

IQWiG-Berichte – Nr. 167

**Saxagliptin/Metformin (neues
Anwendungsgebiet) –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A13-12
Version: 1.0
Stand: 27.06.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Saxagliptin/Metformin (neues Anwendungsgebiet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

19.03.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-12

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Andreas Fritsche, Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Kerstin Staeck
- Katharina Biester
- Ulrich Grouven
- Elke Hausner
- Thomas Kaiser
- Stefan Lhachimi
- Natalia Wolfram
- Min Zhou

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

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

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
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
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	12
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	13
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	14
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	14
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	16
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	16
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	18
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	18
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	18
2.7.2.3.2 Studienpool	20
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	21
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	21
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	21
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	21
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	21

2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	21
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	22
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	22
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	22
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	23
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	23
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	23
3	Kosten der Therapie	24
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	24
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	24
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	24
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	24
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	25
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	25
3.2.1	Behandlungsdauer	25
3.2.2	Verbrauch	26
3.2.3	Kosten.....	26
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	26
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	26
3.2.6	Versorgungsanteile	26
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	26
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	28
4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	28
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	28
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	30
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	30
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	30

5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	30
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	31
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31
6	Literatur	34
Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff vs. Humaninsulin plus Metformin.....	9
Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff vs. Humaninsulin plus Metformin.....	10
Tabelle 4: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff vs. Humaninsulin plus Metformin	11
Tabelle 5: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie für Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff	14
Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU.....	25
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
DDD	Defined Daily Doses
DPP-4	Dipeptidyl-Peptidase 4
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
I. E.	internationale Einheit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IR	immediate release
OAD	orales Antidiabetikum
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial)
SGB	Sozialgesetzbuch
XR	extended release
vs.	versus
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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 eines im Februar 2013 neu zugelassenen Anwendungsgebietes für die Kombination Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.03.2013 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.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. 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 ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein

Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers 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 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 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	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ 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: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (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: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ 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	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung eines im Februar 2013 neu zugelassenen Anwendungsgebietes für die Fixkombination aus Saxagliptin und Metformin (im Weiteren als Saxagliptin / Metformin bezeichnet) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 19.03.2013 übermittelt.

Fragestellung

Die Nutzenbewertung wurde für das neue Anwendungsgebiet von Saxagliptin / Metformin durchgeführt (Wortlaut der Fachinformation):

- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Für dieses neue Anwendungsgebiet hat der pU nur für die Einzelsubstanz Saxagliptin, nicht jedoch für Saxagliptin / Metformin, eine Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Für die Einzelsubstanz Saxagliptin hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Der pU schließt sich auch für Saxagliptin / Metformin dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an.

Die Nutzenbewertung wurde für das Anwendungsgebiet von Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf der Basis randomisiert kontrollierter Studien (Mindestdauer ≥ 24 Wochen).

Ergebnisse

Es wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Demgegenüber führt der pU einen adjustierten indirekten Vergleich von Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch.

Auf der Saxagliptin-Seite schließt der pU eine placebokontrollierte Studie ein (D1680L00006). Diese Studie untersuchte den Vergleich von Saxagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff vs. Placebo plus Metformin plus Sulfonylharnstoff. Als Brückenkompator wählt der pU Metformin plus Sulfonylharnstoff (plus Placebo). Diese Studie ist prinzipiell für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Allerdings wurde ein großer Anteil der Patienten mit Gliclazid statt mit Glibenclamid (wie in 2 der Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) behandelt, ohne dass dies vom pU adressiert wird.

Auf der Komparator-Seite schließt der pU 3 aus seiner Sicht relevante Studien ein. In allen 3 Studien wurde jeweils eine nicht geeignete Patientenpopulation untersucht (keine Patienten, bei denen unter einer maximal verträglichen Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert war) und sie waren überdies zu kurz (Studiendauer jeweils < 24 Wochen). Eine Optimierung der Insulintherapie war nicht oder nur eingeschränkt möglich. Darüber hinaus sprachen folgende Gründe gegen die Verwendbarkeit der 3 Studien:

- Bei Calle-Pascuale 1995 handelt es sich um eine nicht randomisierte kontrollierte Studie, in der Metformin nur in submaximaler Dosis (850 mg täglich) eingesetzt wurde.
- In Kavapil 2006 wurde der Sulfonylharnstoff weder zulassungskonform noch so wie in der Saxagliptin-Studie eingesetzt. Der größte Teil der Patienten wurde zudem mit einer Metformin-Dosis unter 1700 mg täglich behandelt.
- In Malone 2003 wurde der Sulfonylharnstoff ebenfalls weder zulassungskonform noch so wie in der Saxagliptin-Studie eingesetzt. Es blieb unklar, wie viele Patienten mindestens 1700 mg Metformin täglich erhalten hatten.

Insgesamt lagen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Die Nutzenbewertung der fixen Kombination aus Saxagliptin und Metformin (im Weiteren als Saxagliptin / Metformin bezeichnet) wurde für ein im Februar 2013 neu zugelassenes Anwendungsgebiet durchgeführt (Wortlaut der Fachinformation [3]):

- in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

Für dieses neue Anwendungsgebiet hat der pU nur für die Einzelsubstanz Saxagliptin, nicht jedoch für Saxagliptin / Metformin, eine Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Für die Einzelsubstanz Saxagliptin in Kombination mit Metformin + Sulfonylharnstoff hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)

Der pU schließt sich auch für Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA an.

Zusätzlich benennt der pU für das relevante Anwendungsgebiet eine Kombinationstherapie aus Metformin und Sulfonylharnstoff plus einem anderen DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie. Der pU begründet seine Wahl der Population damit, dass in der Praxis Therapiesituationen existieren, in denen der behandelnde Arzt sich noch nicht für eine Initiierung einer Therapie mit Insulin / Humaninsulin entscheidet. Diese Therapiesituationen werden vom pU jedoch nicht näher beschrieben bzw. von sonstigen Therapiesituationen abgegrenzt. Somit ist unklar, wie diese Population charakterisiert ist und wodurch sie sich von derjenigen unterscheidet, für die eine Behandlung mit Insulin angezeigt ist.

Die Nutzenbewertung wird für das Anwendungsgebiet Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt. Die vom pU genannte alternative Vergleichstherapie wird in der Nutzenbewertung nicht betrachtet.

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf der Basis randomisiert kontrollierter Studien. Es wurden nur Studien mit einer Minstdauer von 24 Wochen eingeschlossen.

