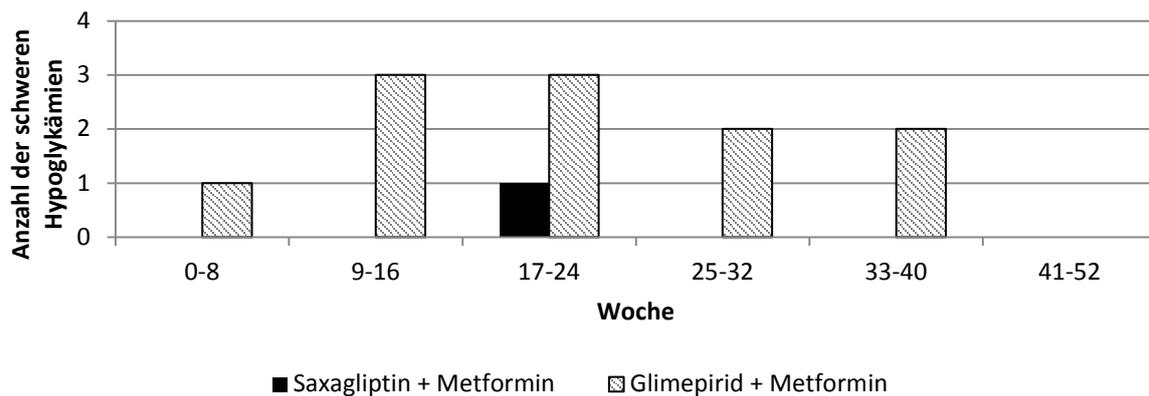


Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der schweren Hypoglykämien über die Dauer der Studie D1680L00002 (*Safety analysis set*, Gesamtpopulation).

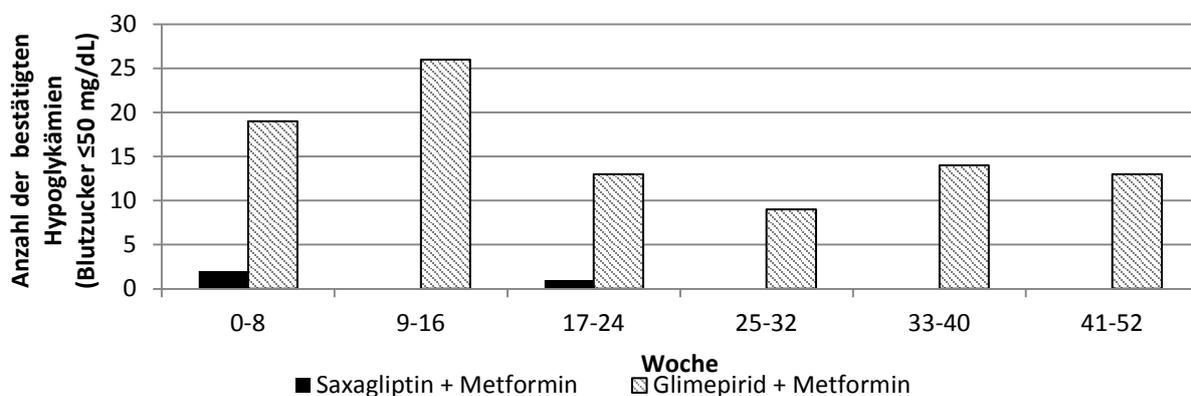


Abbildung 13: Zeitlicher Verlauf der bestätigten Hypoglykämien über die Dauer der Studie D1680L00002 (*Safety analysis set*, Gesamtpopulation).