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3A, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4A, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

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 Sulfonylharnstoff (bis zum 21.01.2013 abgeschlossene Studien)
- Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern zu Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff (letzte Suche 04.02.2013 in bibliografischen Datenbanken bzw. 21.01.2013 in Studienregistern)
- Recherche in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern zu Insulin (ggf. plus Metformin) (letzte Suche 24.01.2013 in bibliografischen Datenbanken bzw. 12.02.2013 in Studienregistern)

Eigene Recherchen:

- Recherche in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern zu Gliptinen zur Überprüfung der Rechercheergebnisse des pU (letzte Suche 19.03.2013 in bibliografischen Datenbanken bzw. 21.03.2013 in Studienregistern)

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4A, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

Aus den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung wurde keine relevante Studie identifiziert, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist. Daher wurde vom pU ein indirekter Vergleich durchgeführt. Nachfolgend werden die vom pU herangezogenen Studien beschrieben und begründet, warum sie für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung nicht geeignet sind.

Der pU führt einen adjustierten indirekten Vergleich von Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber Metformin plus Insulin oder gegenüber Insulin-Monotherapie durch. Für diesen adjustierten indirekten Vergleich legt der pU 4 Studien vor. Auf der Saxagliptin-Seite schließt der pU die placebokontrollierte Studie D1680L00006 ein. Als Brückenkompator wählt er Metformin plus Sulfonylharnstoff (plus Placebo). Auf der Komparator-Seite identifiziert der pU 3 aus seiner Sicht relevante Studien für einen indirekten Vergleich (Calle-Pascuale 1995 [4], Kavapil 2006 [5] und Malone 2003 [6]). Alle 3 Studien sind jedoch zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellung ungeeignet. Die Charakterisierung der Studien ist in Tabelle 2 und eine Beschreibung der Interventionen in Tabelle 3 dargestellt. Tabelle 4 stellt die Ausschlussgründe zusammenfassend dar.

Tabelle 2: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff vs. Humaninsulin plus Metformin

Studie	Studiendesign	Studiendauer	Population	
			Art der Vorbehandlung	Kriterien für eine unzureichende Blutzuckereinstellung
D1680L00006	RCT, doppelblind ^a , parallel, multizentrisch	- Screening-Phase: 2 Wochen - Behandlung: 24 Wochen	Vorbehandlung mit einer Kombination von Metformin (XR oder IR) (≥ 1500 mg) und Sulfonylharnstoff (≥ 50 % der maximal empfohlenen Dosierung) jeweils in maximal verträglicher Dosis für mindestens 8 Wochen vor 1. Visite	HbA1c ≥ 7 % und ≤ 10 % bei 1. Visite
Calle-Pascuale 1995	Non-RCT, offen, parallel	4 Monate	Vorbehandlung mit Sulfonylharnstoff, mindestens 1 Jahr und mindestens die letzten 6 Monate in maximaler Dosis (Glipizid 20 mg oder Äquivalent), ohne weitere Interventionen	HbA1c: mehr als 2 Werte > 7 % innerhalb der letzten 6 Monate
Kavapil 2006	RCT, offen, parallel, multizentrisch	16 Wochen	Vorbehandlung mit Metformin Monotherapie ≥ 850 mg/Tag, mindestens 1 Monat	„Unzureichende Blutzuckerkontrolle“ (keine Angaben zum HbA1c-Wert)
Malone 2003	RCT, offen, parallel, multizentrisch	- Run-in: 2 Wochen - Behandlung: 16 Wochen	Vorbehandlung mit Metformin oder einem Sulfonylharnstoff der 2. Generation mindestens 3 Monate und in der maximalen klinisch-effektiven Dosierung innerhalb der letzten 30 Tage	HbA1c > 125 % des Normalwertes
a: gilt für Saxagliptin und Placebo (offen für Sulfonylharnstoff und Metformin) IR: immediate release; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; XR: extended release				

Tabelle 3: Charakterisierung der Interventionen in den vom pU eingeschlossenen Studien – indirekter Vergleich: Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff vs. Humaninsulin plus Metformin

Studie	Intervention Anzahl Patienten	Komparator Anzahl Patienten
D1680L00006	▪ Saxagliptin: 5 mg täglich ▪ Metformin: Fortführung der stabilen Dosis zu Studienbeginn (≥ 1500 mg) ▪ Sulfonylharnstoff^a: Fortführung der stabilen Dosis zu Studienbeginn (≥ 50 % der maximal empfohlenen Dosierung) ▪ n = 90^b	▪ Placebo für Saxagliptin ▪ Metformin: Fortführung der stabilen Dosis zu Studienbeginn (≥ 1500 mg) ▪ Sulfonylharnstoff^a: Fortführung der stabilen Dosis zu Studienbeginn (≥ 50 % der maximal empfohlenen Dosierung) ▪ n = 90^b
Calle-Pascuale 1995 ^c	▪ ZN-Insulin: 0,3 IE/kg einmal täglich ▪ N = 12	▪ Sulfonylharnstoff: keine Angaben zum eingesetzten Sulfonylharnstoff ▪ Metformin: 850 mg einmal täglich ▪ N = 12
Kavapil 2006 ^c	▪ BIAsp 30: initiale Dosis 0,2 IE/kg täglich (verteilt auf 2x täglich), individuelle Hochtitrierung alle 1-7 Tage in Schritten von 2-4 Einheiten/Injektion ▪ Metformin: mittlere Dosis (Spanne) ca. 1660 mg (500-3000 mg)^e täglich ▪ N = 116	▪ Glibenclamid: Anfangsdosis 1,75 mg 1x täglich bis maximal 10,5 mg^d ▪ Metformin: mittlere Dosis (Spanne) ca. 1660 mg (500-3000 mg)^e täglich ▪ N = 114
Malone 2003	▪ Insulin Lispro Mix (25 % Insulin Lispro und 75 % NPL): Dosierung nach Blutzuckerzielwert: < 7 mmol/l, 2 Stunden nach dem Essen < 10 mmol/l, ohne Hypoglykämiefrequenz zu erhöhen ▪ Metformin: 1500-2550 mg^e (verteilt auf 2-3x täglich), konstante Dosis nach 3. Visite^g ▪ N = 296	▪ Glibenclamid: Dosierung nach Blutzuckerzielwert: < 7 mmol/l^f ▪ Metformin: 1500-2550 mg^e (verteilt auf 2-3x täglich), konstante Dosis nach 3. Visite^g ▪ N = 301
a: eingesetzte Sulfonylharnstoffe: Glibenclamid (7,8 %), Gliclazid (42,4 %), Glimepirid (46,3 %), Glipizid (3,5 %). Prozentuale Angaben (eigene Berechnungen) beziehen sich auf die Gesamtpopulation. Für die relevante Zielpopulation lagen keine Angaben vor b: relevante Zielpopulation, die ≥ 1700 mg Metformin erhalten hat c: 3. Vergleichsgruppe nicht relevant / vom pU nicht herangezogen d: Maximale Dosis konnte überschritten werden, dann wurde die Gabe auf 2 x -täglich verteilt; keine Angaben zur entsprechenden Dosis und zum Anteil der Patienten mit $> 10,5$ mg. e: keine Angaben zum Anteil der Patienten mit adäquater Metformin-Dosierung f: Durchschnittliche Dosierung 14,2 mg (nicht zulassungskonform; Zulassung: maximal 10,5 mg/Tag); keine Angaben zum Anteil der Patienten, die eine Dosis $> 10,5$ mg erhalten haben g: mittlere Dosis (keine Angaben zur Varianz): Intervention: 1813 mg, Brückenkompator: 1968 mg; keine Angaben zum Anteil der Patienten mit adäquater Metformin-Dosierung BIAsp 30: Biphasic Insulin Aspartat 30; IE: Internationale Einheiten; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Zielpopulation; NPL: Neutrales Protamin Lispro; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZN: Zink-verzögert.		

Tabelle 4: Übersicht über die Ausschlussgründe der Studien – indirekter Vergleich:
Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff vs. Humaninsulin plus Metformin

Vergleich Studie	Ausschlussgründe				
	Studiendesign	Population (Art der Vorbehandlung)	Studiendauer	Interventionen / zVT	Brückenkomparatoren
Saxagliptin / Metformin + Sulfonylharnstoff vs. Placebo + Metformin + Sulfonylharnstoff					
D1680L00006				○	○
Insulin vs. Sulfonylharnstoff plus Metformin					
Calle-Pascuale 1995	●	●	●	●	●
Insulin plus Metformin vs. Sulfonylharnstoff plus Metformin					
Kavapil 2006		●	●	●	●
Malone 2003		●	●	●	●
●: Ausschlussgrund; ○: Unklarheit zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie					

Die placebokontrollierte Studie D1680L00006 entspricht prinzipiell den Ein- und Ausschlusskriterien der vorliegenden Fragestellung. Die relevante Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet muss mindestens 1700 mg Metformin täglich erhalten haben. Für die Studie D1680L00006 liegen Ergebnisse für diese Population vor. Somit ist die Studie zwar prinzipiell für einen indirekten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie über den Brückenkomparator Metformin plus Sulfonylharnstoff plus Placebo geeignet, allerdings besteht eine Unklarheit bezüglich der eingesetzten Sulfonylharnstoffe. Ein großer Anteil (42,4 %) der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde mit Gliclazid statt Glibenclamid (wie in 2 der anderen Studien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie) behandelt. So bleibt unklar, ob die Vergleichsintervention als Brückenkomparator für den indirekten Vergleich mit den anderen Studien geeignet wäre. Der pU adressiert dies nicht. Es sei auch darauf hingewiesen, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten sowohl mit Metformin XR (extended release) als auch mit Metformin IR (immediate release) behandelt wurden. Metformin ist in der XR-Formulierung in Europa nicht zugelassen [7]. Es bleibt unklar, wie viele Patienten der relevanten Zielpopulation (Metformin-Tagesdosis ≥ 1700 mg) mit Metformin in einer XR-Formulierung behandelt wurden.

Alle 3 Studien, die der pU für die Komparator-Seite heranzieht (Calle-Pascuale 1995 [4], Kavapil 2006 [5] und Malone 2003 [6]), sind für die vorliegende Fragestellung nicht relevant. In allen 3 Studien wurde jeweils eine nicht geeignete Patientenpopulation untersucht (keine Patienten, bei denen unter einer maximal verträglichen Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs der Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert war) und sie waren überdies zu kurz (Studiendauer jeweils < 24 Wochen). Eine Optimierung der Insulintherapie war nicht oder nur eingeschränkt möglich. Darüber hinaus sprachen folgende Gründe gegen die Verwendbarkeit der 3 Studien:

- Bei Calle-Pascuale 1995 handelt es sich um eine nicht randomisierte kontrollierte Studie. Metformin wurde nur in submaximaler Dosis (850 mg täglich) eingesetzt. Darüber hinaus fehlt die Angabe, welcher Sulfonylharnstoff eingesetzt wurde.
- In Kavapil 2006 wurde der Sulfonylharnstoff nicht konstant in maximal verträglicher Dosis eingesetzt, sondern im Studienverlauf hochtitriert. Die Art der Sulfonylharnstoffbehandlung entspricht damit weder der Zulassungsvoraussetzung noch der Behandlung in Studie D1680L00006. Darüber hinaus konnte für Glibenclamid die maximale Dosis von 10,5 mg täglich [8] überschritten werden. Wie hoch der Anteil der Patienten mit einer zulassungskonformen Dosierung war, blieb unklar. Mit einer durchschnittlichen täglichen Metformin-Gesamtdosis von 1660 mg und einer Spanne von 500 bis 3000 mg wurde zudem der größte Teil der Patienten mit einer Metformin-Dosis unter 1700 mg behandelt.
- Auch der Vergleichsarm in Malone 2003 war als Brückenkomparator ungeeignet, da der Sulfonylharnstoff nicht konstant in maximal verträglicher Dosis gegeben, sondern hochtitriert wurde. Ebenfalls konnte auch in Malone 2003 die maximal zugelassene Glibenclamid-Dosis überschritten werden. Bei einem Metformin-Dosisbereich von 1500 bis 2550 mg täglich blieb schließlich unklar, wie viele Patienten mindestens 1700 mg Metformin täglich erhalten hatten.

Zusammenfassung

Insgesamt liegen keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens der Kombination Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für das zu bewertende Anwendungsgebiet liegen keine relevanten Daten vor, weder für einen direkten Vergleich noch für einen indirekten Vergleich. Damit ist der Zusatznutzen von Saxagliptin / Metformin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU insofern ab, als er für Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der von ihm herangezogenen zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin + Humaninsulin) keine Aussage zum Zusatznutzen trifft. Vielmehr leitet er einen Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Insulin-Monotherapie ab, die vom pU nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie definiert wurde (siehe hierzu auch Abschnitt 2.7.1 „Angaben der zweckmäßigen Vergleichstherapie“ und Abschnitt 2.7.2.8.2).