Es zeigt sich, dass unter Glimepirid bei Patienten, bei denen Hypoglykämien auftreten, diese bereits in den ersten 24 Wochen während der rapiden Senkung der HbA1c-Werte auftreten. Unter Saxagliptin treten Hypoglykämien nur sporadisch auf. Für schwere und bestätigte Hypoglykämien zeigt sich, dass solche Hypoglykämien unter Glimepirid etwas häufiger in den ersten 24 Wochen, jedoch auch in der zweiten Studienphase auftraten, analog zum fortbestehenden Unterschied im HbA1c-Wert bis Studienende. Da der zeitliche Verlauf der Hypoglykämien nur für die Gesamtpopulation, nicht jedoch für die Zielpopulation vorliegt, ist unklar, ob sich in der Zielpopulation (in der eine höhere Metformin-Dosis Behandlungsvoraussetzung war) ein ähnliches Bild zeigt.

Hypoglykämien traten unter Glimepirid auch in den ersten 3 Wochen der Studie auf, also unter der niedrigsten Glimepirid-Dosis. Solche Hypoglykämien lassen sich demnach nicht durch die Titration erklären, wohl aber dadurch, dass in die Studie Patienten eingeschlossen

wurden, für die eine Therapieeskalation offenbar nicht notwendig war und bei denen bereits die niedrigste Glimepirid-Dosis zu einer starken Blutzuckersenkung geführt hat.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der zeitliche Verlauf des Auftretens von Hypoglykämien mit der Blutzuckersenkung korrespondiert. Die erheblichen Unterschiede in der Blutzuckersenkung zwischen den Behandlungsgruppen wurden offenbar durch die einseitige Zielwertvorgabe für Glimepirid induziert. Dies gilt für die Altersgruppen der Patienten unter 75 Jahren bzw. ab 75 Jahre gleichermaßen. Die erreichten HbA1c-Werte deuten darauf hin, dass für einen Großteil der Patienten keine Therapieeskalation notwendig gewesen wäre. Auf Basis der Studie D1680L00002 lässt sich daher kein Zusatznutzen aufgrund einer geringeren Hypoglykämierate von Saxagliptin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin ableiten.

### **Weitere Endpunkte**

Ergebnisse zur Mortalität sowie zu kardialen oder zerebralen Ereignissen ließen sich nur aus den Angaben zu unerwünschten Ereignissen ableiten. Die Studie D1680L00002 war nicht darauf ausgerichtet, einen Vorteil oder die Nichtunterlegenheit von Saxagliptin/Metformin gegenüber Glimepirid/Metformin bei diesen für das Therapiegebiet besonders relevanten Endpunkten abzuleiten. Aufgrund der oben beschriebenen Mängel im Studiendesign und der eingeschlossenen Population wären solche Daten allerdings auch nicht interpretierbar im Sinne eines substanzspezifischen Vorteils.

Zur Erhebung der Lebensqualität wurde der EQ-5D-Fragebogen verwendet. Daten lagen hierzu nur für die Gesamtpopulation vor, in der sich kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte (Mittelwertdifferenz -1,0 [-3,4, 1,4];  $p = 0,404$ ). Die Daten sind jedoch aufgrund der beschriebenen Studienmängel nicht interpretierbar.

Die Angaben zu unerwünschten Ereignissen (auch schwerwiegende UE und Therapieabbrüche wegen UE) sind ebenfalls nicht interpretierbar, zumal bei diesen Endpunkten auch Hypoglykämien erfasst wurden.

Die Ergebnisse der Studie D1680L00002 sind in der nachfolgenden Tabelle 10 der Vollständigkeit halber dargestellt. Sofern vorhanden, werden dabei vorrangig die Daten zur Zielpopulation präsentiert, und nur für diese auch Effektschätzer.

Tabelle 10: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin vs. Therapieregime Glimpepid (Studie D1680L00002, Zweifachkombination mit Metformin)