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da die vom pU eingeschlossenen Studien sich aus den zuvor genannten Gründen nicht zur Durchführung eines indirekten Vergleichs für das relevante Anwendungsgebiet gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eignen.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Das Dossier bezieht sich auf das im Februar 2013 neu zugelassene Anwendungsgebiet der Fixkombination von Saxagliptin mit Metformin (Saxagliptin / Metformin). Demnach ist Saxagliptin / Metformin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff „als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert“ [3].

Der pU hat für Saxagliptin / Metformin zu diesem Anwendungsgebiet keine separate Beratungsanfrage an den G-BA gestellt. Stattdessen bezieht sich der pU auf die entsprechende Beratung zur Einzelsubstanz Saxagliptin.

Die vom G-BA für Saxagliptin festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die vom pU genannten Vergleichstherapien sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Übersicht über die zweckmäßige Vergleichstherapie für Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff

Anwendungsgebiet	zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ^a	Vergleichstherapie des pU	
		Primär	Alternativ ^b
Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff	Metformin + Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist)	Humaninsulin ^c + Metformin	Metformin + Sulfonylharnstoff + einen anderen DPP-4-Inhibitor
a: für das entsprechende Anwendungsgebiet der Einzelsubstanz Saxagliptin, da eine Beratungsanfrage des pU für Saxagliptin / Metformin nicht vorlag b: für die Patienten, für die laut pU eine Therapie mit Humaninsulin noch nicht angezeigt ist c: inkonsistente Angaben im Dossier (der pU nennt teilweise Humaninsulin und teilweise Insulin – ohne Einschränkung auf das vom G-BA genannte Humaninsulin) DPP-4: Dipeptidyl-Peptidase-4; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU übernimmt für Saxagliptin / Metformin die vom G-BA für die Einzelsubstanz Saxagliptin im gleichen Anwendungsgebiet festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (=Humaninsulin plus Metformin), da eine Beratungsanfrage des pU für Saxagliptin / Metformin nicht vorlag. Der pU führt ergänzend aus, dass die

Vergleichstherapie „Humaninsulin allein“ für das vorliegende Dossier nicht von Relevanz sei. Humaninsulin ohne Metformin sei bei einer unzureichenden Wirkung von Metformin oder einer Metforminunverträglichkeit indiziert. Das Anwendungsgebiet sehe aber laut pU explizit die orale Dreifachtherapie unter Einschluss von Metformin vor und setze damit eine Metforminverträglichkeit voraus.

Die Argumentation des pU „Humaninsulin allein“ in seinem Dossier nicht zu betrachten ist nachvollziehbar. Seine Argumentation an anderer Stelle des Dossiers, aufgrund einer unzureichenden Evidenzlage auch Humaninsulin in der Monotherapie zu betrachten, steht im Widerspruch zu diesem von ihm inhaltlich begründeten Vorgehen. Zudem weicht der pU beim Studieneinschluss von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab, indem er auch Studien mit Insulinanaloga berücksichtigt. Dies hat jedoch für die vorliegende Bewertung keine Bedeutung.

Angaben zur alternativen Vergleichstherapie

Aus der Sicht des pU gibt es eine Patientenpopulation im relevanten Anwendungsgebiet, für die eine Insulintherapie noch nicht angezeigt ist. Für diese Patientenpopulation benennt der pU Metformin plus Sulfonylharnstoff und einen anderen DPP-4-Inhibitor als alternative Vergleichstherapie. Der pU begründet dies damit, dass in der Praxis Therapiesituationen existieren, in denen der behandelnde Arzt sich noch nicht für eine Initiierung einer Therapie mit Insulin / Humaninsulin entscheidet.

Diese Therapiesituationen werden vom pU jedoch nicht näher beschrieben beziehungsweise von sonstigen Therapiesituationen abgegrenzt. Somit ist unklar, wie diese Population charakterisiert ist und wodurch sie sich von derjenigen unterscheidet, für die eine Behandlung mit Insulin angezeigt ist. Eine klar abgrenzbare Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet ist nicht erkennbar. Für weitere Ausführungen zu dieser Thematik siehe Dossierbewertung Dapagliflozin (Auftrag A12-18), Seite 27 [9].

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Vorgehen:

- Für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff wird als zweckmäßige Vergleichstherapie primär Metformin + Humaninsulin angesehen. Das Vorgehen des pU, die Vergleichstherapie ausschließlich in der Kombination mit Metformin als relevant für die Nutzenbewertung anzusehen, ist nachvollziehbar. Studien mit Humaninsulin ohne Metformin werden jedoch nicht per se ausgeschlossen.
- Für Studien, in denen (auch) Insulinanaloga verwendet wurden, wird jeweils geprüft, ob diese für die Nutzenbewertung geeignet sind.
- Die vom pU genannte alternative Vergleichstherapie wird bei der Bewertung nicht berücksichtigt und nicht weiter kommentiert.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen der Kombination Saxagliptin / Metformin in der Indikation Typ-2-Diabetes mellitus bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin und der maximal verträglichen Dosis eines Sulfonylharnstoffs allein nicht ausreichend kontrolliert sind und bei denen eine Insulintherapie angezeigt ist, in Kombination mit diesem Sulfonylharnstoff als Ergänzung zu Diät und Bewegung, gegenüber der vom G-BA für die entsprechende freie Kombination festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Metformin in Kombination mit Humaninsulin) nachzuweisen. Die Bewertung soll auf Grundlage von randomisierten kontrollierten Studien erfolgen.

Der vom pU genannten Fragestellung wird nur in Teilen gefolgt. Die Abweichungen werden im Folgenden dargestellt:

Population

Grundsätzlich ist die vom pU definierte Zielpopulation adäquat und berücksichtigt maßgeblich bei der Definition der Patientenpopulation den Zulassungsstatus gemäß Fachinformation [3]. Der pU ergänzt diese Definition allerdings um den Zusatz „und bei denen eine Insulintherapie angezeigt ist“. Dies hebt er vermutlich hervor, um die Fragestellung von seiner alternativen Fragestellung abzugrenzen (siehe Abschnitt 2.7.1 „Angaben zur alternativen Vergleichstherapie“).

In der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien beschreibt der pU, bei unzureichender Evidenzlage auch Studien zu berücksichtigen, die eine Patientenpopulation einschließen, die mit einer Kombinationstherapie aus Sulfonylharnstoff oder Metformin zusammen mit Diät und Bewegung einen nicht ausreichend kontrollierten Blutzucker aufweist. Die zulassungskonforme Einschränkung für das relevante Anwendungsgebiet auf eine Vorbehandlung mit der maximal verträglichen Dosis von sowohl Metformin als auch Sulfonylharnstoff wird vom pU hier im Gegensatz zu seinen Ausführungen im vorangehenden Text nicht mehr genannt.

Patienten, die allerdings nicht bereits schon eine maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch eines Sulfonylharnstoffs erhalten haben, die den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert, befinden sich in einem anderen (früheren) Krankheitsstadium, als es für das relevante Anwendungsgebiet angezeigt ist.

Studiendauer

Der pU legt eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als Einschlusskriterium fest. In der tabellarischen Übersicht über die Einschlusskriterien stellt er jedoch ergänzend dar, dass bei nicht ausreichender Evidenzlage auch Studien mit einer Studiendauer von ≥ 16 Wochen eingeschlossen werden.

Dem Vorgehen des pU, unter den genannten Bedingungen auch Studien mit einer Dauer von weniger als 24 Wochen einzuschließen, kann nicht gefolgt werden. Die Mindeststudiendauer von 24 Wochen ist notwendig, um eine hinreichend lange Behandlungs- und Beobachtungsdauer nach der Ein- beziehungsweise Umstellungsphase in den Studien zu gewährleisten und die Ergebnisse interpretieren zu können. Dies entspricht auch der von der EMA empfohlenen Mindeststudiendauer für konfirmatorische Studien von 6 Monaten für die Untersuchung von Therapien zur Behandlung des Diabetes mellitus [10], wobei eine Ausweitung der Studiendauer auf 12 Monate wünschenswert ist, um Wirksamkeit und Sicherheit über einen längeren Zeitraum zu überprüfen.

Intervention

Als Einschlusskriterium zur Identifizierung relevanter Studien formuliert der pU Saxagliptin in der Dosierung von 5 mg täglich und Metformin in der Kombinationstherapie in einer Minstdosis von 1700 mg. Letzteres geht aus der tabellarischen Übersicht der Einschlusskriterien allerdings nicht mehr hervor.

Für das relevante Anwendungsgebiet muss die Zielpopulation mindestens 1700 mg Metformin erhalten, was sich aus der Fixkombination ergibt, die pro Gabe entweder 850 mg oder 1000 mg enthält [3].

Vergleichstherapie

Der pU gibt an, der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu folgen (Metformin plus Humaninsulin). Dabei ergänzt der pU, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet ausschließlich die Kombination von Metformin plus Humaninsulin relevant ist. Gemäß der tabellarischen Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien plant der pU aber, bei nicht ausreichender Evidenzlage auch Studien zu Metformin + Insulin (Humaninsulin oder Insulinanaloga) sowie Humaninsulin-Monotherapie für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Seine Argumentation, aufgrund einer unzureichenden Evidenzlage Humaninsulin in der Monotherapie zu betrachten, steht in Widerspruch zu seinem in Modul 3 inhaltlich begründeten Vorgehen. Die Ausweitung der Vergleichstherapie auf Metformin plus Insulinanaloga weicht zudem von der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Der pU begründet nicht, warum aus seiner Sicht Studien mit Insulinanaloga für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung geeignet sind.

Endpunkte

Mit Ausnahme der Endpunkte Gewichtsveränderung, Therapiezufriedenheit und Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle sind die vom pU in seiner Fragestellung genannten patientenrelevanten Endpunkte nachvollziehbar. Zur Einschätzung der Endpunkte Gewichtsveränderung, Therapiezufriedenheit und Studienabbrüche aufgrund unzureichender glykämischer Kontrolle siehe die Dossierbewertung zu Saxagliptin / Metformin (Auftrag A12-16) auf S. 20 / 21 [11].

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Vorgehen:

- Es werden ausschließlich Studien eingeschlossen, bei denen die Patienten zulassungskonform für das vorliegende Anwendungsgebiet mit Metformin und Sulfonylharnstoff jeweils in maximal verträglicher Dosis vorbehandelt wurden.
- Es werden ausschließlich Studien mit einer Minstdauer von 24 Wochen berücksichtigt.
- Es werden ausschließlich Studien mit einer zulassungskonformen Metformindosierung von mindestens 1700 mg eingeschlossen.
- Für Studien, in denen (auch) Insulinanaloge verwendet wurden, wird jeweils geprüft, ob diese für die Nutzenbewertung geeignet sind.

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 4A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens keine relevanten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.7.1, 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2), 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

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Studienliste des pU

Der pU benennt in seiner Studienliste für die Therapie mit der Kombination Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff 3 Studien, von denen er 1 Studie als relevant für den indirekten Vergleich erachtet (Studie D1680L00006).

Studien zu direkten Vergleichen***Bibliografische Literaturrecherche***

Zur Identifizierung von relevanten Studien zu Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff war keine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Trotzdem hat der pU eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Aus der Prüfung der bibliografischen Literaturrecherche ergaben sich folgende Mängel:

- Die Prüfung ergab Inkonsistenzen bei der Verwendung von Trunkierungen und Wortvarianten. So hat der pU beispielsweise die Suchen mit dem Freitextbegriff „diabetes mellitus“ stark eingeschränkt, sodass weitere passende Begriffe wie z. B. „type 2 diabetes“ nicht mitgesucht wurden.
- Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in EMBASE in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Bei der Recherche in EMBASE (Modul 4A, Anhang 4-A) wurden bei der Suche Referenzen, die im Documentation-type-Feld (DIMDI) den Eintrag „review“ haben, mit einer NOT-Verknüpfung ausgeschlossen. In der Literatur [12,13] wird kontrovers diskutiert, ob der Gebrauch einer NOT-Verknüpfung einen adäquaten Ausschluss bestimmter Publikationstypen darstellt.

Studienregister

Der pU führte die laut Dossiervorlagen geforderte Suche in Studienregistern (randomisierte kontrollierte Studien [RCT] mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Aus der Prüfung ergaben sich folgende Mängel: Im ICTRP Search Portal wurde der Begriff „Diabetes mellitus“ im Condition-Feld gesucht. Das hat zur Folge, dass Studien, die im Condition-Feld den Eintrag „diabetes“ haben, nicht gefunden werden. Eine Überprüfung der Suche mit entsprechender Anpassung hat weitere Treffer ergeben.

Zusammenfassung

Die beschriebenen Mängel in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU unvollständig ist.

Aufgrund der Bestandsmarktbewertung der Gliptine wurde im Vorfeld eine systematische Recherche zu allen zugelassenen Gliptinen in bibliografischen Datenbanken und Studienregistern durch das Institut durchgeführt. Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde ein Abgleich mit den Ergebnissen dieser systematischen Literaturrecherche durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff identifiziert.

Studien zu indirekten Vergleichen

Da nach Angaben des pU keine direkt vergleichende Studie zu Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin (ggf. plus Metformin) vorlag, hat er zur Identifizierung relevanter Studien für einen indirekten Vergleich eine separate Recherche durchgeführt.