Endpunktkategorie Endpunkt	Therapieregime Saxagliptin+Metformin			Therapieregime Glimpepid+Metformin			Saxagliptin vs. Glimpepid
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		N	Patienten mit Ereignissen n (%)		Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>							
Gesamt mortalität <sup>a</sup>	190	1 (0,5)		171	0 (0,0)		p = 0,421 <sup>b</sup>
<b>Kardiale Ereignisse<sup>c,d</sup></b>	Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor. Daten für die Gesamtpopulation:						
	359	10 (2,8)		359	9 (2,5)		-
<b>Zerebrale Ereignisse<sup>c</sup></b>	Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor. Daten für die Gesamtpopulation:						
Erkrankungen des Nervensystems <sup>c</sup>	359	1 (0,3)		359	4 (1,1)		-
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor. Daten für die Gesamtpopulation:						
EQ-5D VAS <sup>f</sup>	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	-
	334	73,7 (1,1)	0,6 (0,9)	327	73,3 (1,1)	1,6 (0,9)	-
<b>Nebenwirkungen</b>							
<b>Hypoglykämien</b>	Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor. Daten für die Gesamtpopulation:						
Schwere <sup>c</sup>	359	1 (0,3)		359	6 (1,7)		-
Bestätigte symptomatische Hypoglykämien (Blutzucker ≤50 mg/ dL) <sup>c</sup>	190	1 (0,5)		171	19 (11,1)		Peto OR <sup>g</sup> : 0,13 [0,05; 0,33] p < 0,001 <sup>b</sup>
HbA1c-Veränderung	Angaben zum HbA1c-Wert im Studienverlauf siehe vorhergehende Abbildungen						
<b>Pankreatitis<sup>c</sup></b>	Für die Zielpopulation lagen keine Daten vor. Da in der Gesamtpopulation keine Pankreatitis-Ereignisse auftraten, gelten die Daten analog für die Zielpopulation.						
	359	0 (0,0)		359	0 (0,0)		-
<b>Gesamtrate UE<sup>c,h</sup></b>	190	117 (61,6)		171	99 (57,9)		-
<b>Gesamtrate SUE<sup>c,h</sup></b>	190	25 (13,2)		171	16 (9,4)		RR <sup>g,i</sup> : 1,41 [0,78; 2,54] p = 0,266 <sup>b</sup>
<b>Therapieabbrüche wegen UE<sup>c,h</sup></b>	190	11 (5,8)		171	3 (1,8)		RR <sup>g,i</sup> : 3,30 [0,94; 11,63] p = 0,049 <sup>b</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 10: Ergebnisse zum Vergleich des Therapieregimes Saxagliptin vs. Therapieregime Glimpepid (Studie D1680L00002, Zweifachkombination mit Metformin) (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Therapieregime Saxagliptin+Metformin			Therapieregime Glimpepid+Metformin			Saxagliptin vs. Glimpepid Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)		N	Patienten mit Ereignissen n (%)		
<b>Ergänzender Endpunkt Körpergewicht</b>							
Gewichtszunahme von mindestens 7% <sup>j</sup>	187	5 (2,7)		166	3 (1,8)		RR <sup>e</sup> : 1,48 [0,36; 6,10] p = 0,619 <sup>b</sup>
Änderung des Körpergewichts in kg <sup>k</sup>	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SE)	Änderung Studien- ende MW (SE)	Mittelwert- differenz:  -1,5 [-2,2, -0,9] p = k. A.
	189	84,1 (1,2)	-0,58 (0,2)	167	83,1 (1,2)	0,96 (0,2)	
<p>a: <i>Randomized Analysis Set</i> –Population (definiert als alle randomisierten Patienten)  b: Eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [8]).  c: <i>Safety Analysis Set</i>-Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation).  d: Schwerwiegende kardiale Ereignisse. MedDRA SOC „Herzerkrankungen“. Der pU hat zwar eine Auswertung der kardialen Ereignisse für die Zielpopulation vorgelegt, diese beinhaltet jedoch auch nicht schwerwiegende Ereignisse.  e: Schwerwiegende zerebrale Ereignisse. MedDRA SOC „Erkrankungen des Nervensystems“. Eine Auswertung allein ischämischer Ereignisse, z. B. TIA oder Schlaganfall, lag nicht vor.  f: Nach Baseline-Wert adjustierte Mittelwerte - Auswertung der <i>Full Analysis Set</i> Population (definiert als alle randomisierten Patienten mit mindestens einer Gabe der Studienmedikation, mit einem Endpunkt-Wert zu Studienanfang und mindestens einem Wert in der Behandlungsphase).  g: Eigene Berechnung, asymptotisch.  h: Hierbei wurden auch Hypoglykämien erfasst.  i: Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und Konfidenzintervall (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.  j: LOCF-Auswertung der FAS-Population.  k: Nach Gewicht zu Studienbeginn adjustierte Mittelwerte - LOCF-Auswertung der FAS-Population.  FAS: Full analysis set, ITT: Intention-to-treat, k. A.: keine Angaben, KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl ausgewerteter Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ereignis, OR: Odds Ratio, RCT: randomisierte kontrollierte Studie, RR: relatives Risiko, SE: Standardfehler SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TIA: transitorische ischämische Attacke, UE: unerwünschtes Ereignis, vs.: versus.</p>							