Bibliografische Literaturrecherche und Suche in Studienregistern

Um die relevanten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin (ggf. plus Metformin) zu identifizieren, waren eine bibliografische Literaturrecherche und eine Recherche in Studienregistern gefordert, da der pU einen indirekten Vergleich durchgeführt hat. Diese Recherchen führte der pU auch durch.

Die identifizierten Mängel sind identisch zur Suche mit dem zu bewertenden Arzneimittel.

Zusammenfassung

Die beschriebenen Mängel in bibliografischen Datenbanken und in Studienregistern haben möglicherweise zur Folge, dass der resultierende Studienpool des pU für den indirekten Vergleich unvollständig ist. Da jedoch keine der vom pU identifizierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für einen indirekten Vergleich geeignet ist, wurde auf eine Vollständigkeitsprüfung verzichtet.

Auf eine Vollständigkeitsprüfung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde deshalb verzichtet.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Direkte Vergleiche

Direkt vergleichende Studien zwischen Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff und der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Humaninsulin + Metformin) liegen nicht vor.

Indirekte Vergleiche

Der pU präsentiert für Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff einen indirekten Vergleich mit Humaninsulin plus Metformin. Als Brückenkompator wurde Sulfonylharnstoff plus Metformin (plus Placebo) gewählt.

Für den indirekten Vergleich schließt der pU auf der Seite der Intervention (Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff) eine placebokontrollierte Studie (Studie D1680L00006) ein.

Auf der Komparator-Seite identifizierte der pU über eine bibliografische Literaturrecherche 3 aus seiner Sicht relevante Studien für den indirekten Vergleich (Calle-Pascuale 1995 [4], Kavapil 2006 [5] und Malone 2003 [6]). Allerdings sind, wie in Abschnitt 2.3.1 ausführlich beschrieben, diese Studien für die Fragestellung nicht relevant.

In der Gesamtschau liegen weder für einen direkten noch für einen indirekten Vergleich relevante Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff vor.

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

Da der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich irrelevant ist, sind auch die Ausführungen des pU zu den entsprechenden Studienergebnissen nicht relevant. Damit entfallen die Kommentare zu Studiendesign, Verzerrungspotenzialen, Population etc.

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

Im Dossier des pU wurden keine direkt vergleichenden nicht randomisierten Studien herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen 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

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

Der pU bezieht sich in Modul 4A in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise jeweils auf die von ihm für den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studien. Die vorgelegten Studien sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet (siehe Abschnitte 2.7.1, 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2).

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 4A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beschreibt in Modul 4A (Abschnitt 4.4.2) des Dossiers, dass die Ergebnisse zum Zusatznutzen auf einem adjustierten indirekten Vergleich von Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff und der zweckmäßigen Vergleichstherapie Insulin mit oder ohne Metformin basieren. Insgesamt beansprucht der pU einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber einer Insulin-Monotherapie.

Mit der in Abschnitt 4.4.2 als zweckmäßige Vergleichstherapie genannten Intervention weicht er von seiner im Modul 3A geführten Argumentation ab (siehe Abschnitt 2.7.1). Der vom pU abgeleitete Zusatznutzen beruht ausschließlich auf Ergebnissen zur Reduktion des Körpergewichts sowie – was lediglich aus der Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.2.1.3.4 und nicht aus Abschnitt 4.4.2 (jeweils Dossier, Modul 4A) zu entnehmen ist – aus dem indirekten Vergleich mit einer einzelnen nicht randomisierten Studie nach 16 Wochen (Calle-Pascuale 1995).

Die Einschätzung des pU wird insgesamt nicht geteilt, da aus den zuvor genannten Gründen keine Daten vorgelegt wurden, die zur Beantwortung der relevanten Fragestellung geeignet sind. Somit sind auch die Angaben des pU zum Ausmaß des Zusatznutzens sowie zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nicht zu verwerten. Nähere Ausführungen dazu sind den Abschnitten 2.3.1, 2.7.1, 2.7.2.1 und 2.7.2.3.2 zu entnehmen.

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

Die Angaben des pU zur Begründung der Vorlage indirekter Vergleiche befinden sich in Modul 4A (Abschnitt 4.5.1) des Dossiers.

Der pU begründet die Vorlage eines adjustierten indirekten Vergleiches mit dem Fehlen von direkten Vergleichsstudien gegenüber der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Argumentation des pU, dass das Fehlen direkt vergleichender Studien einen indirekten Vergleich erforderlich macht, ist nachvollziehbar. Die vom pU eingeschlossenen Studien eignen sich jedoch aus den zuvor genannten Gründen nicht für einen indirekten Vergleich (zur ausführlichen Argumentation siehe Abschnitt 2.3.1 und 2.7.2.3.2).

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier findet sich keine Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien oder weiterer Untersuchungen.

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

Da keine relevanten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in die Bewertung eingeschlossen wurden, wird die Verwendung von Surrogatendpunkten im Dossier des pU nicht weiter kommentiert.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der Diabetes mellitus Typ 2 ist vom pU nachvollziehbar dargestellt. Um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, ist Saxagliptin / Metformin in Kombination mit Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie, Bezeichnung: Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff) als Ergänzung zu Diät und Bewegung angezeigt, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert [3].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU sieht durch die Gewichtsreduktion sowie die Verminderung von Hypoglykämien therapeutische Vorteile von Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

GKV-Patienten in der Zielpopulation

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

Der pU legt eine IMS-Disease-Analyzer-Studie für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation zugrunde. Diese Studie des Unternehmens IMS Health erfasst Verschreibungsdaten zu mit verschiedenen Antidiabetika behandelten Patienten im Jahr 2011. Aus diesen detaillierten Daten soll sich die Anzahl der Typ-2-Diabetiker nach Medikationsstatus in Deutschland hochrechnen lassen. Die Gesamtzahl der diagnostizierten Typ-2-Diabetiker beträgt hochgerechnet 6 640 712 (Modul 3A des Dossiers, S. 38). Um den IMS-Datensatz zu validieren, vergleicht der pU die hochgerechneten Prävalenzdaten mit denen in der Publikation von Hoffmann et al. aus dem Jahr 2011 [14]. Angesichts der hohen Übereinstimmung geht der pU von einer guten Repräsentativität der IMS-Disease-Analyzer-Studie aus.

Für Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff nimmt der pU an, dass bei nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle mittels Metformin und Sulfonylharnstoff zusätzlich ein drittes OAD gegeben wird.

Die Anzahl der GKV-Versicherten in der Zielpopulation laut pU ist Tabelle 6 zu entnehmen. Dabei nimmt er an, dass der GKV-Anteil 90 % beträgt.

Tabelle 6: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation laut pU

Indikation	Operationalisierung	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff	Metformin ^a + Sulfonylharnstoff + OAD	76 496 ^b
a: ≥ 1700 mg b: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung, OAD: orales Antidiabetikum		

Bewertung des Instituts

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

Für die IMS-Daten weist der pU jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie. Diese Intransparenz ist als kritisch anzusehen. Allerdings ist die vom pU angegebene Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation in ihrer Größenordnung plausibel.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

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

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.3) des Dossiers. Zusätzlich zu den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien stellt der pU eine weitere Vergleichstherapie dar, welche in dieser Bewertung jedoch nicht berücksichtigt wird (siehe Abschnitt 2.2).

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben zur Behandlungsdauer sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen den Fach- und Gebrauchsinformationen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Saxagliptin / Metformin sind korrekt. Für Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) sowie Insulin gibt der pU ausschließlich die Defined Daily Doses (DDD) an, jedoch keine zugelassenen Dosierungen nach Fach- und Gebrauchsinformation.

3.2.3 Kosten

Die Kosten von Saxagliptin / Metformin stellt der pU korrekt dar (Stand: Lauer-Taxe im Januar 2013). Die Kostendarstellungen für Metformin und Insulin sind unvollständig, weil der Rabatt gemäß § 130a SGB V unberücksichtigt blieb. Darüber hinaus gibt der pU zwar an, für jeden Wirkstoff die größte Packung ausgewählt zu haben; dies trifft für die Insulinpackung jedoch nicht zu. Allerdings sind die Kostenangaben in ihrer Größenordnung plausibel.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen stellt der pU ausführlich und für Saxagliptin / Metformin, Metformin und Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid) nachvollziehbar dar. Für Insulin sollen laut pU zusätzlich Kosten für Einmalnadeln zur Insulinapplikation, Blutzuckerteststreifen und Lanzetten berücksichtigt werden. Dem kann das Institut nicht folgen, da die Fach- und Gebrauchsinformation diese bei Insulininjektion nicht regelhaft vorsieht.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Jahrestherapiekosten pro Patient gibt der pU für Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff in Höhe von 684,02 bis 701,50 € an. Für die zweckmäßigen Vergleichstherapien Insulin allein bzw. Insulin in Kombination mit Metformin gibt der pU die Jahrestherapiekosten pro Patient jeweils in Höhe von 743,07 bis 812,34 € an. Diese Angaben sind in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien weichen nach oben ab, da auch Kosten für Leistungen, welche die Fach- und Gebrauchsinformation nicht regelhaft vorsieht, berücksichtigt wurden.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erwartet einen kleinen Versorgungsanteil vor dem Hintergrund einiger Steuerungsinstrumente wie Therapiehinweise, Leitlinien, insbesondere Disease-Management-Programme und Leitsubstanzquoten. Werden die Quoten vollkommen erreicht, so bleibt nach Darstellung des pU nur ein Anteil von ca. 11 % für OAD außerhalb der Klassen Metformin und Sulfonylharnstoffe.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Angaben zur Zielpopulation sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel. Für die IMS-Daten weist der pU jedoch die vorhandene statistische Unsicherheit weder aus noch diskutiert er sie.

Für Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patient in ihrer Größenordnung plausibel. Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien weichen nach oben ab, da vom pU auch Kosten für Leistungen, welche die Fach- und Gebrauchsinformation nicht regelhaft vorsieht, berücksichtigt wurden.

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 und in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

Der pU beschreibt in Abschnitt 2.1.2 des Dossiers in nachvollziehbarer Weise den Wirkmechanismus der in der Wirkstoffkombination enthaltenen Wirkstoffe Saxagliptin und Metformin sowie anderer bereits in Deutschland zugelassenen oralen Antidiabetika.

Zugelassene Anwendungsgebiete

In Abschnitt 2.2.1 und 2.2.2 des Dossiers beschreibt der pU das Anwendungsgebiet, auf das sich das Dossier bezieht, sowie weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete der zu bewertenden Kombination aus Saxagliptin und Metformin. Die Angaben zu den in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten entsprechen der Fachinformation.

Abschnitt 2.2.3 des Dossiers soll über den internationalen Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels informieren. Der pU beschreibt in diesem Abschnitt den Zulassungsstatus der hier zu bewertenden Kombination von Saxagliptin / Metformin (2,5 mg Saxagliptin/850 mg Metformin HCl immediate release; 2,5 mg Saxagliptin/1000 mg Metformin HCl immediate release) in der Europäischen Union, in Kanada und in der Schweiz. Weiterhin wird erwähnt, dass zum Zeitpunkt der Dossiererstellung weltweit in 32 Ländern eine Zulassung von Saxagliptin / Metformin für die Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 vorliege. Diese Angaben sind unzureichend, da außer für die Europäische Union, für Kanada und für die Schweiz das konkret zugelassene Anwendungsgebiet sowie das Datum der Zulassungserteilung nicht angegeben sind. Für die Europäische Union wird das Datum der erstmaligen Zulassungserteilung mit 24.11.2011 genannt.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3A (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Abschnitt 3.4.1 des Dossiers soll Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus der Fach- oder Gebrauchsinformation ergeben. Die seitens des pU

gemachten Angaben sind insbesondere im Abgleich mit dem Inhalt des Abschnitts 3.4.3 (Informationen aus dem Risk-Management-Plan) umfassend.

Abschnitt 3.4.2 des Dossiers soll Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung benennen, die sich aus Anhang IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR (European Public Assessment Report) für das zu bewertende Arzneimittel ergeben. Da der EPAR zu Saxagliptin / Metformin [7] keinen Anhang IV enthält, wurden vom pU in diesem Abschnitt keine entsprechenden Angaben gemacht.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Die fixe Kombination Saxagliptin / Metformin ist für das nachfolgend genannte Anwendungsgebiet neu zugelassen [3]:

- In Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d. h. als Dreifach-Kombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten im Alter von 18 Jahren und älter mit Typ-2-Diabetes-mellitus zu verbessern, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert.

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff ist Metformin plus Humaninsulin (Hinweis: Therapie nur mit Humaninsulin, wenn Metformin nicht ausreichend wirksam ist).