### 2.2.3 Zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen

Aus der Studie D1680L00002 ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen der fixen Kombination aus Saxagliptin/Metformin gegenüber einer Therapie mit Glimpepid plus Metformin.

## 2.3 Datenquellen für die bewerteten Studien

### Studie D1680C00001

Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb. Additional analyses of endpoints and subgroups for study: a 52-week international, multi-center, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 52-week extension period to evaluate the safety and efficacy of saxagliptin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone (short-term + long-term clinical study report) [unveröffentlicht]. 2012.

AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Additional analyses of hypoglycemic events for study: a 52-week international, multi-center, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 52-week extension period to evaluate the safety and efficacy of saxagliptin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone (short-term + long-term clinical study report) [unveröffentlicht]. 2013.

AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. A 52-week international, multi-center, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 52-week extension period to evaluate the safety and efficacy of saxagliptin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone: study D1680C00001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. A 52-week international, multi-center, randomized, parallel-group, double-blind, active-controlled, phase III study with a 52-week extension period to evaluate the safety and efficacy of saxagliptin in combination with metformin compared with sulphonylurea in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control on metformin therapy alone (short-term + long-term clinical study report): study D1680C00001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2011.

Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010; 64(12): 1619-1631.

### **Studie D1680L00002**

Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb. Additional analyses of endpoints and subgroups for study: a 52-week, randomised, double blind, active-controlled, multi-centre phase 3b/4 study to evaluate the efficacy and tolerability of saxagliptin compared to glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycaemic control on metformin monotherapy [unveröffentlicht]. 2012.

AstraZeneca. A 52-week, randomised, double blind, active-controlled, multi-centre phase 3b/4 study to evaluate the efficacy and tolerability of saxagliptin compared to glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes mellitus who have inadequate glycaemic control on metformin monotherapy: study D1680L00002; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16 [online]. 13.02.2013 [Zugriff: 09.04.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 152). URL: [https://www.iqwig.de/download/A12-16\\_Saxagliptin\\_Metformin\\_Nutzenbewertung\\_35a\\_SGB\\_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).
2. AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten, Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2013 [Zugriff: 28.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Sanofi-Aventis. Amaryl: Fachinformation [online]. 06.2011 [Zugriff: 08.04.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Pfizer. Fachinformation Glibenese [unveröffentlicht]. 2000.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nutzenbewertung einer langfristigen normnahen Blutzuckersenkung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2: Rapid Report; Auftrag A05-07 [online]. 06.06.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 87). URL: [https://www.iqwig.de/download/A05-07\\_Rapid-Report\\_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-07_Rapid-Report_Normnahe-Blutzuckersenkung-bei-Diabetes-mellitus-Typ-2.pdf).
6. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Empfehlungen zur antihyperglykämischen Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. Arzneiverordnung in der Praxis 2009; 36(Sonderheft 1 Therapieempfehlungen): 1-43.
7. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach; position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35(6): 1364-1379.
8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
9. Merck. Glucophage 500 mg/- 850 mg/- 1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 10.2010 [Zugriff: 02.04.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
10. AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 152: Saxagliptin/Metformin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-16. 2013. [Demnächst verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/43/> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].