Aus den vorliegenden Daten ergibt sich kein Beleg für einen Zusatznutzen von Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff im Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Folglich gibt es auch keine Patientengruppen, für die sich ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen ableiten lässt.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

5.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation verwendet der pU eine IMS-Disease-Analyzer-Studie, welche die Gesamtzahl der diagnostizierten Typ-2-Diabetiker auf ca. 6 640 000 hochrechnet. Für Saxagliptin / Metformin plus Sulfonylharnstoff gibt der pU 76 496 GKV-Versicherte in der Zielpopulation an. Diese Angaben sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel.

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Indikation	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Saxagliptin / Metformin + Sulfonylharnstoff	Diabetes mellitus Typ 2, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	76 496 ^a	Die Angaben sind nachvollziehbar und in ihrer Größenordnung plausibel, jedoch bildet der pU die Unsicherheit in den Patientenzahlen nicht hinreichend ab.
a: Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapie-kosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Saxagliptin / Metformin + Sulfonylharnstoff	Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, wenn die maximal verträgliche Dosis sowohl von Metformin als auch des Sulfonylharnstoffs den Blutzucker nicht ausreichend kontrolliert	684,02–701,50 ^a	Die Jahrestherapiekosten für die zweckmäßigen Vergleichstherapien weichen nach oben ab, da auch Kosten für Leistungen, welche die Fach- und Gebrauchsinformation nicht regelhaft vorsieht, berücksichtigt wurden.
Humaninsulin (+ Metformin)		743,07–812,34 ^a	
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung, pU: pharmazeutischer Unternehmer			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„Die Fach- und Gebrauchsinformation empfiehlt, Komboglyze zweimal täglich zu einer Mahlzeit einzunehmen. Für Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis von Metformin allein nicht ausreichend kontrolliert sind, entspricht die Dosierung einer

Gesamttagesdosis von 5 mg Saxagliptin, aufgeteilt auf zweimal 2,5 mg, zusätzlich zu der bereits eingenommen Dosis Metformin. Patienten, die von separaten Saxagliptin- und Metformin-Tabletten umgestellt werden, erhalten die Dosierung von Saxagliptin und Metformin, die sie auch bisher eingenommen haben.

Bei älteren Patienten (65 Jahre und älter) sollte Komboglyze mit Vorsicht, unter Überwachung der Nierenfunktion, angewandt werden. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen. Für immunsupprimierte Patienten liegen keine Erfahrungen über die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Saxagliptin vor.

Komboglyze ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile sowie bei einer Vorgeschichte einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion gegen DPP-4i, bei diabetischer Ketoazidose oder diabetischem Präkoma, bei mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <60 ml/min), bei akuten Erkrankungen, die potenziell die Nierenfunktion beeinflussen können, bei akuten oder chronischen Erkrankungen, die zu einer Gewebhypoxie führen können, bei Leberfunktionsstörung, akuter Alkoholvergiftung oder Alkoholismus. Während der Stillzeit ist Komboglyze ebenfalls kontraindiziert.

Die Serum-Kreatinin-Konzentration sollte bei Patienten mit normaler Nierenfunktion mindestens einmal jährlich bestimmt werden, bei eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-Kreatinin-Spiegel an oder über der Obergrenze des Normalwertes) sowie bei älteren Patienten mindestens zwei- bis viermal pro Jahr.

In sehr seltenen Fällen kann aufgrund einer Akkumulation von Metformin eine potenziell lebensbedrohliche Laktatazidose auftreten, vor allem bei Diabetikern mit signifikanter Niereninsuffizienz. Im Fall einer Laktatazidose muss Komboglyze abgesetzt und der Patient sofort in ein Krankenhaus eingewiesen werden. Die wirksamste Methode für die Entfernung von Laktat und Metformin aus dem Blut ist die Hämodialyse. Auch Saxagliptin und sein Hauptmetabolit können mittels Hämodialyse eliminiert werden. Bei Behandlung mit Saxagliptin wurde gelegentlich über Pankreatitiden und Überempfindlichkeitsreaktionen (selten anaphylaktische Reaktionen) berichtet.

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

Die Inzidenzen von Pankreatitiden, Malignomen, Überempfindlichkeitsreaktionen und anderen wichtigen potenziellen unerwünschten Ereignissen werden in laufenden kardiovaskulären Langzeit-Outcomestudien als Sicherheitsparameter erfasst.“

6 Literatur

1. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 06.12.2012 [Zugriff: 17.05.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO_2012-12-06.pdf.
3. AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb. Komboglyze 2,5 mg/850 mg Filmtabletten, Komboglyze 2,5 mg/1000 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2013 [Zugriff: 07.03.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Calle-Pascual AL, Garcia-Honduvilla J, Martin-Alvarez PJ, Vara E, Calle JR, Munguira ME et al. Comparison between acarbose, metformin, and insulin treatment in type 2 diabetic patients with secondary failure to sulfonylurea treatment. Diabete Metab 1995; 21(4): 256-260.
5. Kvapil M, Swatko A, Hilberg C, Shestakova M. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2006; 8(1): 39-48.
6. Malone JK, Beattie SD, Campaigne BN, Johnson PA, Howard AS, Milicevic Z. Therapy after single oral agent failure: adding a second oral agent or an insulin mixture? Diabetes Res Clin Pract 2003; 62(3): 187-195.
7. European Medicines Agency. Komboglyze: European public assessment report [online]. 16.12.2011 [Zugriff: 01.02.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002059/WC500119390.pdf.
8. Heumann. Glibenclamid 3,5 Heumann: Fachinformation [online]. 07.2010 [Zugriff: 31.01.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dapagliflozin: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A12-18 [online]. 12.03.2013 [Zugriff: 18.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 155). URL: https://www.iqwig.de/download/A12-18_Dapagliflozin_Nutzenbewertung_35a-SGB-V.pdf.
10. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus [online]. 14.05.2012 [Zugriff: 30.04.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf.

11. 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-](https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf)

[16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A12-16_Saxagliptin_Metformin_Nutzenbewertung_35a_SGB_V.pdf).

12. Iansavichene AE, Sampson M, McGowan J, Ajiferuke IS. Should systematic reviewers search for randomized, controlled trials published as letters? Ann Intern Med 2008; 148(9): 714-715.

13. Wilczynski NL, McKibbin KA, Haynes RB. Search filter precision can be improved by NOTing out irrelevant content. AMIA Annu Symp Proc 2011; 2011: 1506-1513.

14. Hoffmann F, Icks A. Diabetes prevalence based on health insurance claims: large differences between companies. Diabet Med 2011; 28(8): 919-923.

Anhang A – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Fritsche, Andreas	Nein	Ja / Nein	Ja / Nein	Ja / Nein	Nein	Nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Die Bewertung sollte zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt werden. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen beinhalten 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 ggf. zusätzliche Informationen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?